

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039526**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.02.07

(21) Номер заявки
202090270

(22) Дата подачи заявки
2018.07.06

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА**

(31) **17180721.7**

(32) **2017.07.11**

(33) **EP**

(43) **2020.04.30**

(86) **PCT/EP2018/068366**

(87) **WO 2019/011802 2019.01.17**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE);
ХАЙДРА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ЭлЭлСи
(US)**

(72) Изобретатель:
**Герлах Кай, Айкмайер Кристиан,
Зауэр Ахим, Юст Штефан (DE),
Шенар Бертран Л. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A2-2014143799**

(57) Изобретение относится к замещенным производным ксантина, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в терапии, особенно при лечении состояний, связанных с TRPC5-содержащими ионными каналами.

B1

039526

039526

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к замещенным производным ксантина, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в терапии, особенно при лечении или профилактике состояний, связанных с TRPC5-содержащими ионными каналами.

Уровень техники изобретения

Существует множество белков ионных каналов, опосредующих поток ионов через клеточные мембраны. Надлежащая экспрессия и функция белков ионных каналов имеет важное значение для поддержания клеточной функции и внутриклеточной коммуникации. Многочисленные заболевания являются результатом неправильной регуляции мембранного потенциала или неправильного обращения кальция. Учитывая центральное значение ионных каналов в модуляции мембранного потенциала и ионного потока в клетках, идентификация средств, которые могут стимулировать или ингибировать определенные ионные каналы, представляет большой интерес в качестве инструментов исследования и в качестве возможных терапевтических средств.

Катионные каналы, такие как катионный канал транзиторного рецепторного потенциала (TRP) подсемейства C, член 5 (TRPC5), модулируют поток ионов кальция и натрия через клеточные мембраны. Приток натрия и кальция приводит к деполяризации клетки. Это увеличивает вероятность того, что потенциал-зависимые ионные каналы достигнут порога, необходимого для активации. В результате активация неселективных катионных каналов может повысить электрическую возбудимость и увеличить частоту потенциалозависимых событий. Потенциалозависимые события включают, но не ограничиваются ими, нейронные потенциалы действия, потенциалы действия сердечной мышцы, сокращение гладких мышц, сокращение сердечной мышцы и сокращение скелетных мышц.

Приток кальция, вызываемый активацией неселективных катионных каналов, таких как TRPC5, также изменяет внутриклеточную концентрацию свободного кальция. Кальций является убиквитарным вторичным мессенджером внутри клетки и изменения во внутриклеточном уровне кальция оказывают сильное воздействие на сигнальную трансдукцию и экспрессию генов. Таким образом, активация неселективных катионных каналов, таких как TRPC5, может привести к изменениям в экспрессии генов и клеточного фенотипа. События экспрессии генов включают, но не ограничиваются ими, продуцирование мРНК, кодирующих рецепторы клеточной поверхности, ионные каналы и киназы. Эти изменения в экспрессии генов могут привести к повышенной возбудимости в этой клетке.

Гомомерные ионные каналы TRPC5 представляют собой управляемые сигнальной трансдукцией Ca^{2+} -проницаемые каналы, которые преимущественно экспрессируются в нейронах. TRPC5 образует гомомультимерные структуры, такие как тетрамеры (т.е. гомомультимеры TRPC5), и гетеромультимерные структуры, такие как тетрамеры (т.е. гетеромультимеры TRPC5-TRPC1). Если явно не указано иное, при использовании в данном описании термина TRPC5, например, при идентификации модулятора TRPC5, такого как антагонист TRPC5, термин TRPC5 используется в общем, охватывая любой один или оба из TRPC5 гомомультимера или гетеромультимера (например, TRPC5-TPRC1 или TRPC5-TRPC4 гетеромультимер). Примеры TRPC5 в литературе включают следующее: Nature 2008 Jan. 3; 451 (7174): 69-72; Mol. Pharmacol. 2008 Jan.; 73 (1): 42-9; J. Biol. Chem. 2007 Nov. 16; 282 (46): 33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 2008 Jan. 11; 365 (2): 239-45; J. Biol. Chem. 2006 Nov. 3; 281 (44): 33487-96; Eur J. Pharmacol. 2005 Mar. 14; 510 (3): 217-22; J. Biol. Chem. 2006 Feb. 24; 281 (8): 4977-82; Biochem. Soc. Trans. 2007 February; 35 (Pt.1): 101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179): 109-23; J. Biol. Chem. 2005 Mar. 25; 280 (12): 10997-1006; J. Physiol. 2006 Jan. 15; 570 (Pt 2):219-35; и Nat Neurosci. (2003) 6: 837-45.

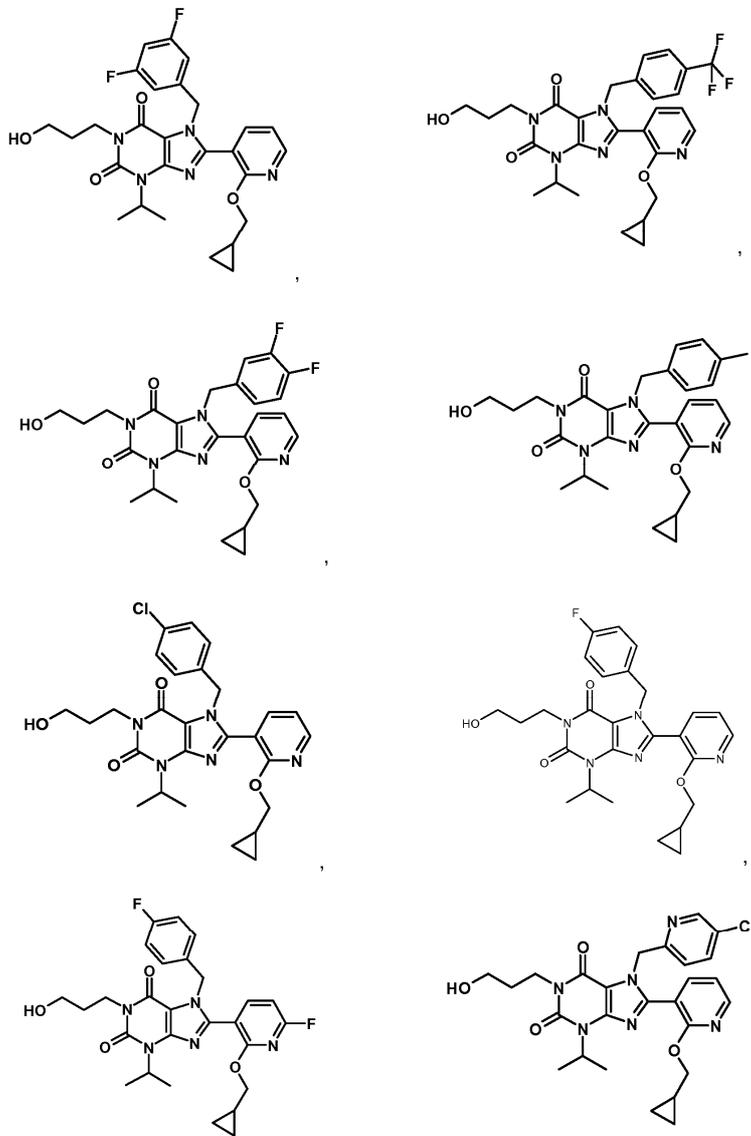
Модуляция функции белков TRPC5 обеспечивает средства модуляции гомеостаза кальция, гомеостаза натрия, мембранной поляризации и/или внутриклеточного уровня кальция, и соединения, которые могут модулировать функцию TRPC5, являются полезными во многих аспектах, включая, но не ограничиваясь ими, поддержание гомеостаза кальция, модулирование внутриклеточных уровней кальция, модулирование мембранной поляризации и лечение или профилактика заболеваний, расстройств или состояний, связанных с гомеостазом кальция и/или натрия или дисгомеостаз.

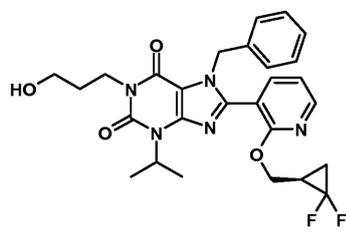
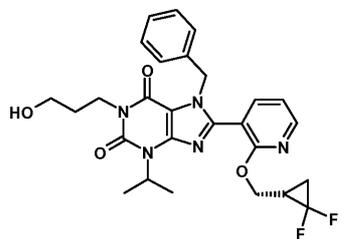
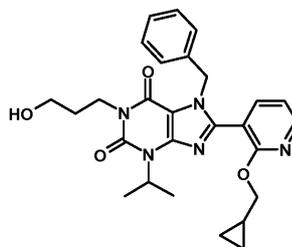
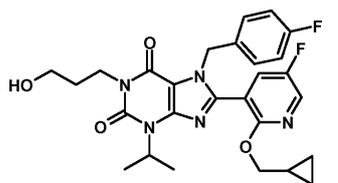
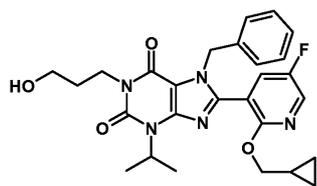
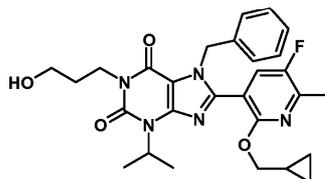
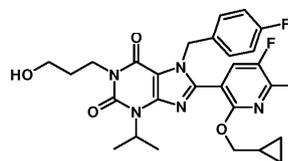
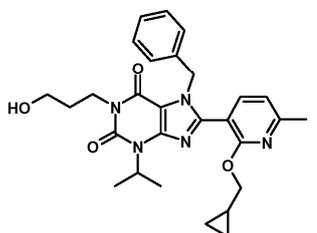
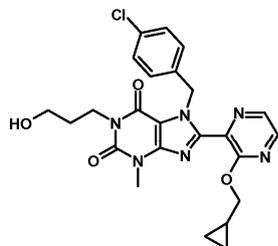
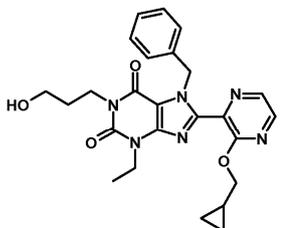
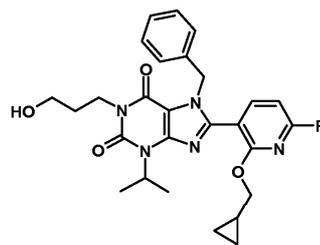
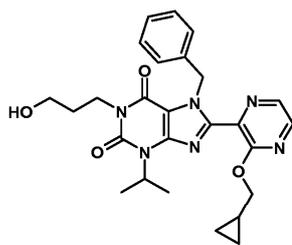
Соединения, ингибирующие ионные каналы, содержащие TRPC5, являются полезными, например, для лечения таких состояний, как нейропсихиатрическое расстройство, нейродегенеративное нарушение, нефропатия и эпилепсии, путем модулирования активности катионного канала транзиторного рецепторного потенциала подсемейства C, члена 5 (TRPC5), который может существовать в гомомультимерной форме, а также в гетеромультимерной форме с другими ионными каналами, такими как TRPC1 или TRPC3 (т.е. TRPC5-TRPC1 и TRPC 1-TRPC3-TRPC5). В WO 2014/143799 описаны производные ксантина, которые ингибируют TRPC5. Они модулируют функцию TRPC5 путем ингибирования TRPC5-опосредованного ионного потока или путем ингибирования входящего тока, выходящего тока или обоих токов, опосредованных TRPC5.

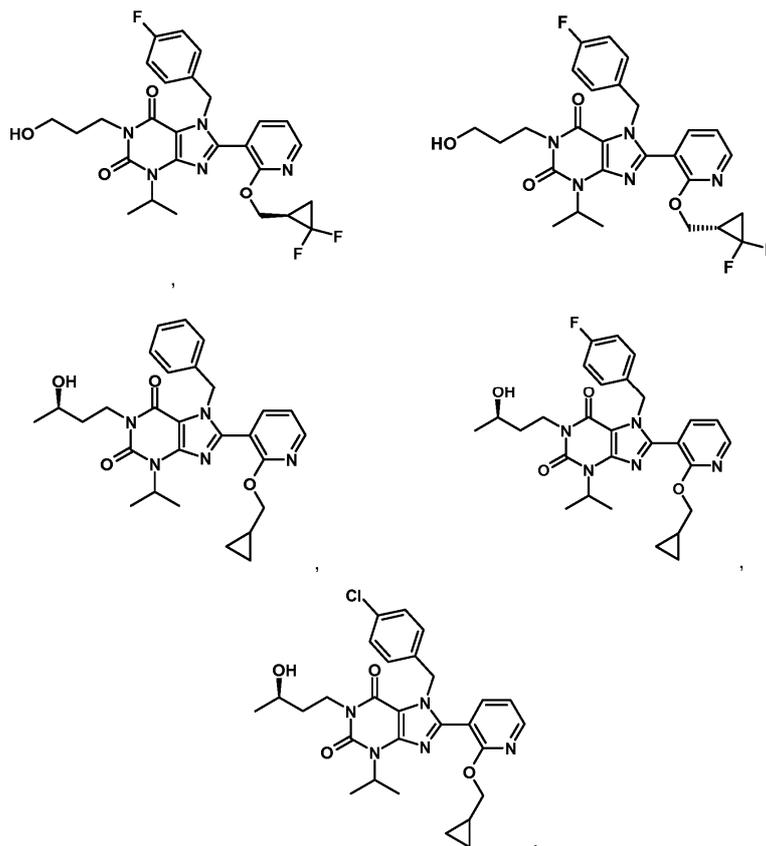
Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение предоставляет новые замещенные производные ксантина, которые неожиданно являются мощными TRPC5-ингибиторами. Соединения настоящего изобретения отличаются от структурно наиболее близких соединений, раскрытых в WO 2014/143799, тем, что С8-положение ксантина в соединениях по настоящему изобретению замещено гетероарильной группой, а не фенильной группой.

В частности, настоящее изобретение предоставляет следующие соединения:







или их фармацевтически приемлемую соль.

Соединения по настоящему изобретению модулируют функцию TRPC5 путем ингибирования TRPC5-опосредованного ионного потока или путем ингибирования входящего тока, выходящего тока или обоих токов, опосредованных TRPC5. Они характеризуются более высокой селективностью для TRPC5 по отношению к неродственным рецепторам/каналам, в частности, в отношении канала hERG, по сравнению с соединениями ближайшего уровня техники в WO 2014/143799, в частности, в отношении канала hERG.

Ингибирование канала hERG и последующая замедленная сердечная реполяризация связаны с повышенным риском специфической полиморфной желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии, как было установлено Sanguinetti et al. (1995, Cell, 81 (2): 299-307) и последующими данными. Для минимизации такого риска, обычной практикой является скрининг на ингибирование канала hERG в системе *in vitro* с использованием гетерологичной экспрессии канала hERG, и является важной частью дальнейшего доклинического профилирования, рекомендованного в руководстве ICH S7B (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S 7 B; The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals). В этой связи, слабое ингибирование канала hERG или взаимодействие, такое как продемонстрированное соединениями по настоящему изобретению, крайне желательно. Следовательно, соединения по настоящему изобретению являются более эффективными для терапии человека.

Настоящее изобретение, таким образом, предоставляет соединения для применения при лечении расстройства, опосредованного TRPC5.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения TRPC5-опосредованного расстройства у человека, включающим введение субъекту соединения или композиции соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения состояния, при котором сниженная активность TRPC5 может снижать тяжесть состояния, путем введения антагониста TRPC5, такого как соединение, как описано в настоящем документе, которое ингибирует TRPC5-опосредованный ток и/или TRPC5-опосредованный ионный поток. В настоящем документе описаны соединения, которые являются антагонистами TRPC5, у которых измеренная IC_{50} для ингибирования TRPC5 составляет 10 нмоль или менее. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, которые являются антагонистами TRPC5, ингибируют один или оба из входящего и выходящего TRPC5-опосредованных токов с IC_{50} , равной 10 нмоль или менее. В определенных вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют по меньшей мере 95% TRPC5-опосредованного тока или TRPC5-опосредованного ионного потока при введении в концентрации

1 мкмоль или менее. В то же время описанные в настоящем документе соединения практически не взаимодействуют с каналом hERG. Описанные в настоящем документе соединения, которые являются антагонистами TRPC5 и имеют измеренную IC_{50} для ингибирования hERG 1 мкмоль или более, предпочтительно 5 мкмоль или более и особенно предпочтительно 10 мкмоль или более.

В другом аспекте соединения, описанные в настоящем документе, которые являются антагонистами TRPC5, могут быть использованы для ингибирования функции TRPC5, например TRPC5-опосредованного тока и/или TRPC5-опосредованного ионного потока. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, можно использовать для ингибирования TRPC5-опосредованного тока *in vitro*, например, в клетках в культуре. В других вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для ингибирования TRPC5-опосредованного тока *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют как входящий, так и выходящий TRPC5-опосредованный ток.

Определения.

Термины, конкретно не определенные в настоящем документе, должны иметь значения, которые будут даны им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста.

Термины "антагонист" и "ингибитор" используются взаимозаменяемо для обозначения средства, которое снижает или подавляет биологическую активность, например, для подавления активности ионного канала, такого как TRPC5. Ионные каналы TRPC5, описанные в настоящем документе, включают гомомультимерные и гетеромультимерные структуры (например, гомомультимерный TRPC5 и гетеромерный TRPC5-TRPC1 или TRPC5-TRPC4). Антагонисты TRPC5 включают ингибиторы, имеющие любую комбинацию структурных и/или функциональных свойств, раскрытых в настоящем документе.

"Эффективное количество", например, антагониста TRPC5 касательно способов ингибирования или лечения, относится к количеству антагониста в препарате, которое, когда применяется как часть желаемого режима дозирования, дает желаемый клинический или функциональный результат. Без связи с теорией, эффективное количество антагониста TRPC5 для использования в способах по настоящему изобретению включает количество антагониста TRPC5, эффективное для снижения одной или более чем одной функции канала TRPC5 *in vitro* или *in vivo*. Типичные функции включают, без ограничения, мембранную поляризацию (например, антагонист может стимулировать гиперполяризацию клетки), ионный поток, концентрацию ионов в клетке, выходящий ток и входящий ток. Соединения, которые являются антагонистами функции TRPC5, включают соединения, которые являются антагонистами функциональной активности TRPC5 *in vitro* или *in vivo*. Когда конкретная функциональная активность исключительно легко наблюдается в анализе *in vitro*, тогда способность соединения ингибировать функцию TRPC5 в этом анализе *in vitro* служит в качестве обоснованного подтверждения активности этого соединения. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество, достаточное для ингибирования TRPC5-опосредованного тока, и/или количество, достаточное для ингибирования TRPC5-опосредованного ионного потока.

Антагонисты TRPC5 для использования в способах по настоящему изобретению могут быть охарактеризованы в соответствии с их активностью или отсутствием активности в отношении одного или более других ионных каналов. Когда упоминаются другие ионные каналы, ингибирование функции таких других ионных каналов определяют аналогично. Например, ингибирование ионного канала или активности ионного канала означает, что антагонист ингибирует одну или более чем одну функциональную активность другого ионного канала. Такие функции включают ток, опосредованный конкретным ионным каналом, ионный поток или мембранную поляризацию.

Термины "соединение" и "средство" использованы взаимозаменяемым образом и относятся к ингибиторам/антагонистам по изобретению.

Описанные в настоящем документе соединения могут быть асимметрическими (например, имеющими один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, охвачены, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Способы, которыми получают оптически активные формы из оптически активных исходных веществ, известны в данной области, например, разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области. Пример способа включают фракционную перекристаллизацию с использованием "хиральной разделяющей кислоты", которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, S- и R-формы или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэ-

тиламин, 1,2-диаминоциклогексан.

Разделение рацемических смесей может быть осуществлено также путем элюирования на колонке, упакованной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав растворителя для элюирования может быть определен специалистом в данной области техники. Соединения по изобретению также включают таутомерные формы, такие как кето-енольные таутомеры.

Если специально не указано, во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереоизомеры, E/Z-изомеры) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смесей диастереоизомеров или смесей любой из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также их фармацевтически приемлемых солей.

Соединения по изобретению могут также включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных соединениях или конечных соединениях. Например, соединение по изобретению может быть мечено радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты, радиоактивные или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение образует соль с кислотой или основанием.

Примеры кислот, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим основную часть, включают минеральные или органические кислоты, такие как бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, гентизиновая кислота, бромистоводородная кислота, хлористоводородная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 4-метилбензолсульфоновая кислота, фосфорная кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, серная кислота или винная кислота. Также включены соли аминокислот, таких как аргинат, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19).

Примеры катионов и оснований, образующих фармацевтически приемлемую соль с исходным соединением, содержащим кислотную группу, включают Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , NH_4^+ , L-аргинин, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, N-метил-D-глюкамин или трис-(гидроксиметил)аминометан.

Нейтральные формы соединения по изобретению предпочтительно регенерируют путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения родительского соединения удобным способом. Родительская форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в других отношениях соли эквивалентны родительской форме соединения для целей настоящего изобретения.

Термины "TRPC5", "белок TRPC5" и "канал TRPC5" использованы взаимозаменяемым образом по всему тексту изобретения. Если в прямой форме не указано, термин "TRPC5" включает гомомультимерные структуры (например, гомомультимерный TRPC5) и гетеромультимерные структуры (например, гетеромультимерный TRPC5-TRPC1).

Биологический анализ.

Биологическую активность соединений определяли следующими способами.

Анализ А. Определение TRPCS-ингибирования.

Пэтч-кламп эксперименты дают возможность измерять токи, протекающие через канал TRPC5 в линию клеток. При нормальных регистрациях локальной фиксации потенциала на цельной клетке стеклянный электрод приводят в контакт с одиночной клеткой, создавая изолированный участок клеточной мембраны, имеющий высокое сопротивление (гигаОм). Мембрану затем прорывают для достижения конфигурации "цельная клетка", что дает возможность контролировать напряжение на клеточной мембране и измерять токи, протекающие через мембрану, с использованием усилителя, присоединенного к электроду, и заменять цитоплазму раствором из пипетки. Перфузионная система позволяет контролировать внеклеточный раствор, включая добавление блокаторов и активаторов тока. Ток можно активировать, добавив 1,4 мкМ свободного Ca^{2+} в раствор для пипеток (внутриклеточный) и 80 мкМ LaCl_3 во внеклеточный раствор.

TRPC5 клетки индуцировали 20-48 ч, извлекали из планшетов для роста и повторно наносили при низкой плотности (чтобы добиться физического разделения одиночных клеток) на стеклянные покровные стекла для измерения. В некоторых случаях клетки выращивали при низкой плотности в течение ночи на стеклянных покровных стеклах. Пэтч-кламп регистрации производили в режиме "цельная клетка" с удерживанием потенциала -40 мВ. Каждые 5 секунд применяли линейное изменение напряжения от -120 до +100 мВ, продолжительность 400 мс. Вызванные токи количественно определяли при -80 мВ и +80 мВ. Внутренний раствор состоял из 140 мМ аспартата цезия, 10 мМ HEDTA, 2 мМ CaCl_2 , 2,27 мМ MgCl_2 и 10 мМ HEPES, pH 7,2, с 1400 нМ рассчитанных свободных Ca^{2+} . Внешний раствор состоял из 150 мМ NaCl, 4,5 мМ KCl, 1 мМ MgCl_2 , 2 мМ CaCl_2 , 10 мМ HEPES, 10 мМ глюкозы, 1 мМ EGTA, pH 7,4. После добавления LaCl_3 TRPC5 ток индуцировали только в TRPC5-экспрессирующих клетках, а не в

родительских HEK293 TREx клетках. Удаление LaCh-стимула приводит к тому, что уходит большая часть тока. Потенциальные блокаторы тестировали в отношении способности блокировать как входящий, так и выходящий токи при постоянном присутствии LaCl_3 .

IC_{50} соединения по изобретению оценивали путем тестирования соединения при 500 нМ. Если соединение при 500 нМ показывало отсутствие блокирования, IC_{50} оценивали как >1 мкМ. Соединения, блокирующие 50% или более при 500 нМ, повторно тестировали в нескольких концентрациях, и % блокирование устанавливали с помощью стандартных уравнений для точного определения IC_{50} с использованием 5/6-точечного эксперимент концентрация-реакция.

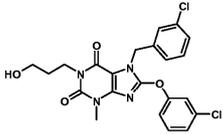
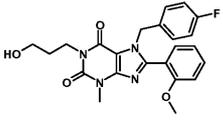
Анализ В. Определение hERG-ингибирования.

Ингибирование hERG-канала определяли, как описано в Rast, Guth BD, Solubility assessment and on-line exposure confirmation in a patch-clamp assay for hERG (human ether-ago-go-related gene) potassium channel inhibition, J. Pharmacol Toxicol Methods. 2014 Sep.-Oct.; 70(2): 182-7.

Данные биологического анализа.

Таблица 1

In vitro эффективности соединений из WO 2014/143799,
определенные в анализах А и В (описанных выше)

Соединение	Структура	Анализ А ингибирования TRPC5	Анализ В ингибирования hERG
Соединение ID 260 в WO2014/143799		< 10 нМ	1,9 мкМ
Соединение ID 415 в WO2014/143799		Агонист	> 10 мкМ

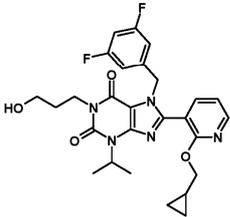
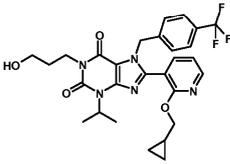
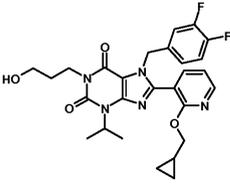
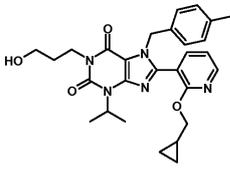
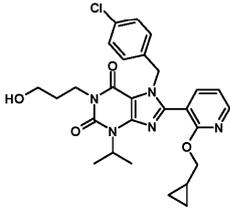
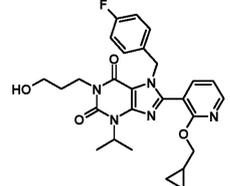
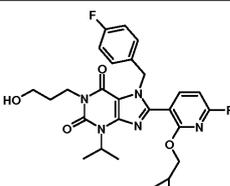
Хотя соединение ID 260 в WO 2014/143799 демонстрирует сильное TRPC5-ингибирование, оно также демонстрирует ингибирование hERG в диапазоне низких мкМ. Соединение ID 415 в WO 2014/143799, структурно наиболее близкое к известному соединению, ингибирует hERG при более высокой концентрации (>10 мкМ), однако оно проявляет агонизм (активацию) в канале TRPC5, что является полной противоположностью активности TRPC5 по сравнению с активностью TRPC5 по сравнению с заявляемыми в настоящее время соединениями, которые являются антагонистами TRPC5 (ингибиторами).

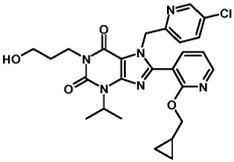
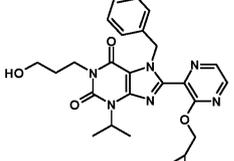
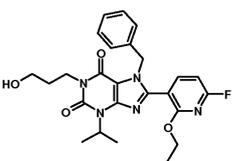
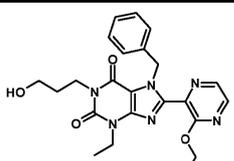
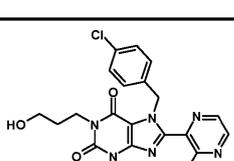
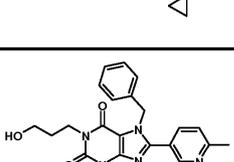
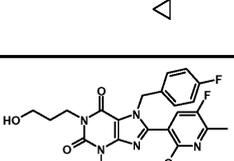
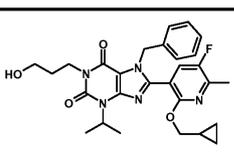
Соединения по настоящему изобретению структурно отличаются от примера 415 в WO 2014/143799, т.е. ближайшего аналога соединения, в том, что С8-положение ксантина в заявленных в настоящем изобретении соединениях замещено гетероарильной группой, включающей 3-пиридил и 2-пиразинил, а не фенильной группой, как в примере 415 WO 2014/143799. Кроме того, гетероарильная группа в заявленных в настоящем изобретении соединениях замещена циклопропилметил-О- или дифторциклопропилметил-О-группой, а не метоксигруппой, как в примере 415 WO 2014/143799. Эти структурные различия неожиданно приводят к сильному ингибированию TRPC5 в сочетании с улучшенным профилем селективности в отношении ингибирования hERG-канала (табл. 2).

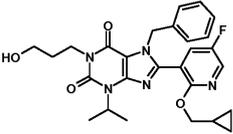
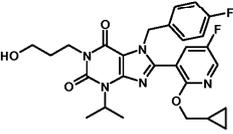
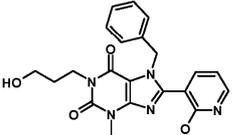
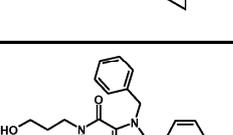
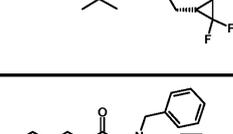
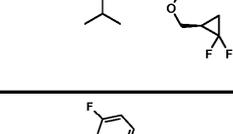
Эти результаты демонстрируют, что, неожиданно, соединения по настоящему изобретению превосходят структурно наиболее похожий пример, раскрытый в WO 2014/143799 (наиболее близкое соединение предшествующего уровня техники), с сочетанием высокой эффективности ингибирования TRPC5 и пониженного ингибирования канала hERG. Следовательно, соединения по настоящему изобретению являются более эффективными для применения в медицинских целях.

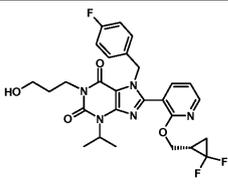
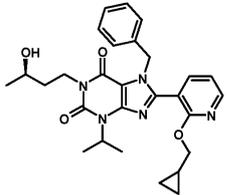
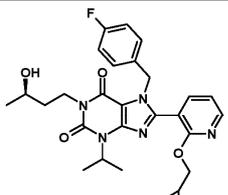
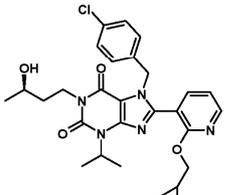
Таблица 2

In vitro эффективности соединений по настоящему изобретению, определенные в анализах А и В (описанных выше)

Пример	Структура	Анализ А ингибирования TRPC5	Анализ В ингибирования hERG
1		< 10 нМ	> 10 мкМ
2		< 10 нМ	8,3 мкМ
3		< 10 нМ	> 10 мкМ
4		< 10 нМ	> 10 мкМ
5		< 10 нМ	> 10 мкМ
6		< 10 нМ	> 10 мкМ
7		< 10 нМ	> 10 мкМ

8		< 10 нМ	> 10 мкМ
9		< 10 нМ	> 10 мкМ
10		< 10 нМ	> 10 мкМ
11		< 10 нМ	> 10 мкМ
12		< 10 нМ	> 10 мкМ
13		< 10 нМ	> 10 мкМ
14		< 10 нМ	5,8 мкМ
15		< 10 нМ	5,8 мкМ

16		< 10 нМ	> 10 мкМ
17		< 10 нМ	> 10 мкМ
18		< 10 нМ	> 10 мкМ
19		< 10 нМ	> 10 мкМ
20		< 10 нМ	> 10 мкМ
21		< 10 нМ	> 10 мкМ

22		< 10 нМ	> 10 мкМ
23		< 10 нМ	> 10 мкМ
24		< 10 нМ	> 10 мкМ
25		< 10 нМ	7,6 мкМ

Применение в лечении/способ применения.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются полезными при лечении заболевания, расстройства и состояния, при которых ингибирование активности катионного канала транзиторного рецепторного потенциала TRPC5 имеет терапевтический эффект. Это включает, но не ограничивается этим, лечение и/или профилактику психиатрических, неврологических или нейродегенеративных состояний, боли, судорог, ненейрональных состояний и рака.

Психические расстройства включают заболевания, связанные с нерегулируемой переработкой эмоциональной информации (например, пограничное расстройство личности или депрессивные расстройства, такие как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярные расстройства), тревожным расстройством и связанными со страхом расстройствами (например, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, агорафобия, социальные фобии, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и сепарационная тревожность), расстройства памяти (например, болезнь Альцгеймера, амнезия, афазия, черепно-мозговая травма, опухоль головного мозга, синдром хронической усталости, болезнь Крейтцфельда-Якоба, диссоциативная амнезия, фуговая амнезия, болезнь Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, расстройство множественной личности, боль, посттравматическое стрессовое расстройство, шизофрения, спортивные травмы, инсульт и синдром Вернике-Корсакова), расстройства, связанные с нарушением контроля над побуждениями и зависимостью.

Неврологические или нейродегенеративные состояния включают, например, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS) и другие заболевания головного мозга, вызванные травмой или другими повреждениями, включая старение.

Болевые расстройства включают ноцицептивную боль, воспалительную боль, раковую боль и невропатическую боль (например, боль, связанная с раковым заболеванием, боль при остеоартрите, боль при ревматоидном артрите, постгерпетическую невралгию, боль из-за ожогов и другие признаки). Боль может быть хронической или острой.

Эпилептические припадки могут быть вызваны эксайтотоксичностью различного происхождения. Обычно избыточная нейронная активация может вызывать эпилептическую активность. Соединения, которые снижают гипервозбудимость релевантных популяций нейронов, имеют значительный потенциал в снижении эпилептической активности. Соединения по изобретению, которые ингибируют TRPC5, могут снижать гипервозбудимость и, следовательно, снижать эпилептическую активность.

Нейрональные состояния включают нефропатию, протеинурическое заболевание почек, заболевания печени (например, дислипидемия печени, связанная с холестаазом), нарушения, связанные с нарушением функции сердечно-сосудистой системы или проницаемостью сосудов (например, легочная артериальная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), дезадаптация ремоделирования сердца) и расстройства, связанные с неадекватным контролем артериального давления, такие как гипертензия или гипотония.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям для применения у пациента-человека, содержащим эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (или его фармацевтически приемлемой соли), и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Изобретение также предусматривает применение соединений, описанных в настоящем документе, при изготовлении лекарственного средства или фармацевтической композиции для лечения или уменьшения симптомов любого из заболеваний или состояний, представленных в описании. Описанные в настоящем документе соединения могут быть использованы для лечения определенного заболевания или состояния и могут быть составлены для введения путем, подходящим для конкретного заболевания или состояния.

Применимая суточная доза соединений по настоящему изобретению может варьироваться от 0,1 до 2000 мг. Конкретное фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае лекарственное вещество следует вводить в дозе и таким способом, которые позволят доставить фармацевтически эффективное количество, соответствующее состоянию пациента.

Фармацевтические композиции.

Подходящие композиции для введения соединений по настоящему изобретению будут очевидны для специалистов в данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, пастилки, троше, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекционные препараты, ингаляционные препараты и порошки. Содержание фармацевтически активного(ых) соединения(ий) должно быть в диапазоне от 0,1 до 95 мас.%, предпочтительно от 5,0 до 90 мас.%, от массы композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания соединения по настоящему изобретению с известными эксципиентами, например, с инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или смазывающими веществами и прессованием полученной смеси в таблетки.

Комбинированная терапия.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать отдельно или в комбинации с другими активными фармацевтическими ингредиентами. В частности, соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с другими вариантами лечения, известными для применения в данной области в связи с лечением любого из показаний, лечение которых находится в центре внимания настоящего изобретения.

Среди таких активных фармацевтических ингредиентов или вариантов лечения, которые считаются подходящими для комбинации с соединениями и лечением согласно настоящему изобретению, находятся антидепрессанты, стабилизаторы настроения, типичные и атипичные антипсихотические средства, анксиолитики, противоэпилептические препараты, снотворные средства, усилители когнитивных функций, стимуляторы, дополнительные психотропные средства, противовоспалительные лекарственные средства, анальгетические лекарственные средства и химиотерапевтические лекарственные средства.

Экспериментальный раздел.

ACN	Ацетонитрил
Водн.	водный
Конц.	концентрированный
д	день
DCM	дихлорметан
DIPEA	N-Этилдиизопропиламин
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
Экв.	эквивалент
ч	час(ы)
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HOAc	уксусная кислота
MeOH	метанол
мин	минута(ы)

мл	миллилитр
н	нормальный
PE	петролейный эфир
Комн.темп.	Комнатная температура (20-25°C)
tBME	Трет-бутилметиловый эфир
TEA	триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
RT	Время удерживания (мин)
мкл	микролитр

ВЭЖХ-методы.

Название способа: А.

Колонка: Sunfire C18, 2,1×30 мм, 2,5 мкм.

Поставщик колонки: Waters.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [H ₂ O, 0,1% TFA]	% раств. [ACN]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,00	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Название способа: В.

Колонка: XBridge ВЕН Phenyl, 2,1×30 мм, 1,7 мкм.

Поставщик колонки: Waters.

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% раств. [ацетонитрил]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Название способа: С.

Колонка: XBridge C18, 4,6×30 мм, 3,5 мкм.

Поставщик колонки: Waters.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% раств. [ACN]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,00	97	3	5	60
0,02	97	3	5	60
1,60	0	100	5	60
1,70	0	100	5	60

Название способа: D.

Колонка: XBridge ВЕН C18, 2,1×30 мм, 1,7 мкм.

Поставщик колонки: Waters.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% раств. [ACN]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Название способа: E.

Колонка: Chiralpak® AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм.

Поставщик колонки: Agilent.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]	Обратное давление (фунт/кв. дюйм)
0,0	90,0	10,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	90,0	10,0	4,0	40,0	2175,0

Название способа: F.

Колонка: Sunfire C18, 3,0×30 мм, 2,5 мкм.

Поставщик колонки: Waters.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [H ₂ O, 0,1% TFA (об./об.)]	% раств. [ACN]	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

Название способа: G.

Колонка: XBridge ВЕН C18, 2,1×30 мм, 2,5 мкм.

Поставщик колонки: Waters.

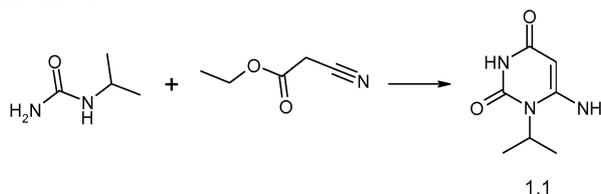
Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [H ₂ O, 0,1% NH ₃]	% раств. [ACN]	Скорость потока [мл/мин]	Темп. [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Метод ЯМР.

Спектры ЯМР регистрировались на приборе Bruker AVANCE IIIHD 400 МГц с использованием программного обеспечения TopSpin 3.2 р16. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.) ниже по сравнению с внутренним эталонным триметилсиланом в единицах δ. Выбранные данные приведены следующим образом: химический сдвиг (мультиплетность, константы взаимодействия (J), количество атомов водорода). Сокращения следующие: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), септ (септет), м (мультиплет), ушир. (уширенный).

Промежуточные соединения.

Промежуточное соединение 1.1

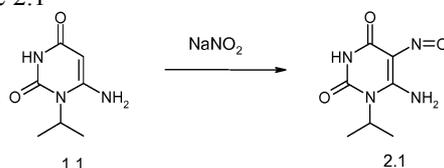


Реакцию проводили в атмосфере аргона и в высушенной стеклянной посуде. Na (4,50 г, 196 ммоль) добавляли по частям к сухому пропан-2-олу (150 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч и нагревали до 95°C. После полного растворения Na добавляли изопропилмочевину (10,0 г, 97,9 ммоль) и этиловый эфир цианоуксусной кислоты (10,4 мл, 97,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 95°C. Смесь охлаждали и добавляли H₂O (40,0 мл) и pH доводили до 6 конц. HCl. Перемешивание продолжали при охлаждении льдом и атмосфере N₂ в течение 12 ч. Полученный осадок отфильтровали и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 170.

ВЭЖХ: RT=0,23 мин, способ F.

Промежуточное соединение 2.1



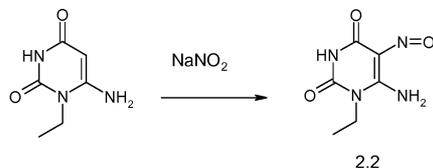
К смеси промежуточного соединения 1.1 (1,00 г, 5,91 ммоль) в HCl (1 моль/л, 16,5 мл, 16,5 ммоль) NaNO₂ (571 мг, 8,28 ммоль) в H₂O (6,00 мл) добавляли по каплям. NaOH (4н., примерно 4 мл) добавляли

до тех пор, пока pH раствора не достигал pH 9. Полученный осадок отфильтровали, промывали MeOH и tBMe и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 199.

ВЭЖХ: RT=0,24 мин, способ F.

Промежуточное соединение 2.2

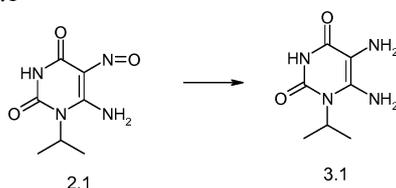


К смеси 6-амино-1-этил-1H-пиримидин-2,4-диона (41,4 г, 0,267 моль) в HOAc (510 мл, 8,74 моль) NaNO₂ (25,7 г, 0,373 моль) в H₂O (185 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре и 400 мл раствора NH₃ (25%) добавляли при охлаждении льдом. Полученный осадок отфильтровали и промывали MeOH и tBME с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 185.

ВЭЖХ: RT=0,10 мин, способ B.

Промежуточное соединение 3.1

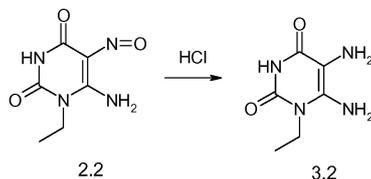


Смесь промежуточного соединения 2.1 (142 г, 666 ммоль), Pd/C (10%, 14,0 г) и NaOH (1 моль/л, 1,00 л, 1,00 моль) гидрогенизировали при комнатной температуре и 50 фунт/кв.дюйм H₂ в течение 3 ч. Смесь отфильтровывали и pH доводили до 7 конц. раствором HCl (82,0 мл, 864 ммоль). После 30 мин перемешивания смесь фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 185.

ВЭЖХ: RT=0,14 мин, способ G.

Промежуточное соединение 3.2

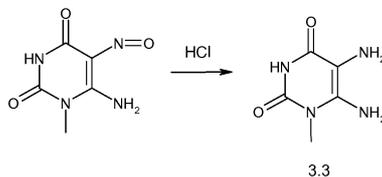


Смесь промежуточного соединения 2.2 (12,0 г, 42,4 ммоль), Pd/C (10%, 1,50 г) и раствора HCl (1 моль/л, 72,0 мл, 72,0 ммоль) гидрогенизировали при комнатной температуре и 50 фунт/кв.дюйм H₂ в течение 1 д. Смесь фильтровали, промывали раствором HCl (1 моль/л), концентрировали и лиофилизировали с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 171.

ВЭЖХ: RT=0,13 мин, способ D.

Промежуточное соединение 3.3

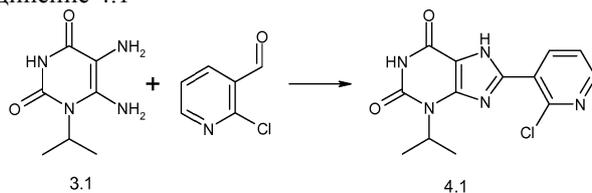


Смесь 6-амино-1-метил-5-нитрозурацила (2,00 г, 11,8 ммоль), Pd/C (10%, 600 мг), MeOH (24,0 мл), H₂O (16,0 мл) и раствора HCl (1 моль/л, 12,9 мл, 12,9 ммоль) гидрогенизировали при комнатной температуре и 50 фунт/кв.дюйм H₂ в течение 3,5 ч. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 157.

ВЭЖХ: RT=0,07 мин, способ C.

Промежуточное соединение 4.1

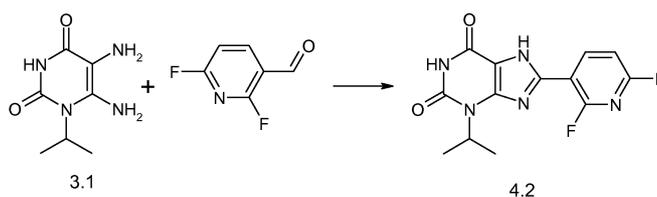


К смеси промежуточного соединения 3.1 (1,00 г, 5,43 ммоль) в DMF (3,00 мл) и DMSO (3,00 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 моль/л, 1,36 мл, 5,43 ммоль). Затем добавляли 2-хлор-пиридин-3-карбальдегид (0,769 г, 5,43 ммоль) и смесь перемешивали 2,5 ч при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли MeOH и полученный осадок отфильтровали и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 306.

ВЭЖХ: RT=0,58 мин, способ F.

Промежуточное соединение 4.2

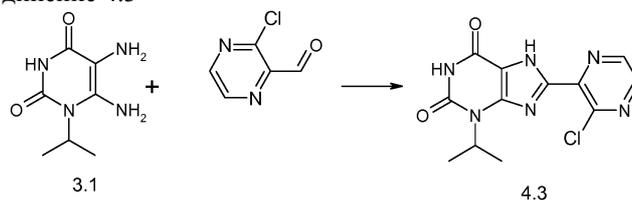


К смеси промежуточного соединения 3.1 (500 мг, 2,71 ммоль) и 2,6-дифтор-пиридин-3-карбальдегида (388 мг, 2,71 ммоль) в DMF (1,00 мл) и DMSO (1,00 мл) добавляли по каплям раствор HCl в диоксане (136 мкл, 0,543 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин при 100°C, затем добавляли H₂O, перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, осадок отфильтровывали, промывали H₂O и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 308.

ВЭЖХ: RT=0,68 мин, способ F.

Промежуточное соединение 4.3

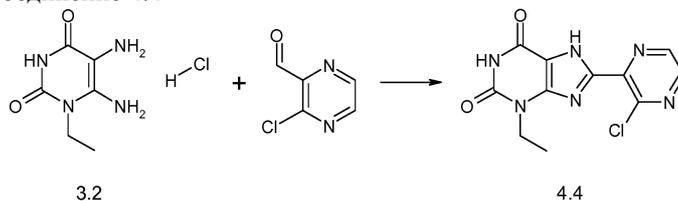


Промежуточное соединение 4.3 получали аналогично промежуточному соединению 4.1 с использованием промежуточного соединения 3.1 и 3-хлор-пиридин-2-карбальдегида.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 307.

ВЭЖХ: RT=0,73 мин, способ F.

Промежуточное соединение 4.4

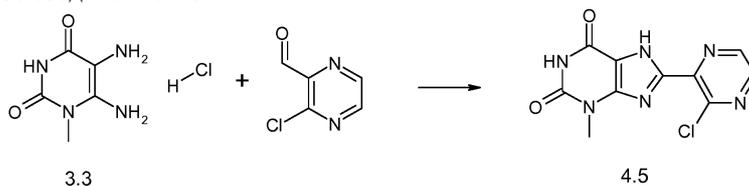


Промежуточное соединение 4.4 получали аналогично промежуточному соединению 4.1 с использованием промежуточного соединения 3.2 и 3-хлор-пиридин-2-карбальдегида.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 294.

ВЭЖХ: RT=0,49 мин, способ F.

Промежуточное соединение 4.5



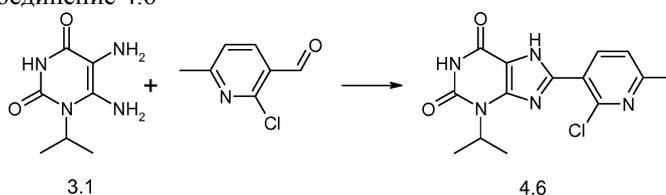
Смесь промежуточного соединения 3.3 (2,00 г, 10,4 ммоль) и 3-хлор-пиридин-2-карбальдегида (1,48 г, 10,4 ммоль) в DMF (10,0 мл) и DMSO (5,00 мл) перемешивали в течение 45 мин при 100°C в микроволновой печи. Добавляли 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-она (4,40 г, 10,4

ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь выливали в H₂O, фильтровали, промывали H₂O и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 279.

ВЭЖХ: RT=0,41 мин, способ F.

Промежуточное соединение 4.6

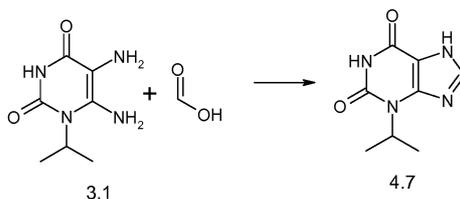


Промежуточное соединение 4.6 получали аналогично промежуточному соединению 4.1 с использованием промежуточного соединения 3.1 и 2-хлор-6-метил-пиридин-3-карбальдегида.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 320.

ВЭЖХ: RT=0,64 мин, способ F.

Промежуточное соединение 4.7

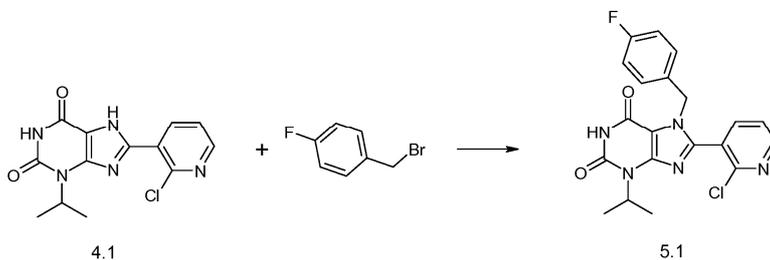


К смеси промежуточного соединения 3.1 (3,00 г, 16,3 ммоль) в диэтоксиметоксиэтаноле (25,4 мл, 153 ммоль) добавляли муравьиную кислоту (823 мкл, 18,8 ммоль) и смесь перемешивали при 150°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и осадок промывали tBME и сушили (2,82 г, 89%) с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 195.

ВЭЖХ: RT=0,36 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.1

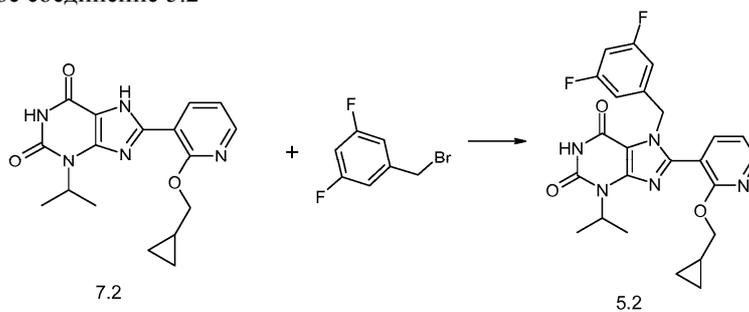


К смеси промежуточного соединения 4.1 (250 мг, 0,818 ммоль) в DMF (7,00 мл) добавляли DIPEA (0,169 мл, 0,981 ммоль) и смесь перемешивали 15 мин при 55°C. Добавляли 1-бромметил-4-фтор-бензол (0,102 мл, 0,818 ммоль) и смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Добавляли H₂O и полученную смесь дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили, концентрировали и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 415.

ВЭЖХ: RT=0,79 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.2

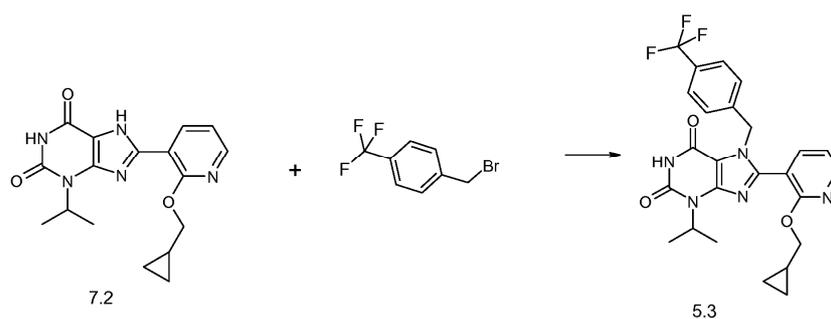


Промежуточное соединение 5.2 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 7.2 и 1-бромметил-3,5-дифтор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 468.

ВЭЖХ: RT=0,72 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.3

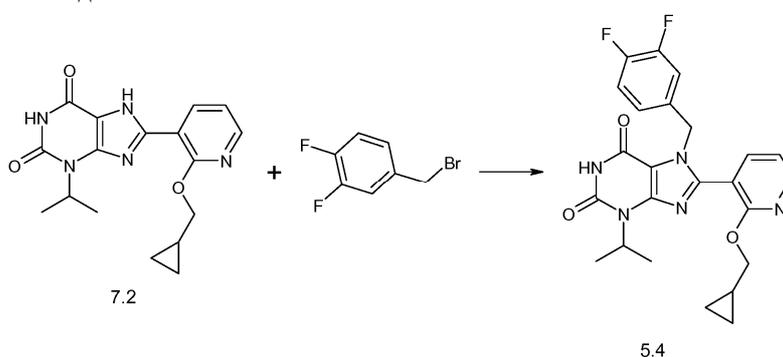


Промежуточное соединение 5.3 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 7.2 и 1-бромметил-4-трифторметил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 500.

ВЭЖХ: RT=0,76 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.4

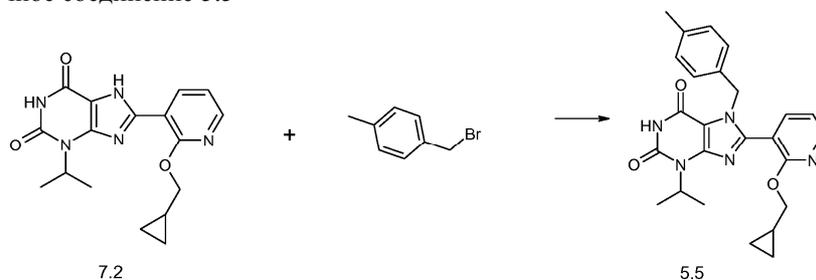


Промежуточное соединение 5.4 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 7.2 и 4-бромметил-1,2-дифтор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 468.

ВЭЖХ: RT=0,72 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.5

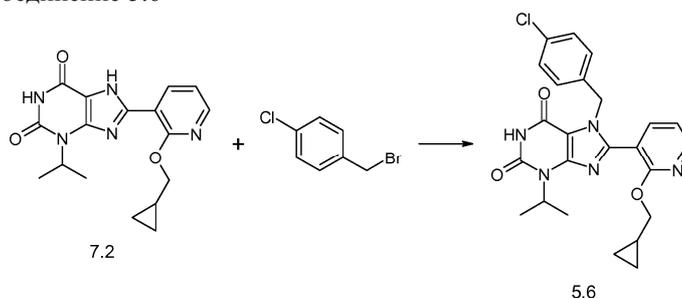


Промежуточное соединение 5.5 получали аналогично промежуточному соединению 5. с использованием промежуточного соединения 7.2 и 1-бромметил-4-метил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 466.

ВЭЖХ: RT=0,74 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.6

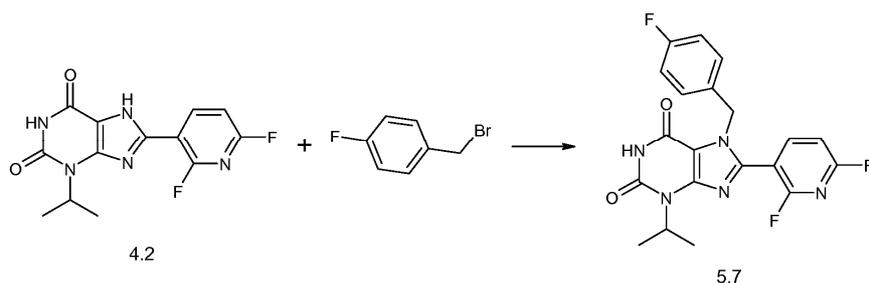


Промежуточное соединение 5.6 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 7.2 и 1-бромметил-4-хлор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 467.

ВЭЖХ: RT=0,74 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.7

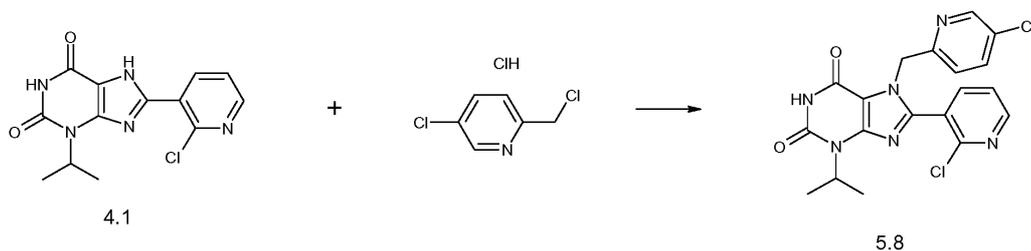


Промежуточное соединение 5.7 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.2 и 1-бромметил-4-фтор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 416.

ВЭЖХ: RT=0,87 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.8

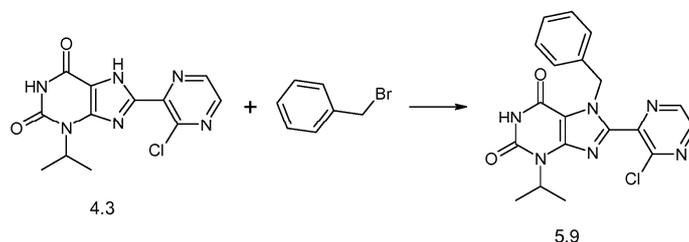


Промежуточное соединение 5.8 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.1 и 5-хлор-2-хлорметилпиридин гидрохлорида.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 431.

ВЭЖХ: RT=0,75 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.9

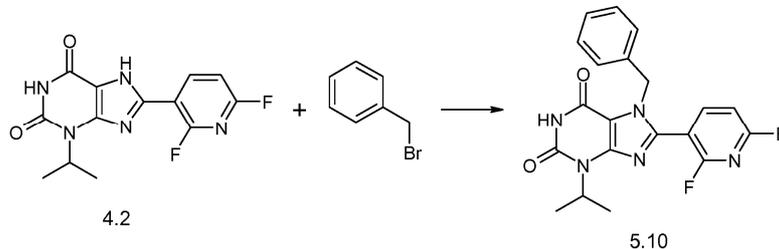


Промежуточное соединение 5.9 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.3 и бромметил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 397.

ВЭЖХ: RT=0,81 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.10

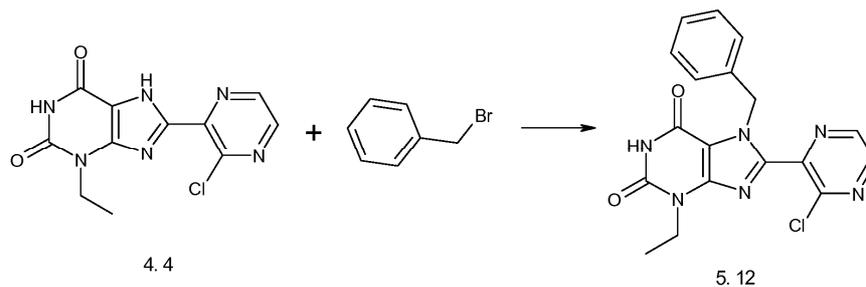


Промежуточное соединение 5.10 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.2 и бромметил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 398.

ВЭЖХ: RT=0,86 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.12

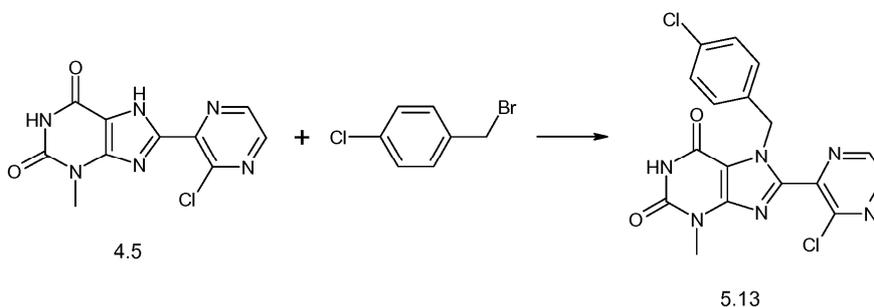


Промежуточное соединение 5.12 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.4 и бромметил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 383.

ВЭЖХ: RT=0,7 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.13

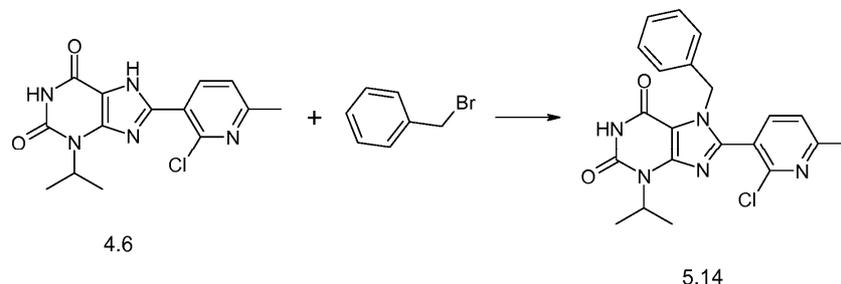


Промежуточное соединение 5.13 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.5 и 1-бромметил-4-хлор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 403.

ВЭЖХ: RT=0,74 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.14

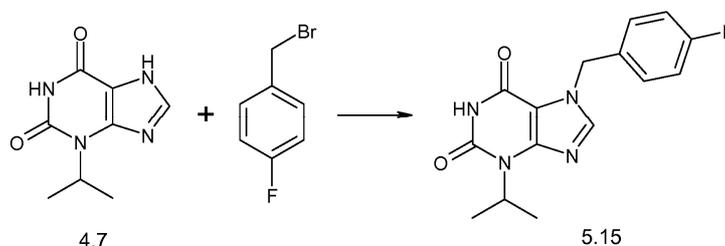


Промежуточное соединение 5.14 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.6 и бромметил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 410.

ВЭЖХ: RT=0,84 мин, способ F.

Промежуточное соединение 5.15

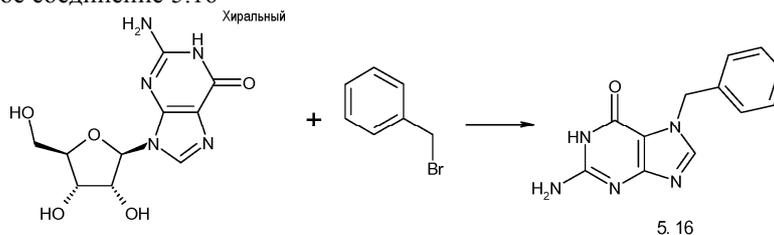


Промежуточное соединение 5.15 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 4.7 и 1-бромметил-4-фтор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 303.

ВЭЖХ: RT=0,48 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.16

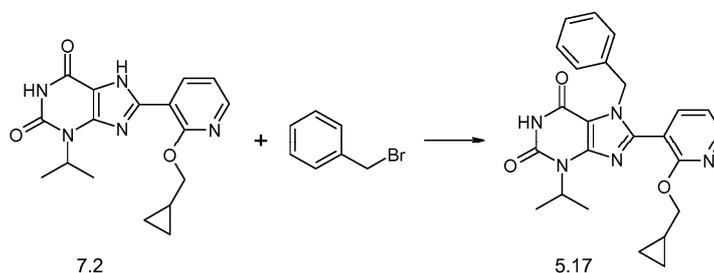


К смеси 2-амино-9-((2R,3R,4S,5R)-3,4-дигидрокси-5-гидроксиметил-тетрагидро-фуран-2-ил)-1,9-дигидро-пурин-6-она (50,0 г, 177 ммоль) в DMSO (133 мл) бромметил-бензол (25,2 мл, 212 ммоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям раствор HCl (4 моль/л, 102 мл, 406 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 70°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок отфильтровали, промывали холодным MeOH и сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 242.

ВЭЖХ: RT=0,28 мин, способ D.

Промежуточное соединение 5.17

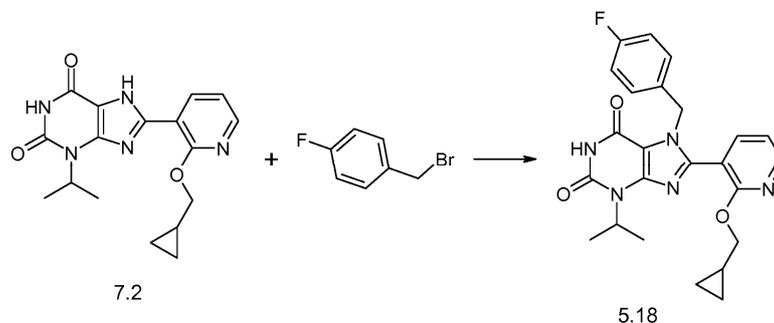


Промежуточное соединение 5.17 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 7.2 и бромметил-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 432.

ВЭЖХ: RT=0,69 мин, способ G.

Промежуточное соединение 5.18

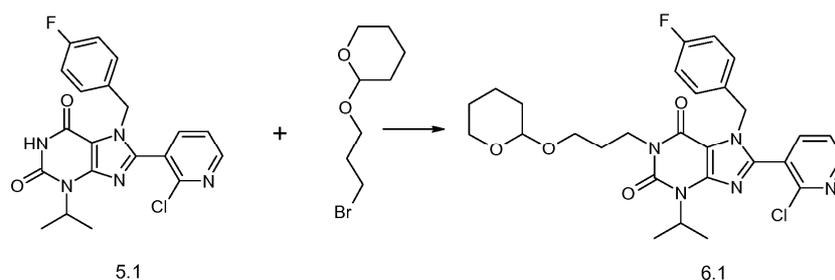


Промежуточное соединение 5.18 получали аналогично промежуточному соединению 5.1 с использованием промежуточного соединения 7.2 и 1-бромметил-4-фтор-бензола.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 450.

ВЭЖХ: RT=0,70 мин, способ G.

Промежуточное соединение 6.1



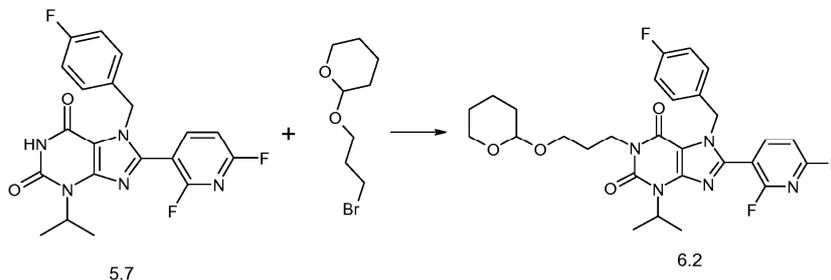
К смеси промежуточного соединения 5.1 (1,32 г, 3,19 ммоль) в DMF (40,0 мл) добавляли K₂CO₃ (0,882 г, 6,38 ммоль) и 2-(3-бром-пропокси)тетрагидро-пиран (0,809 мл, 4,79 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили,

концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 557.

ВЭЖХ: RT=0,78 мин, способ D.

Промежуточное соединение 6.2

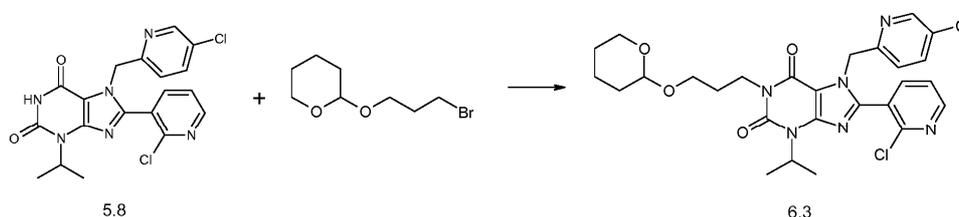


Промежуточное соединение 6.2 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.7.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 558.

ВЭЖХ: RT=0,81 мин, способ G.

Промежуточное соединение 6.3

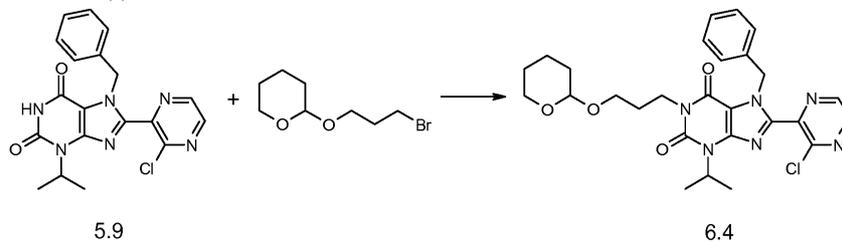


Промежуточное соединение 6.3 получали аналогично промежуточному соединению 5.8 с использованием промежуточного соединения 5.7.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 573.

ВЭЖХ: RT=1,04 мин, способ F.

Промежуточное соединение 6.4

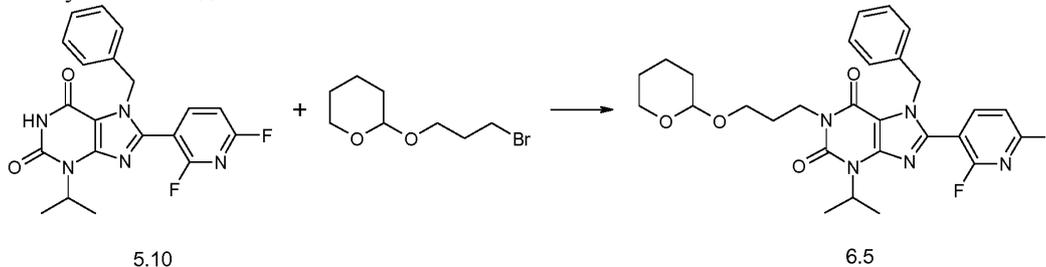


Промежуточное соединение 6.4 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.9.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 539.

ВЭЖХ: RT=0,78 мин, способ D.

Промежуточное соединение 6.5

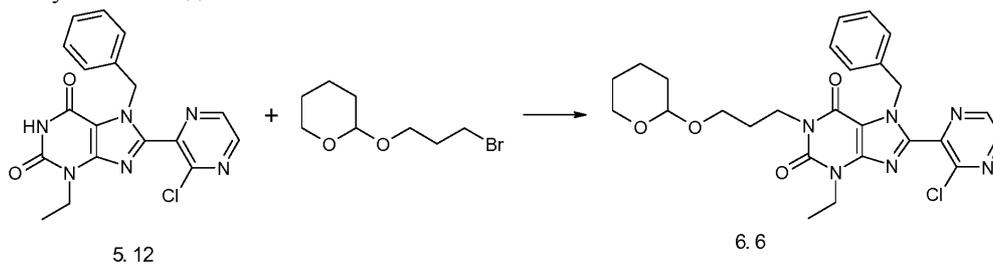


Промежуточное соединение 6.5 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.10.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 540.

ВЭЖХ: RT=0,81 мин, способ G.

Промежуточное соединение 6.6

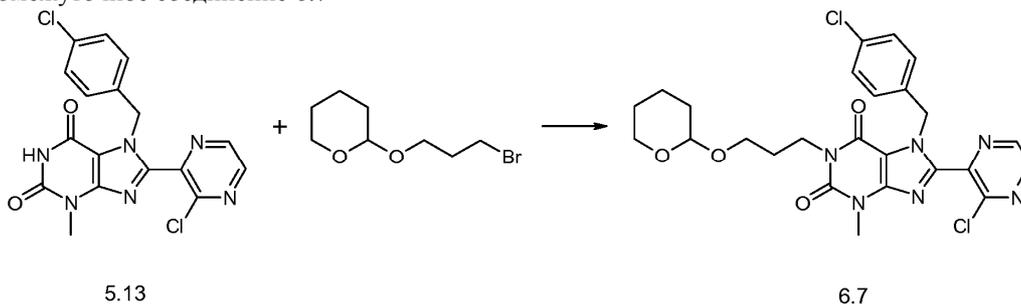


Промежуточное соединение 6.6 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.12.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 525.

ВЭЖХ: RT=1,26 мин, способ С.

Промежуточное соединение 6.7

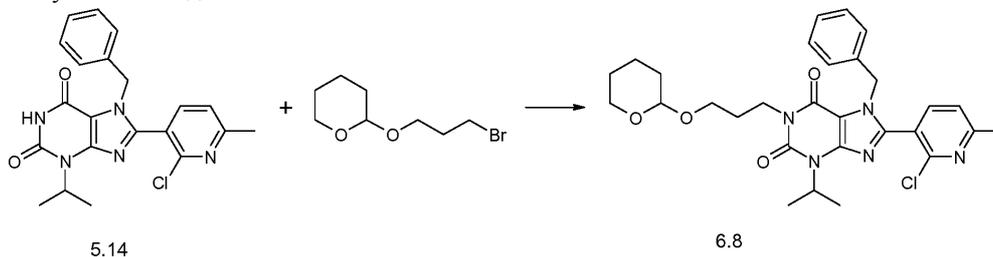


Промежуточное соединение 6.7 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 6.7.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 545.

ВЭЖХ: RT=0,74 мин, способ D.

Промежуточное соединение 6.8

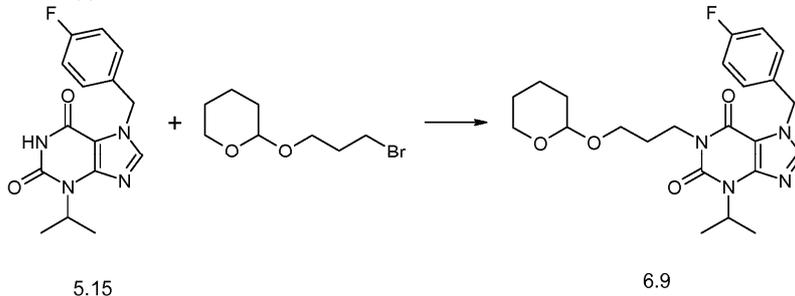


Промежуточное соединение 6.8 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.14.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 552.

ВЭЖХ: RT=0,80 мин, способ G.

Промежуточное соединение 6.9

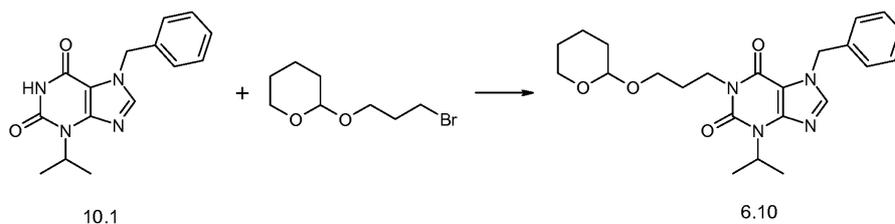


Промежуточное соединение 6.9 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.15.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 446.

ВЭЖХ: RT=0,70 мин, способ G.

Промежуточное соединение 6.10

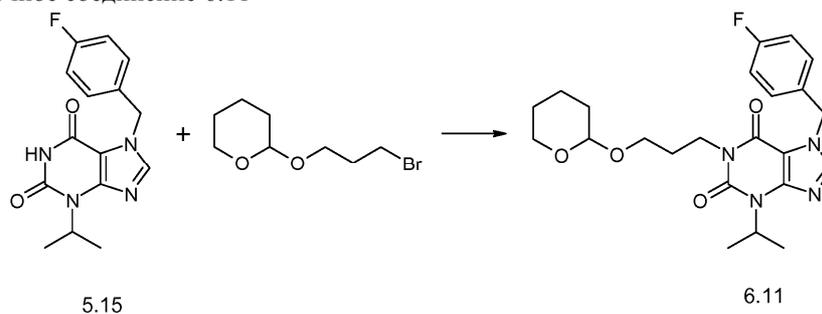


Промежуточное соединение 6.10 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 10.1.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 428.

ВЭЖХ: RT=0,97 мин, способ F.

Промежуточное соединение 6.11

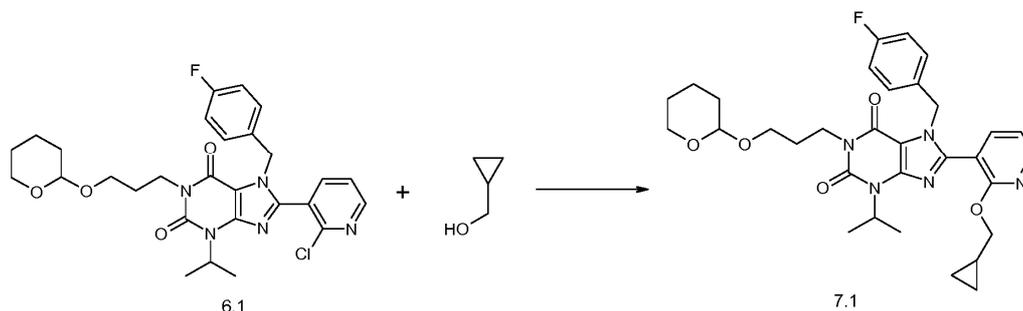


Промежуточное соединение 6.11 получали аналогично промежуточному соединению 6.1 с использованием промежуточного соединения 5.15.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 446.

ВЭЖХ: RT=0,70 мин, способ G.

Промежуточное соединение 7.1

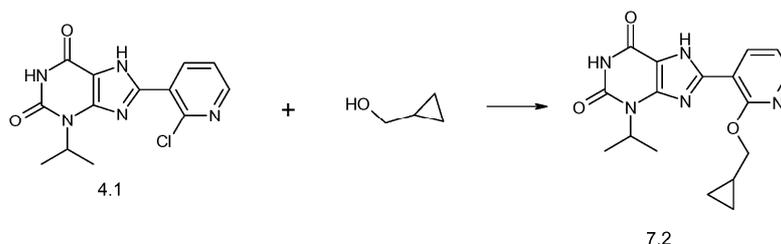


К смеси промежуточного соединения 6.1 (1,48 г, 2,66 ммоль) и циклопропил-метанола (5,00 мл, 63,1 ммоль) добавляли NaH (55%, 0,232 г, 5,32 ммоль). Смесь перемешивали 4 ч при 100°C. Добавляли H₂O (100 мл) и раствор NH₄Cl (27%, 50 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 593.

ВЭЖХ: RT=0,87 мин, способ D.

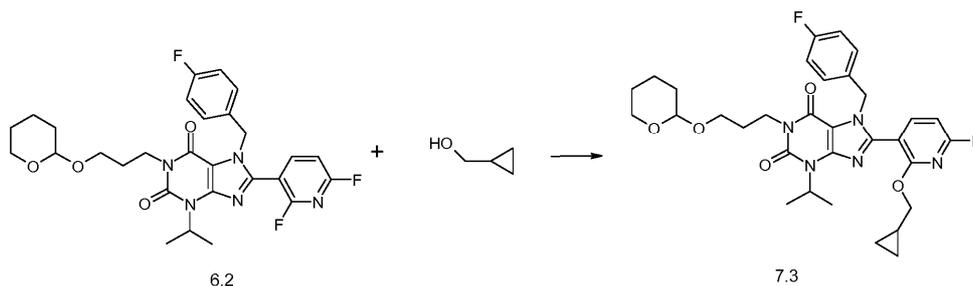
Промежуточное соединение 7.2



К смеси промежуточного соединения 4.1 (1,36 г, 4,43 ммоль) в циклопропил-метаноле (4,00 мл, 49,4 ммоль) добавляли NaH (60%, 0,621 г, 15,5 ммоль) порционно при охлаждении на бане со льдом. Смесь перемешивали при 120°C в течение 8 ч и в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли H₂O и PE и слои разделяли. Значение pH водного слоя доводили до pH 4-5, добавляя HOAc. Смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали и полученный осадок сушили с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 342.

ВЭЖХ: RT=0,88 мин, способ F.
Промежуточное соединение 7.3

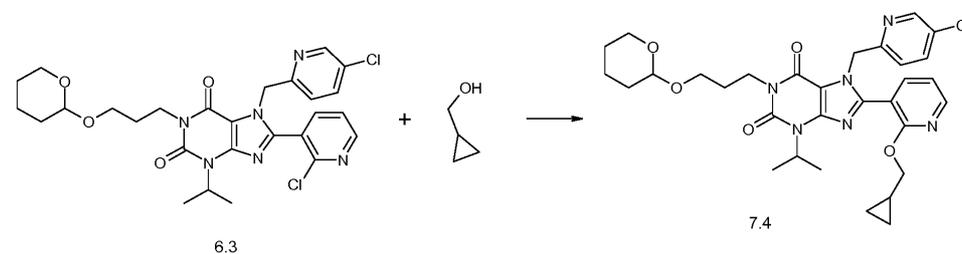


К смеси промежуточного соединения 6.2 (362 мг, 0,487 ммоль) в диоксане (3,00 мл) циклопропил-метанол (39,5 мкл, 0,487 ммоль) и калий 2-метил-пропан-2-олат (54,7 мг, 0,487 ммоль) добавляли. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 40°C. Смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 610.

ВЭЖХ: RT=0,91 мин, способ G.

Промежуточное соединение 7.4

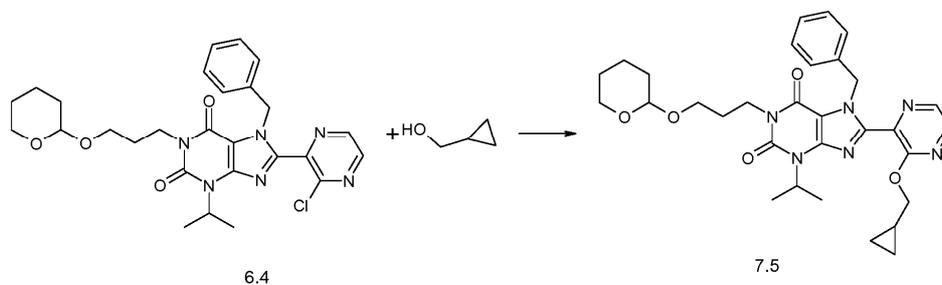


Промежуточное соединение 7.4 получали аналогично промежуточному соединению 7.1 с использованием промежуточного соединения 6.3.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 609.

ВЭЖХ: RT=1,17 мин, способ F.

Промежуточное соединение 7.5

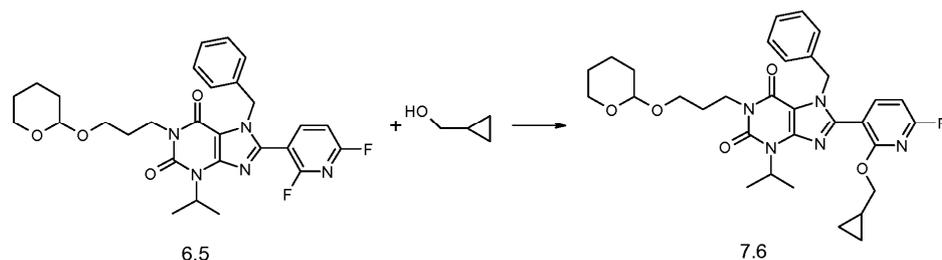


Промежуточное соединение 7.5 получали аналогично промежуточному соединению 7.1 с использованием промежуточного соединения 6.4.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 575.

ВЭЖХ: RT=0,84 мин, способ D.

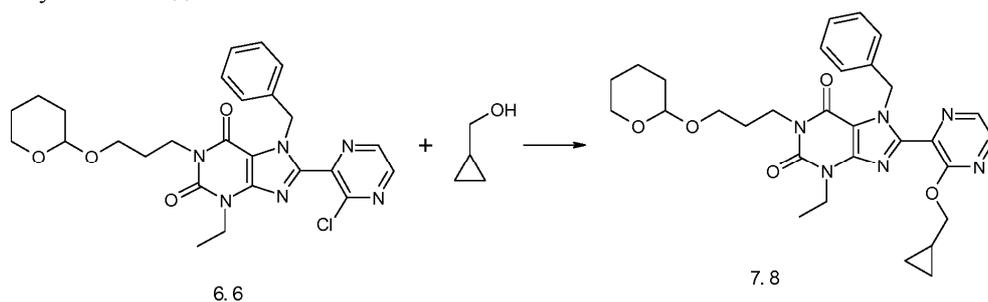
Промежуточное соединение 7.6



Промежуточное соединение 7.6 получали аналогично промежуточному соединению 7.3 с использованием промежуточного соединения 6.5.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 592.

ВЭЖХ: RT=0,91 мин, способ F.
Промежуточное соединение 7.8

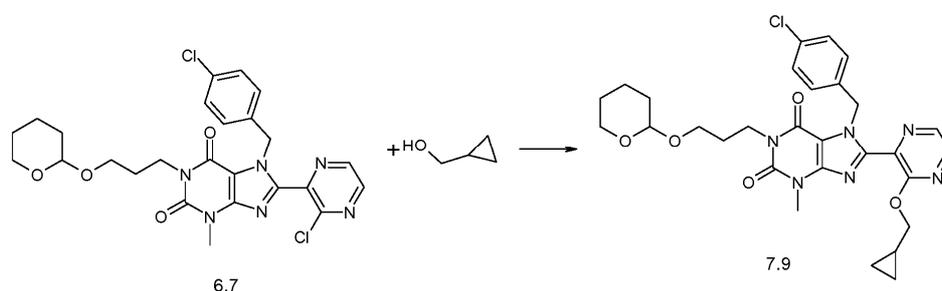


Промежуточное соединение 7.8 получали аналогично промежуточному соединению 7.3 с использованием промежуточного соединения 6.6.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 562.

ВЭЖХ: RT=0,79 мин, способ G.

Промежуточное соединение 7.9

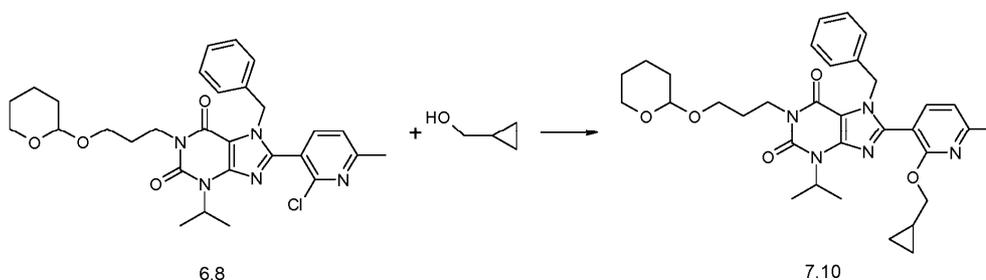


Промежуточное соединение 7.9 получали аналогично промежуточному соединению 7.1 с использованием промежуточного соединения 6.7.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 582.

ВЭЖХ: RT=0,81 мин, способ D.

Промежуточное соединение 7.10

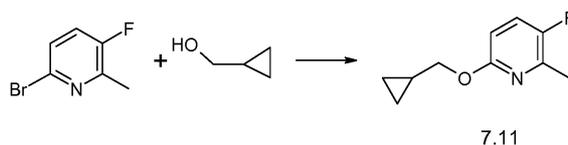


Промежуточное соединение 7.10 получали аналогично промежуточному соединению 7.1 с использованием промежуточного соединения 6.8.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 588.

ВЭЖХ: RT=0,93 мин, способ G.

Промежуточное соединение 7.11

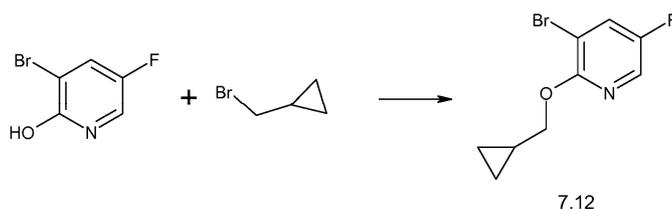


Реакцию проводили в атмосфере аргона. Смесь рац-2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтила (210 мг, 0,526 ммоль) и ацетата палладия(II) (118 мг, 0,526 ммоль) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли 6-бром-3-фтор-2-метил-пиридин (1,00 г, 5,26 ммоль), циклопропил-метанол (820 мкл, 10,5 ммоль) и Ca₂CO₃ (1,72 г, 5,26 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 мин при 140°C в микроволновой печи. Смесь фильтровали и концентрировали. Добавляли DCM и H₂O и слои разделяли. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 182.

ВЭЖХ: RT=0,98 мин, способ F.

Промежуточное соединение 7.12

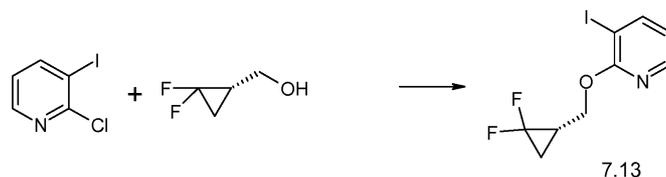


Смесь 3-бром-5-фтор-пиридин-2-ола (500 мг, 2,60 ммоль), циклопропил-метанола (505 мкл, 5,21 ммоль) и Ag_2CO_3 (862 мг, 3,13 ммоль) в н-гексане (20,0 мл) перемешивали в течение 10 мин при 400 В в микроволновой печи. Смесь отфильтровывали, промывали н-гексаном и концентрировали с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 247.

ВЭЖХ: RT=1,04 мин, способ F.

Промежуточное соединение 7.13

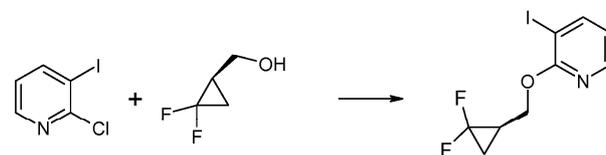


К смеси ((1S)-2,2-дифтор-циклопропил)метанола (получали в соответствии с WO 2016/041845) (298 мг, 0,76 ммоль) в THF (2,50 мл) добавляли NaH (150 мг, 3,76 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли 2-хлор-3-иод-пиридин (600 мг, 2,51 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 50°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли H_2O и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 312.

ВЭЖХ: RT=0,97 мин, способ F.

Промежуточное соединение 7.14

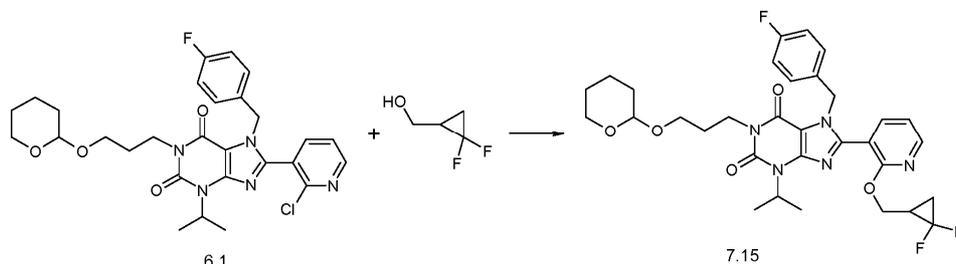


Промежуточное соединение 7.14 получали аналогично промежуточному соединению 7.13 с использованием ((1R)-2,2-дифтор-циклопропил)метанола (получали в соответствии с WO 2016/041845).

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 312.

ВЭЖХ: RT=0,97 мин, способ F.

Промежуточное соединение 7.15

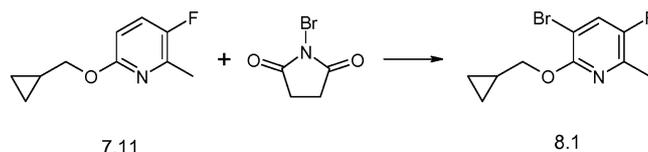


К смеси (2,2-дифтор-циклопропил)метанола (117 мг, 1,08 ммоль) в DMF (1,00 мл) добавляли промежуточное соединение 6.1 (300 мг, 0,540 ммоль). Смесь перемешивали 1 ч при 50°C. Добавляли H_2O и DCM, слои разделяли и органический слой сушили и концентрировали в вакууме с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 629.

ВЭЖХ: RT=0,85 мин, способ G.

Промежуточное соединение 8.1

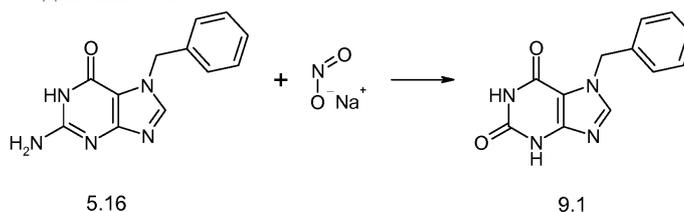


1-Бром-пирролидин-2,5-дион (633 мг, 3,56 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 7.11 (537 мг, 2,96 ммоль) в DMF (5,00 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Добавляли раствор тиосульфата натрия (10%) и слои разделяли. Органический слой сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 261.

ВЭЖХ: RT=1,15 мин, способ F.

Промежуточное соединение 9.1

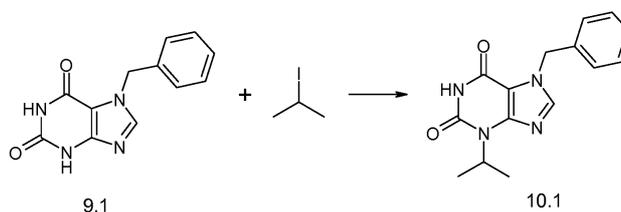


К смеси промежуточного соединения 5.16 (5,76 г, 23,9 ммоль) в HOAc (80,0 мл) и H₂O, раствор NaNO₂ (3,30 г, 47,8 ммоль) в H₂O добавляли по каплям при 50°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Другой эквивалент NaNO₂ (1 экв.) в H₂O добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C и охлаждали до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали, промывали H₂O, суспендировали в H₂O/ACN и лиофилизировали с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 243,1.

ВЭЖХ: RT=0,37 мин, способ A.

Промежуточное соединение 10.1

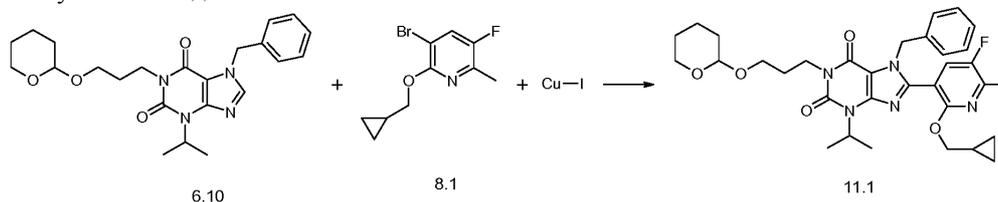


Смесь промежуточного соединения 9.1 (2,64 г, 10,9 ммоль) в DMF (45,0 мл) нагревали до 50°C, затем добавляли NaN (476 мг, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали 2 ч. Добавляли 2-иод-пропан (5,45 мл, 54,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 285.

ВЭЖХ: RT=0,65 мин, способ F.

Промежуточное соединение 11.1

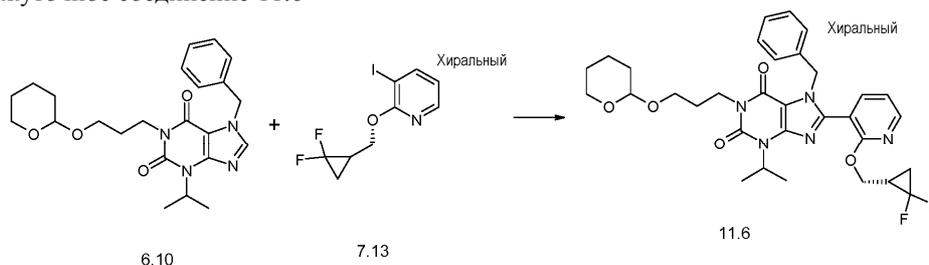


Смесь промежуточного соединения 8.1 (61,0 мг, 0,234 ммоль), промежуточного соединения 6.10 (100 мг, 0,234 ммоль), иодида меди(I) (134 мг, 0,703 ммоль), ацетата палладия (10,5 мг, 0,047 ммоль), трициклогексилфосфина (26,3 мг, 0,094 ммоль) и K₂CO₃ (64,8 мг, 0,469 ммоль) в THF (207 мкл) и DMF (438 мкл) перемешивали при 130°C в течение ночи. Добавляли MeOH, полученную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 607.

ВЭЖХ: RT=0,96 мин, способ G.

Промежуточное соединение 11.6

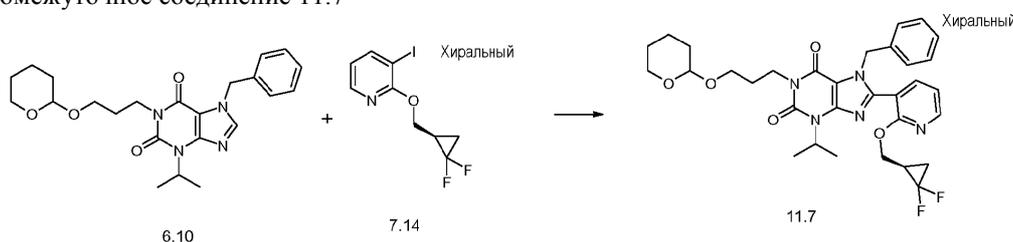


Реакцию проводили в атмосфере аргона. Смесь промежуточного соединения 6.10 (200 мг, 0,469 ммоль), промежуточного соединения 7.13 (201 мг, 0,647 ммоль), иодид меди(I) (268 мг, 1,41 ммоль), ацетата палладия (21,1 мг, 0,094 ммоль), трициклогексилфосфин (52,6 мг, 0,188 ммоль) и K_2CO_3 (260 мг, 1,88 ммоль) в THF (469 мкл) и DMF (938 мкл) перемешивали при 130°C в течение 12 ч. Добавляли разбавленный раствор NH_3 и трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 610.

ВЭЖХ: RT=1,16 мин, способ F.

Промежуточное соединение 11.7

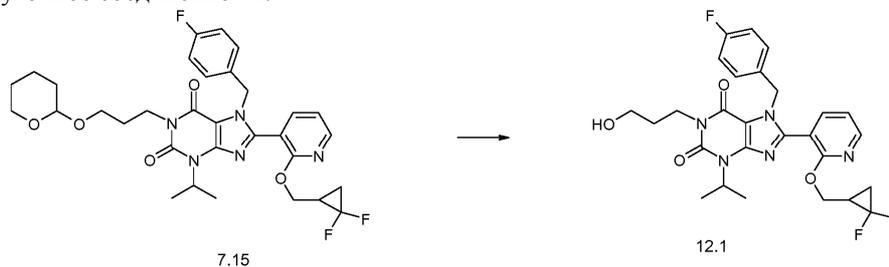


Промежуточное соединение 11.7 получали аналогично промежуточному соединению 11.6 с использованием промежуточного соединения 6.10 и промежуточного соединения 7.14.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 610,8.

ВЭЖХ: RT=1,15 мин, способ F.

Промежуточное соединение 12.1

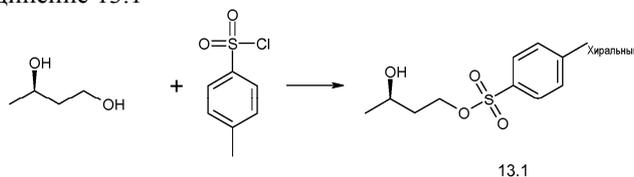


К смеси промежуточного соединения 7.15 (338 мг, 0,539 ммоль) в MeOH (3,00 мл) добавляли моногидрат толуол-4-сульфоновой кислоты (512 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 545.

ВЭЖХ: RT=0,71 мин, способ G.

Промежуточное соединение 13.1



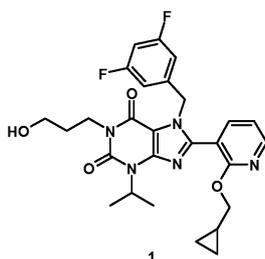
К смеси (3D)-бутан-1,3-диола (500 мг, 5,55 ммоль) в DCM (16,3 мл) добавляли TEA (3,19 мл, 22,7 ммоль). Смесь охлаждали на ледяной бане, добавляли 4-метил-бензолсульфонил хлорид (1,16 г, 6,10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и DCM и слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали H_2O , концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 245.

ВЭЖХ: RT=0,68 мин, способ F.

Примеры

Пример 1.



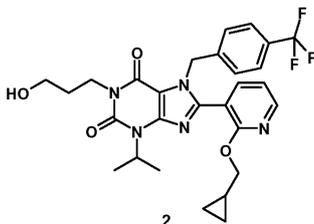
К смеси промежуточного соединения 5.2 (80,0 мг, 0,171 ммоль) в ACN (1,00 мл) добавляли K_3PO_4 (54,5 мг, 0,257 ммоль). Затем добавляли 3-бром-пропан-1-ол (29,7 мг, 0,214 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и 15 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 526.

ВЭЖХ: RT=0,74 мин, способ G.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,34 (дд, J=1,89, 4,93 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,89, 7,45 Гц, 1H), 7,05-7,14 (м, 2H), 6,61-6,66 (м, 2H), 5,52 (с, 2H), 5,11 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (т, J=5,18 Гц, 1H), 4,13 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,34-3,47 (м, 2H), 2,52-2,54 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,11-1,21 (м, 1H), 0,45-0,52 (м, 2H), 0,25-0,30 (м, 2H).

Пример 2.



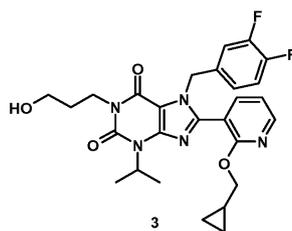
Пример 2 получали аналогично примеру 1 с использованием промежуточного соединения 5.3.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 558.

RT=0,79 мин, способ G.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,0, 7,3 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,08-7,16 (м, 3H), 5,60 (с, 2H), 5,11 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 (ушир.с, 1H), 4,09 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,88-3,96 (м, 2H), 3,39-3,48 (м, 2H), 3,18 (ушир.с, 1H), 1,64-1,76 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,08-1,20 (м, 1H), 0,44-0,51 (м, 2H), 0,23-0,28 (м, 2H).

Пример 3.



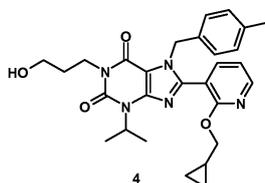
Пример 3 получали аналогично примеру 1 с использованием промежуточного соединения 5.4.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 526.

HPLC RT=0,74 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,35 (дд, J=2,0, 5,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=2,0, 7,3 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=8,5, 10,8 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=4,9, 7,5 Гц, 1H), 6,95-7,02 (м, 1H), 6,73 (ддд, J=1,9, 4,1, 6,4 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,16 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,90-3,97 (м, 2H), 3,36-3,47 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,13-1,23 (м, 1H), 0,44-0,53 (м, 2H), 0,27-0,34 (м, 2H).

Пример 4.



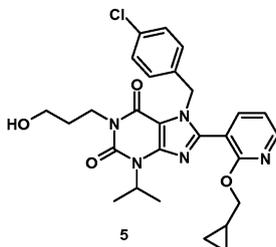
Пример 4 получали аналогично примеру 1 с использованием промежуточного соединения 5.5.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 504.

ВЭЖХ: RT=0,76 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,35 (дд, J=1,9, 5,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=5,0, 7,4 Гц, 1H), 6,97-7,02 (м, J=8,0 Гц, 2H), 6,75-6,79 (м, J=8,0 Гц, 2H), 5,50 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 (ушир.с, 1H), 4,19 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,90-3,98 (м, 2H), 3,45 (br d, J=3,7 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,66-1,75 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,17-1,28 (м, 1H), 0,46-0,54 (м, 2H), 0,29-0,37 (м, 2H).

Пример 5.



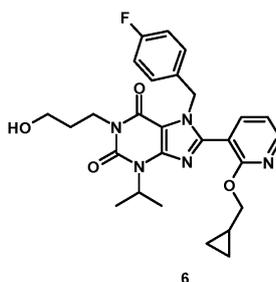
Пример 5 получали аналогично примеру 1 с использованием промежуточного соединения 5.6.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 524.

RT=0,77 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,34 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,0, 7,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,11 (дд, J=5,0, 7,3 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,52 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,42 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,16 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,90-3,97 (м, 2H), 3,35-3,47 (м, 2H), 1,67-1,80 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,14-1,24 (м, 1H), 0,45-0,54 (м, 2H), 0,25-0,35 (м, 2H).

Пример 6.



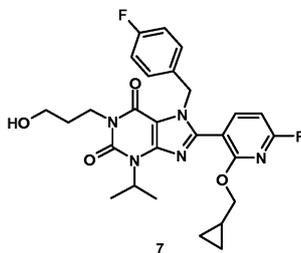
К смеси промежуточного соединения 7.1 (58,0 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (2,0 мл) и THF (4,0 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (18,6 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подщелачивали NH₄OH до pH 8, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии с получением продукта.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 509.

ВЭЖХ: RT=0,74 мин, способ D.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,34 (дд, J=1,89, 4,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=2,0, 7,3 Гц, 1H), 7,00-7,12 (м, 3H), 6,91-6,96 (м, 2H), 5,52 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 (ушир.т, J=4,8 Гц, 1H), 4,18 (д, J=7,3 Гц, 2H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 1,66-1,75 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,16-1,26 (м, 1H), 0,47-0,53 (м, 2H), 0,28-0,32 (м, 2H).

Пример 7.



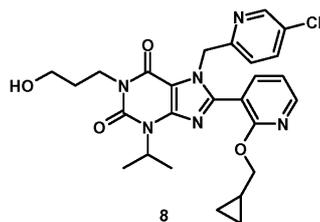
Пример 7 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.3.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 526.

ВЭЖХ: RT=0,77 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,96 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-7,08 (м, 4H), 6,85 (дд, J=2,6, 8,1 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 1,66-1,76 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,02-1,29 (м, 3H), 0,46-0,57 (м, 2H), 0,28-0,36 (м, 2H).

Пример 8.



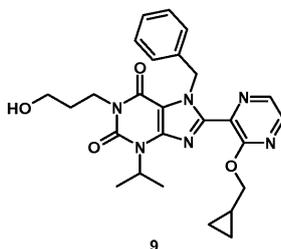
Пример 8 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.4.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 525.

ВЭЖХ: RT=0,95 мин, способ F.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=2,4, 7,9 Гц, 2H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,1 (дд, J=5,05, 7,33 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,11 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,40 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,85-3,93 (м, 2H), 3,38-3,45 (м, 2H), 1,64-1,71 (м, 2H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,12-1,22 (м, 1H), 0,45-0,53 (м, 2H), 0,26-0,32 (м, 2H).

Пример 9.



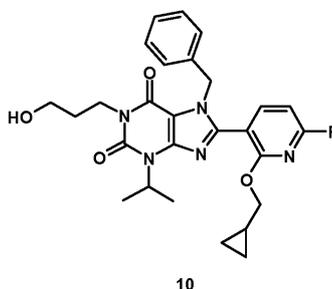
Пример 9 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.5.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 491.

ВЭЖХ: RT=0,69 мин, способ D.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,39 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,18-7,23 (м, 3H), 6,93-6,98 (м, 2H), 5,69 (с, 2H), 5,12 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,35-4,46 (м, 1H), 4,17 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,91-3,98 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 1,68-1,76 (м, 2H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,12-1,22 (м, 1H), 0,45-0,53 (м, 2H), 0,28-0,35 (м, 2H).

Пример 10.



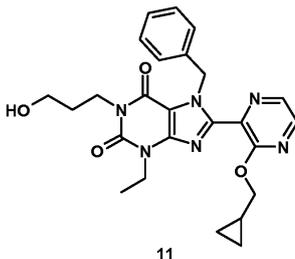
Пример 10 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.6.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 508.

ВЭЖХ: RT=0,76 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,96 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,17-7,25 (м, 3H), 6,89-6,95 (м, 2H), 6,84 (дд, J=2,7, 8,1 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,43 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,11 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,90-3,97 (м, 2H), 3,33-3,47 (м, 2H), 1,67-1,75 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,13-1,25 (м, 1H), 0,49-0,57 (м, 2H), 0,29-0,37 (м, 2H).

Пример 11.



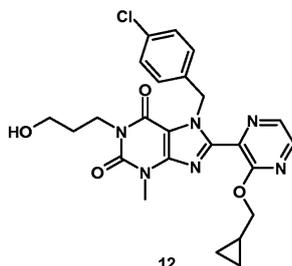
Пример 11 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.8.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 477,4.

ВЭЖХ: RT=0,62 мин, способ G.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,17-7,24 (м, 3H), 6,91-6,97 (м, 2H), 5,65 (с, 2H), 4,44 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,07 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91-4,00 (м, 2H), 3,33-3,48 (м, 2H), 1,72 (квин, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,26 (т, $J=7,03$ Гц, 3H), 1,10-1,20 (м, 1H), 0,44-0,54 (м, 2H), 0,29-0,36 (м, 2H).

Пример 12.



12

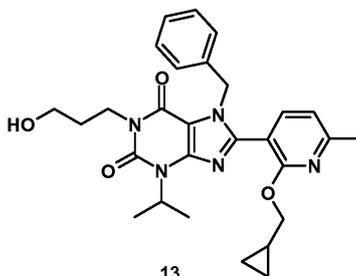
Пример 12 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.9.

MS (ESI $^+$): (M+H) $^+$ 497.

ВЭЖХ: RT=0,65 мин, способ D.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,40 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,25-7,32 (м, 2H), 6,93-7,00 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,41 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,19 (д, $J=6,97$ Гц, 2H), 3,93-3,97 (м, 2H), 3,43-3,49 (м, 5H), 1,69-1,76 (м, 2H), 1,12-1,33 (м, 1H), 0,45-0,55 (м, 2H), 0,26-0,37 (м, 2H).

Пример 13.



13

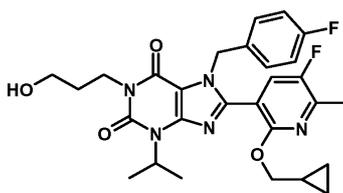
Пример 13 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 7.10.

MS (ESI $^+$): (M+H) $^+$ 504.

ВЭЖХ: RT=0,80 мин, способ G.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 3H), 6,95 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=1,7, 7,5$ Гц, 2H), 5,54 (с, 2H), 5,10 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,40 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,88-3,97 (м, 2H), 3,40-3,47 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,70 (квин, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,06-1,30 (м, 1H), 0,46-0,55 (м, 2H), 0,29-0,37 (м, 2H).

Пример 14.



14

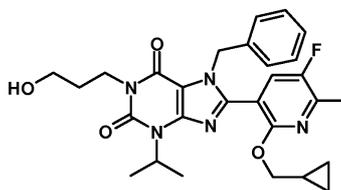
Пример 14 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.4.

MS (ESI $^+$): (M+H) $^+$ 541.

ВЭЖХ: RT=0,83 мин, способ G.

^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 7,74 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,96-7,09 (м, 4H), 5,52 (с, 2H), 5,09 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,41 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,41-3,47 (м, 2H), 2,43 (д, $J=3,0$ Гц, 3H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,51 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,13-1,23 (м, 1H), 0,46-0,52 (м, 2H), 0,26-0,31 (м, 2H).

Пример 15.



15

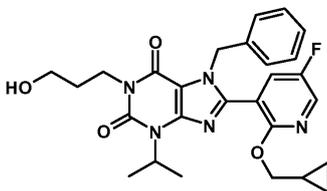
Пример 15 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.1.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 522/523.

ВЭЖХ: RT=0,83 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 7,73 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,18-7,25 (м, 3H), 6,90-6,98 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,34-4,51 (м, 1H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,89-3,96 (м, 2H), 3,36-3,49 (м, 2H), 2,42 (д, J=3,0 Гц, 3H), 1,60-1,74 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,14-1,28 (м, 1H), 0,48-0,53 (м, 2H), 0,27-0,33 (м, 2H).

Пример 16.



16

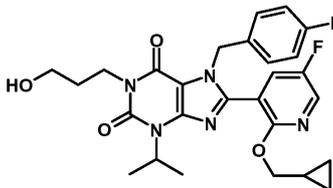
Пример 16 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.2.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 509.

ВЭЖХ: RT=0,77 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,8 (дд, J=3,0, 8,1 Гц, 1H), 7,17-7,24 (м, 3H), 6,92 (дд, J=2,1, 7,4 Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,1 Гц, 1H), 4,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 1,67-1,75 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,13-1,24 (м, 1H), 0,46-0,53 (м, 2H), 0,26-0,34 (м, 2H).

Пример 17.



17

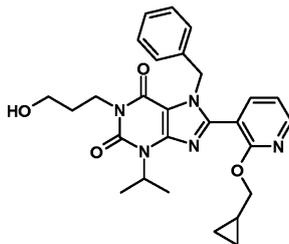
Пример 17 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.3.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 527.

ВЭЖХ: RT=0,77 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,36 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=3,0, 8,1 Гц, 1H), 6,95-7,08 (м, 4H), 5,53 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,94 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,12-1,25 (м, 1H), 0,46-0,53 (м, 2H), 0,25-0,31 (м, 2H).

Пример 18.



18

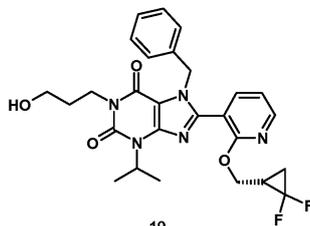
Пример 18 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.5.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 490,5.

ВЭЖХ: RT=0,73 мин, способ D.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,33 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,8, 7,3 Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,09 (дд, J=4,9, 7,3 Гц, 1H), 6,85-6,91 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,18 (д, J=7,10 Гц, 2H), 3,94 (ушир.т, J=7,3 Гц, 2H), 3,45 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,12-1,27 (м, 1H), 0,46-0,54 (м, 2H), 0,31 (кв, J=4,7 Гц, 2H).

Пример 19.



19

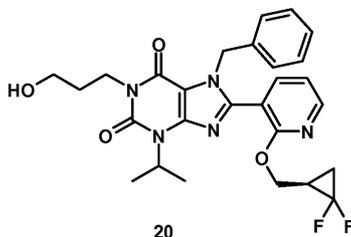
Пример 19 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.6.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 526.

ВЭЖХ: RT=0,99 мин, способ F.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,36 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,13-7,23 (м, 4H), 6,88 (дд, J=2,0, 7,4 Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 4,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 3,90-3,97 (м, 2H), 3,41-3,48 (м, 2H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 3H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,41-1,49 (м, 1H).

Пример 20.



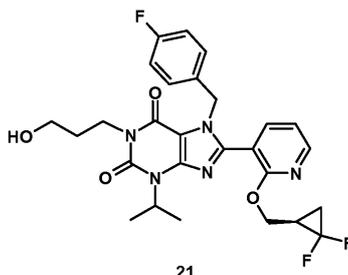
Пример 20 получали аналогично примеру 6 с использованием промежуточного соединения 11.7.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 527.

ВЭЖХ: RT=0,95 мин, способ F.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,36 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,13-7,23 (м, 4H), 6,88 (дд, J=2,0, 7,4 Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 4,41 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 3,90-3,97 (м, 2H), 3,41-3,48 (м, 2H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 3H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,41-1,49 (м, 1H).

Пример 21.



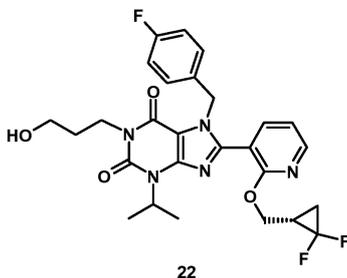
Пример 21 получали с помощью хирального разделения промежуточного соединения 12.1 (170 мг, 0,313 ммоль) (способ E) и является ранее элюированным энантиомером. Абсолютная стереохимия не известна и назначена произвольно. Другой энантиомер представлен примером 22.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 544.

RT=3,110 мин, способ E.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,37 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=5,0, 7,4 Гц, 1H), 7,04 (т, J=8,3 Гц, 2H), 6,90-6,96 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,39-4,53 (м, 2H), 4,26-4,33 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 3H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,30-1,60 (м, 1H).

Пример 22.



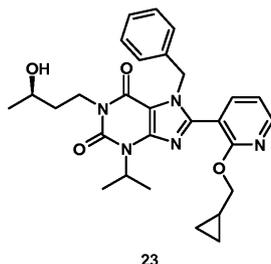
Пример 22 получали с помощью хирального разделения промежуточного соединения 12.1 (170 мг, 0,313 ммоль) (способ E) и является более поздним элюированным энантиомером. Абсолютная стереохимия не известна и назначена произвольно. Другой энантиомер представлен примером 21.

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 544.

RT=3,467 мин, способ E.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,37 (дд, J=1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=1,9, 7,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=5,0, 7,4 Гц, 1H), 7,04 (т, J=8,3 Гц, 2H), 6,90-6,96 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,39-4,53 (м, 2H), 4,26-4,33 (м, 1H), 3,90-3,98 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 3H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,30-1,60 (м, 1H).

Пример 23.



23

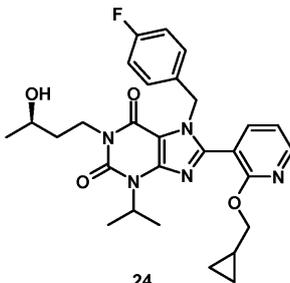
К смеси промежуточного соединения 5.17 (60,0 мг, 0,139 ммоль) в DMF (1,50 мл) добавляли K_2CO_3 (38,0 мг, 0,278 ммоль). Затем добавляли промежуточное соединение 13.1 (37,0 мг, 0,153 ммоль), растворенный в DMF (1,50 мл), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч и 20 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H_2O и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали H_2O , сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (59,4 мг, 85%).

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 504.

ВЭЖХ: RT=0,75 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,33 (дд, J=2,0, 5,0 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 3H), 7,09 (дд, J=5,0, 7,4 Гц, 1H), 6,86-6,92 (м, 2H), 5,55 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,47 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,18 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,98-4,06 (м, 1H), 3,82-3,90 (м, 1H), 3,61-3,70 (м, 1H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,17-1,28 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,46-0,56 (м, 2H), 0,27-0,37 (м, 2H).

Пример 24.



24

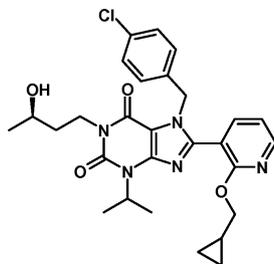
К смеси промежуточного соединения 5.18 (60,0 мг, 0,133 ммоль) в DMF (1,50 мл) добавляли K_2CO_3 (37,0 мг, 0,267 ммоль). Затем добавляли промежуточное соединение 13.1 (36,0 мг, 0,147 ммоль), растворенное в DMF (1,50 мл), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч и 40 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали H_2O , сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (58,7 мг, 84%).

MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 522.

ВЭЖХ: RT=0,76 мин, способ G.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 8,34 (дд, J=2,0, 5,0 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,01-7,12 (м, 3H), 6,91-6,96 (м, 2H), 5,52 (с, 2H), 5,09 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,47 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,17 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,99-4,06 (м, 1H), 3,83-3,90 (м, 1H), 3,62-3,70 (м, 1H), 1,55-1,68 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,16-1,28 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,45-0,55 (м, 2H), 0,25-0,36 (м, 2H).

Пример 25.



25

К смеси промежуточного соединения 5.6 (75,0 мг, 0,161 ммоль) в DMF (1,50 мл) добавляли K_2CO_3 (44,0 мг, 0,322 ммоль). Затем добавляли промежуточное соединение 13.1 (43,0 мг, 0,177 ммоль), растворенное в DMF (1,50 мл), и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч и 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали H_2O , сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (60,3 мг, 70%).

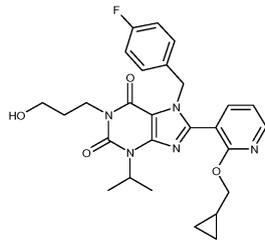
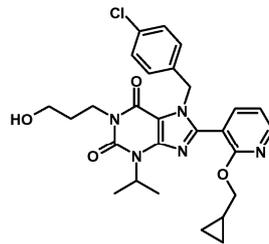
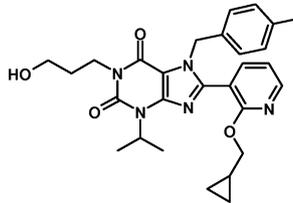
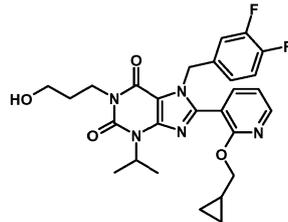
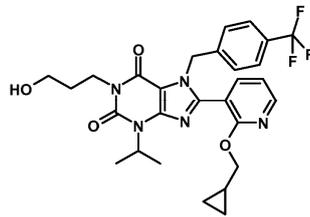
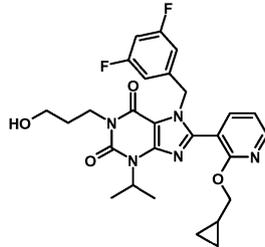
MS (ESI⁺): (M+H)⁺ 538.

ВЭЖХ: RT=0,80 мин, способ G.

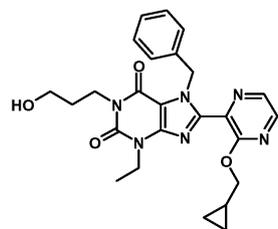
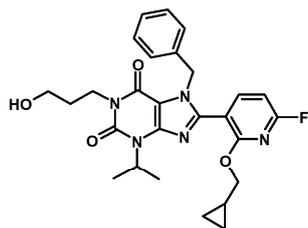
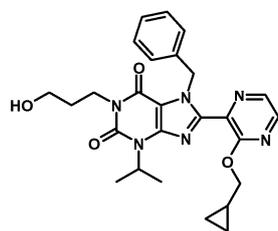
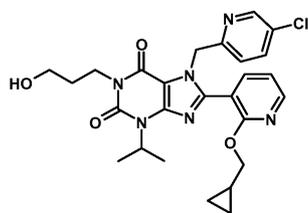
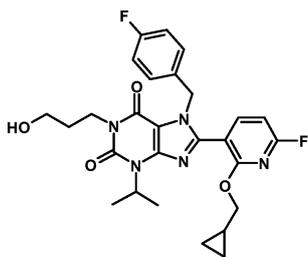
^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,34 (дд, J=2,0, 4,94 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,0, 7,4 Гц, 1H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,11 (дд, J=5,0, 7,4 Гц, 1H), 6,90-6,94 (м, 2H), 5,52 (с, 2H), 5,10 (септ, J=6,9 Гц, 1H), 4,46 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,15 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,97-4,06 (м, 1H), 3,81-3,89 (м, 1H), 3,61-3,70 (м, 1H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,14-1,24 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,48-0,53 (м, 2H), 0,27-0,31 (м, 2H).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

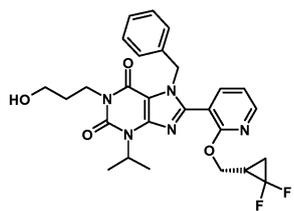
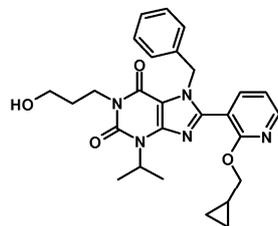
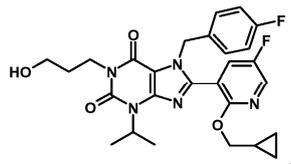
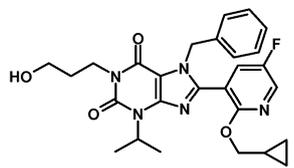
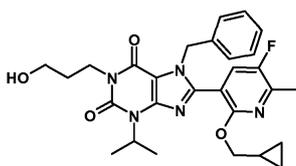
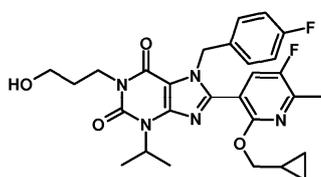
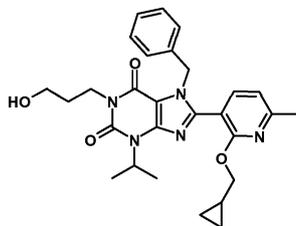
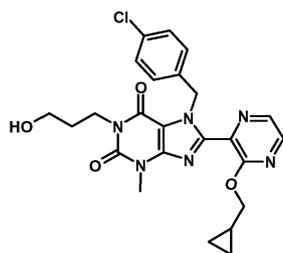
1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



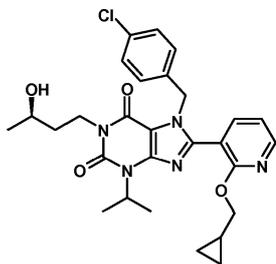
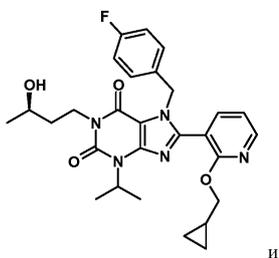
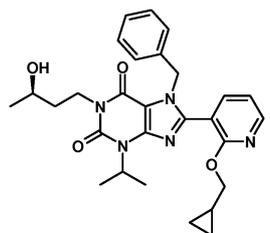
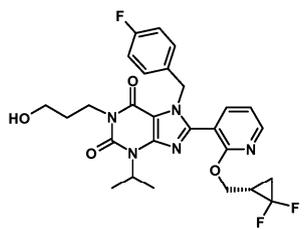
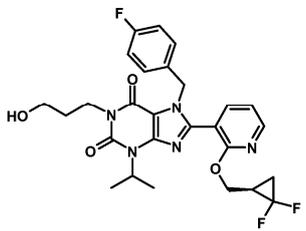
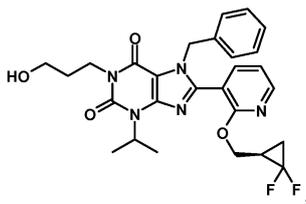
039526



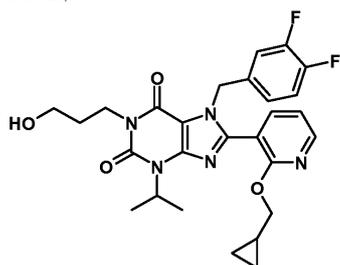
039526



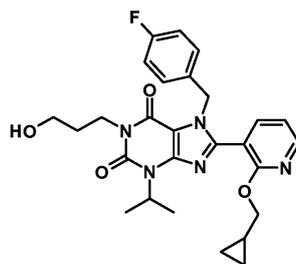
039526



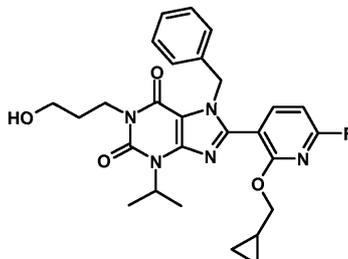
2. Соединение по п.1, представляющее собой



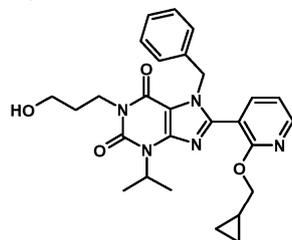
3. Соединение по п.1, представляющее собой



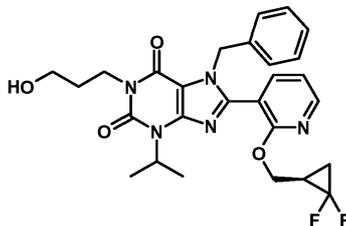
4. Соединение по п.1, представляющее собой



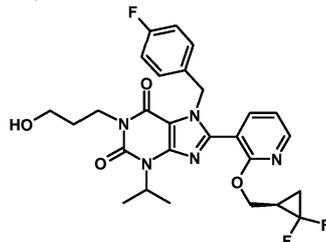
5. Соединение по п.1, представляющее собой



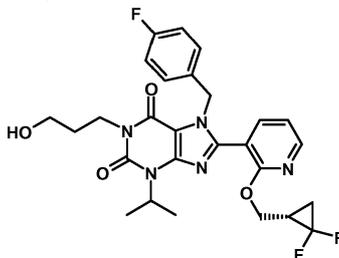
6. Соединение по п.1, представляющее собой



7. Соединение по п.1, представляющее собой



8. Соединение по п.1, представляющее собой



9. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из предшествующих пунктов.

10. Применение соединения по любому из пп.1-8 или фармацевтически приемлемой соли по п.9 в качестве лекарственного средства.

11. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-8 или фармацевтически приемлемой соли по п.9 и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

12. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли по п.9 для лечения психиатрического, неврологического или нейродегенеративного состояния, где ингибирование активности катионного канала транзиторного рецепторного потенциала TRPC5 обеспечивает терапевтический эффект.

13. Способ лечения TRPC5-опосредованного расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-8 или фармацевтически приемлемой соли по п.9.

14. Способ по п.13, где TRPC5-опосредованное расстройство представляет собой психиатрическое, неврологическое или нейродегенеративное состояние.

