

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043045**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.20

(21) Номер заявки
202190588

(22) Дата подачи заявки
2019.08.26

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

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

(31) **18191082.9**

(32) **2018.08.28**

(33) **EP**

(43) **2021.06.23**

(86) **PCT/EP2019/072699**

(87) **WO 2020/043658 2020.03.05**

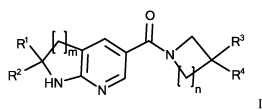
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

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

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

(56) WO-A1-2018011681
WO-A1-2016193844
WO-A1-2014048547

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



которые пригодны для лечения заболеваний, связанных с ванином, к способам получения этих соединений, к фармацевтическим препаратам, содержащим эти соединения, и к способам их применения.

B1**043045****043045****B1**

Предпосылки создания изобретения

1. Область техники.

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

2. Общие сведения.

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

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

У людей наблюдали повышенную регуляцию ванина-1 в эпителии кишечника при биопсии тканей у пациентов с ЯК и БК, а функциональный полиморфизм в регуляторной области гена VNN1, который приводил к повышенной экспрессии VNN1, был связан с повышенной восприимчивостью к ВЗК ($P=0,0003$ гетерозиготный по сравнению с диким типом) (Gensollen, Inflammatory bowel diseases (октябрь. 2013) том 19, № 11, с. 2315-25).

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

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

В заявках WO2014048547, WO2018011681 и WO2016193844 описаны ингибиторы ванина для лечения ряда заболеваний, например, болезни Крона и язвенного колита.

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

Неожиданным образом было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением обладают сильнодействующей активностью ингибиторов ванина-1, предпочтительно проявляя ингибирование VNN-1 IC_{50} [нМ] < 100, более предпочтительно IC_{50} [нМ] < 10, в частности предпочтительно IC_{50} [нМ] < 1.

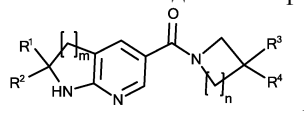
Предпочтение отдают лекарственным средствам с длительным временем пребывания в организме, поскольку они остаются эффективными в течение более длительного периода времени и поэтому могут быть использованы в более низких дозах. Неожиданно соединения в соответствии с настоящим изобретением показывают благоприятное среднее время удержания (СВУ).

Более того, предлагаемые в настоящем изобретении соединения проявляют дополнительные способности, благоприятные для их фармакокинетического и фармакологического профиля, например, хорошая растворимость и хорошая метаболическая стабильность. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют хорошую химическую стабильность.

Подробное описание изобретения

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

Поэтому настоящее изобретение относится к соединению формулы I



в которой n означает 1 или 2;

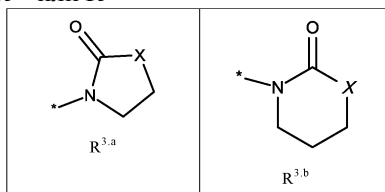
m означает 1, 2 или 3;

R^1 и R^2 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей H, C_{1-4} -алкил, 6-10-членный арил, замещенный посредством $R^{2.1}$, и пиримидин,

где $R^{2.1}$ выбран из группы, включающей H, F, Cl, -CN;

R^3 означает $NR^{3.1}R^{3.2}$ или

R^3 означает группу формулы $R^{3.a}$ или $R^{3.b}$



в которой X означает CH_2 или O;

$R^{3.1}$ выбран из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-, пиримидин, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенный посредством $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$,

где $R^{3.1.1}$, $R^{3.1.2}$ независимо друг от друга выбраны из группы, включающей H, CH_3 , F и -CN;

$R^{3.2}$ означает C_{1-4} -алкил;

R^4 означает водород или C_{1-4} -алкил или

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

или его фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные варианты осуществления

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения m означает 1.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения m означает 2.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения m означает 3.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n означает 1.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения n означает 2.

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

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

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает метил, этил, пиримидин или фенил, замещенный посредством $R^{2.1}$, где $R^{2.1}$ выбран из группы, включающей H, F, Cl и -CN.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает метил или фенил, замещенный посредством $R^{2.1}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает метил, этил, пиримидин или фенил.

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

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

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

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 означает фенил, замещенный посредством $R^{2.1}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{2.1}$ означает H, F, Cl или CN.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{2.1}$ означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{2.1}$ означает F.

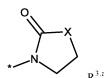
В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{2.1}$ означает Cl.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{2.1}$ означает CN.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^3 означает $NR^{3.1}R^{3.2}$ или

R^3 означает группу формулы $R^{3.a}$



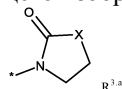
в которой X означает CH₂ или O;

R^{3.1} означает -COCH₃, пиримидин, C₃₋₄-циклоалкил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2}, где R^{3.1.1} и R^{3.1.2} независимо друг от друга означают H, CH₃, F или -CN;

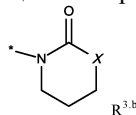
R^{3.2} означает CH₃.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R³ означает NR^{3.1}R^{3.2}.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R³ означает группу формулы R^{3.a}.



В другом варианте осуществления настоящего изобретения R³ означает группу формулы R^{3.b}.



В другом варианте осуществления настоящего изобретения X означает CH₂.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X означает O.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает -COCH₃, пиримидин, C₃₋₄-циклоалкил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2}, где которой R^{3.1.1} и R^{3.1.2} независимо друг от друга означают H, -CH₃, F или -CN.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает C₁₋₄-алкил-CO-

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает -COCH₃.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает пиримидин.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает C₃₋₄-циклоалкил-CO-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает циклопропил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2}.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1} означает циклобутил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2}.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1.1} и R^{3.1.2} независимо друг от друга означают H, CH₃, F или -CN.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1.1} означает H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1.2} означает H.

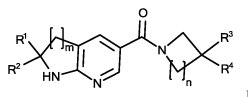
В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.1.1} и R^{3.1.2} означают H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{3.2} означает CH₃.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R⁴ означает водород.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R³ и R⁴ вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I



в которой n означает 1 или 2;

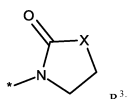
m означает 1, 2 или 3;

R¹ означает H или метил;

R² означает метил, этил, пиримидин или фенил, замещенный посредством R^{2.1}, где R^{2.1} выбран из группы, включающей H, F, Cl и -CN;

R³ означает NR^{3.1}R^{3.2} или

R³ означает группу формулы R^{3.a},



в которой X означает CH₂ или O;

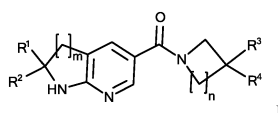
R^{3.1} означает -COCH₃, пиримидин или C₃₋₄-циклоалкил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2}, где R^{3.1.1} и R^{3.1.2} независимо друг от друга означают H, CH₃, F или -CN;

R^{3.2} означает CH₃;

R⁴ означает водород или

R³ и R⁴ вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода; или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I



в которой n означает 1 или 2;

m означает 1;

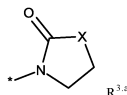
R¹ означает метил;

R² означает метил или фенил, замещенный посредством R^{2.1},

где R^{2.1} выбран из группы, включающей H, F, Cl и -CN;

R³ означает NR^{3.1}R^{3.2} или

R³ означает группу формулы R^{3.a},



в которой X означает CH₂ или O;

R^{3.1} означает -COCH₃, пиримидин, C₃₋₄-циклоалкил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2},

где R^{3.1.1} и R^{3.1.2} независимо друг от друга означают H, CH₃, F или -CN;

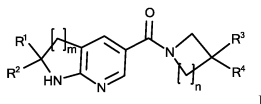
R^{3.2} означает CH₃;

R⁴ означает водород или

R³ и R⁴ вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I



в которой n означает 1 или 2;

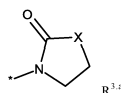
m означает 2;

R¹ означает H или метил;

R² означает метил, этил, пиримидин или фенил;

R³ означает NR^{3.1}R^{3.2} или

R³ означает группу формулы R^{3.a}



в которой X означает CH₂ или O;

R^{3.1} означает -COCH₃, пиримидин или C₃₋₄-циклоалкил-CO-, замещенный посредством R^{3.1.1} и R^{3.1.2};

где R^{3.1.1} и R^{3.1.2} независимо друг от друга означают H, CH₃, F или -CN;

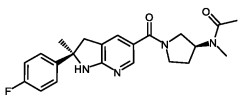
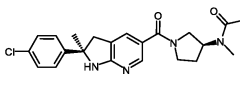
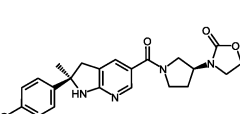
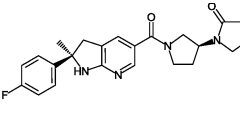
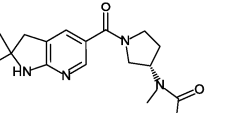
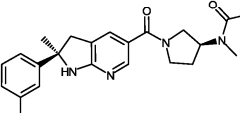
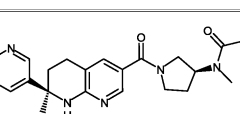
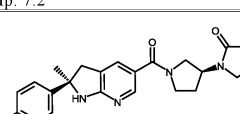
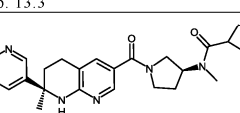
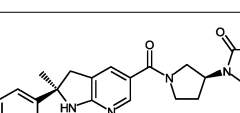
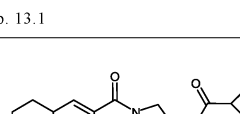
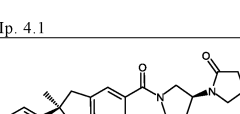
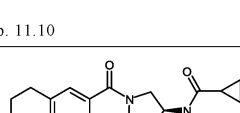
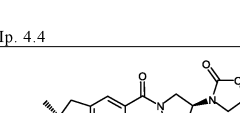
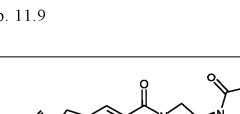
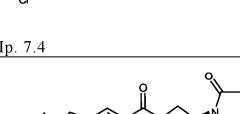
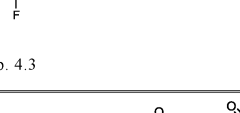
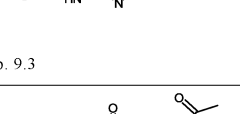
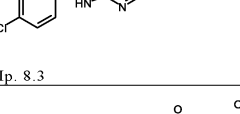
R^{3.2} означает CH₃;

R⁴ означает водород или

R³ и R⁴ вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода;

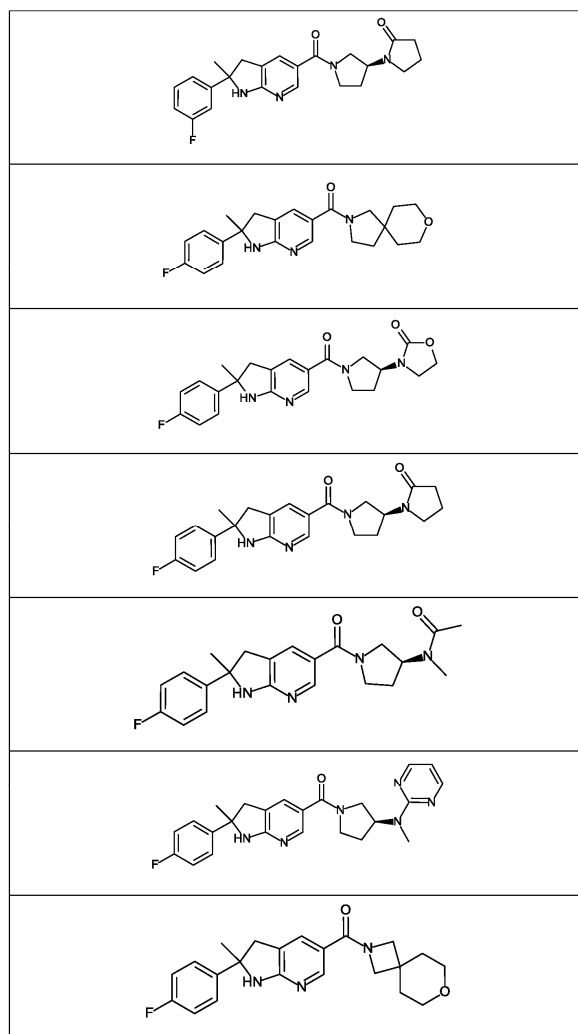
или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще одним предпочтительным вариантом настоящего изобретения являются указанные выше соединения формулы I, выбранные из группы, включающей в себя примеры 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 13.3, 5.2, 13.1, 4.1, 11.10, 4.4, 11.9, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 11.6, 10 и 9.3.

	
Пр. 6	Пр. 9.1
	
Пр. 8.2	Пр. 5.3
	
Пр. 2.1.	Пр. 7.2
	
Пр. 13.3	Пр. 5.2
	
Пр. 13.1	Пр. 4.1
	
Пр. 11.10	Пр. 4.4
	
Пр. 11.9	Пр. 7.4
	
Пр. 4.3	Пр. 7.1
	
Пр. 9.3	Пр. 8.3
	
Пр. 11.6	Пр. 10

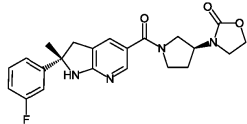
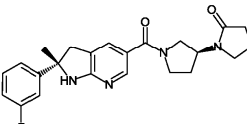
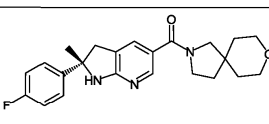
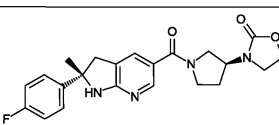
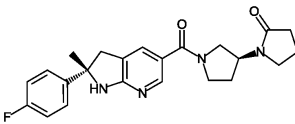
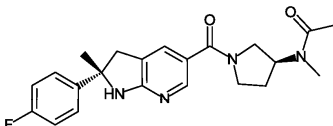
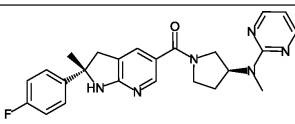
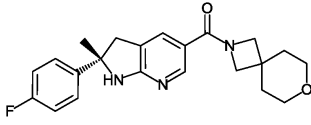
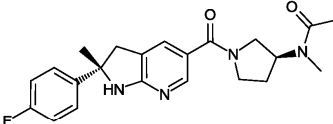
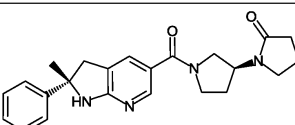
или их фармацевтически приемлемую соль.

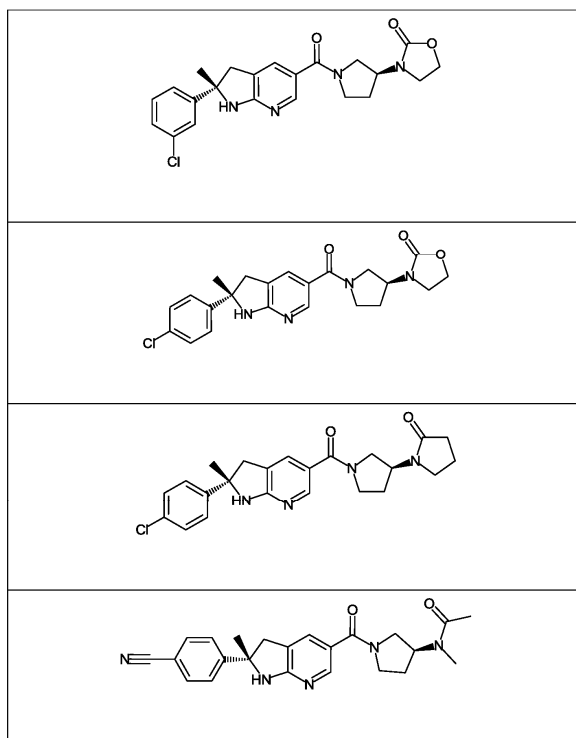
043045



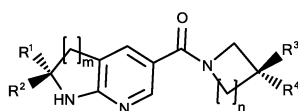
Еще одним предпочтительным вариантом настоящего изобретения являются соединения формулы I, выбранные из группы, включающей в себя примеры, приведенные в табл. В или их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица В

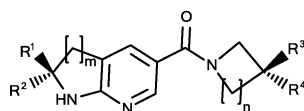


Другим вариантом осуществления настоящего изобретения являются соединения формулы IA или их фармацевтически приемлемые соли.



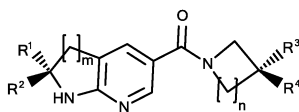
IA

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



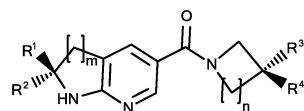
IB

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



IC

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



ID

Любое и каждое из определений R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{2.1}$, $R^{2.1.1}$, $R^{2.1.2}$, $R^{2.1.3}$, $R^{2.1.4}$, $R^{3.1}$, $R^{3.1.1}$, $R^{3.1.2}$, $R^{3.1.3}$, $R^{3.1.4}$, $R^{3.1.5}$, $R^{3.1.1.1}$, $R^{3.2}$, R^X , m , n и X можно сочетать друг с другом.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I для лечения и/или предупреждения заболевания и/или состояния, связанного с или модулируемого ванином-1

или ванином-2, особенно ванином-1, включая, но не ограничиваясь, лечение и/или предупреждение воспалительных заболеваний, предпочтительно воспалительных заболеваний кишечника.

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

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

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона от средней до тяжелой степени.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от язвенного колита.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от атопического дерматита.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от NASH.

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

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

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы I для применения в лечении и/или предупреждении указанных выше заболеваний и состояний.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предупреждения указанных выше заболеваний и состояний.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или предупреждения указанных выше заболеваний и состояний, причем способ включает введение эффективного количества соединения общей формулы I человеку.

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

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, включающей в себя иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство или химиотерапевтическое средство. Примеры таких средств включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, микофенолат (ММФ), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды, иммунодепрессанты, НПВС, неспецифические и специфические ингибиторы ферментов циклооксигеназы ЦОГ-2, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты IL12/23 и IL23, антитела, блокирующие интегрин $\alpha 4\beta 7$, неселективные и селективные ингибиторы киназы JAK и метотрексат, а также комбинации двух или трех активных веществ.

Определения.

Терминам, не определенным в настоящей заявке конкретно, следует придавать значения, которые будут даны им специалистом в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако, как они

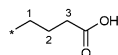
используются в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение и соблюдаются следующие соглашения.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Обычно в таких группах, как HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, CN (циано), HOOC, F₃C или т.п., квалифицированный специалист может увидеть точку (точки) присоединения радикала к молекуле по свободным валентностям самой группы. Для комбинированных групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель "арил-C₁₋₃-алкил" означает арильную группу, которая связана с C₁₋₃-алкильной группой, последний из которых связан с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

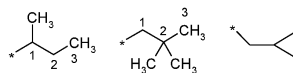
В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением представлено в форме химического названия и в виде формулы, то в случае любого несоответствия формула имеет преимущественную силу.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, ближайшего к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

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



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



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

Используемый в настоящей заявке термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменены выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Если не указано иное, то во всем описании и прилагаемой формуле изобретения, данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z-изомеры и т.д.) и их рацематы, также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеперечисленных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединений.

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

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

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

Используемое в настоящей заявке выражение "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зре-

ния, пригодны к применению при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другого нарушения, или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

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

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

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

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

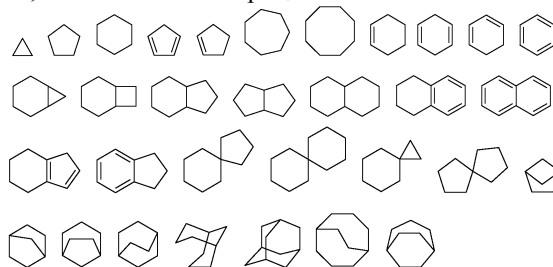
Соли других кислот, кроме упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении (например, трифторацетатные соли), также являются частью изобретения.

Термин "галоген", как правило, означает фтор, хлор, бром и йод.

Термин " C_{1-n} -алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, один или в сочетании с другим радикалом означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1-n атомами С. Например, термин " C_{1-5} -алкил" охватывает радикалы H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ и $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

Термин " C_{3-n} -циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, один или в сочетании с другим радикалом означает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с 3-n атомами С. Например, термин C_{3-7} -циклоалкил включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

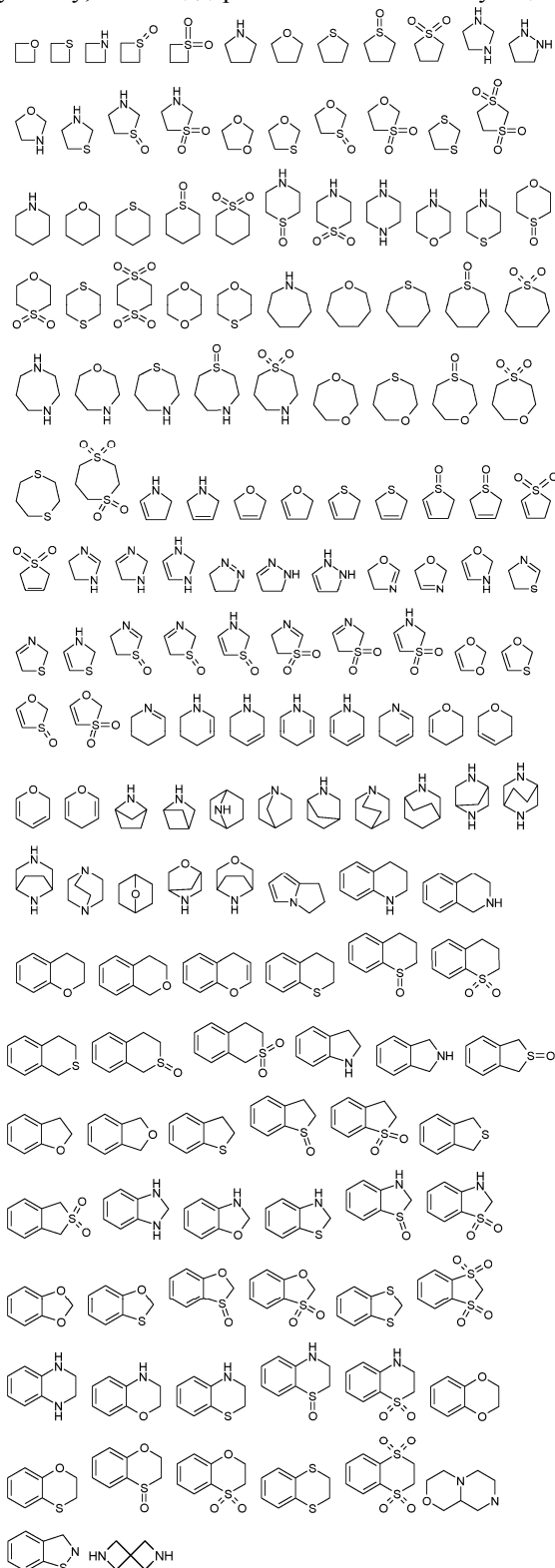
Термин "карбоциклил" или "карбоцикл", используемый один или в сочетании с другим радикалом, означает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3-14 атомов углерода. Термин "карбоциклил" или "карбоцикл" относится к полностью насыщенным и ароматическим кольцевым системам, и частично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



Термин "арил", используемый в настоящей заявке, по отдельности или в сочетании с другим радикалом, означает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая необязательно дополнительно конденсирована со второй пяти- или шестичленной карбоциклической группой, которая необязательно является ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничивается только ими, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

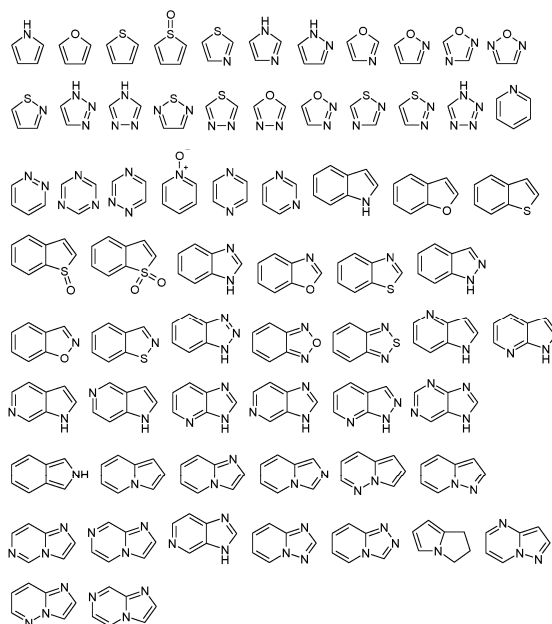
Термин "гетероциклил" или "гетероцикл" означает насыщенные или ненасыщенные моно- или полициклические кольцевые системы, включая ароматическую кольцевую систему, содержащую один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r=0, 1 или 2, состоящий из 3-14 кольцевых атомов, где ни один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

Таким образом, термин "гетероцикл" или "гетероцикл" включает следующие примерные структуры, которые не изображены как радикалы, поскольку каждая форма необязательно присоединена через ковалентную связь к любому атому, пока поддерживаются соответствующие валентности:



Термин "гетероарил" означает моно- или полициклические кольцевые системы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r = 0, 1 или 2, состоящих из 5-14 кольцевых атомов, где по меньшей мере один из гетероатомов входит в ароматическое кольцо. Термин "гетероарил" включает все возможные изомерные формы.

Таким образом, термин "гетероарил" включает следующие типичные структуры, которые не изображены как радикалы, поскольку каждая форма необязательно присоединена через ковалентную связь к любому атому, пока сохраняются соответствующие валентности:



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

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

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

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

Список сокращений.

Ac	Ацетил
ACN	Ацетонитрил
водн.	водный
Bn	Бензил
Bu	Бутил
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
°C	градус Цельсия
кат.	Катализатор
БК	Болезнь Крона
конц.	концентрированный
CyH	Циклогексан
d	день(дни)
DBU	1,8-Диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен
ДХМ	Дихлорметан
DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
DMA	Диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
DIPE	Диизопропиловый эфир
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид

ЭРИ	Электрораспылительная ионизация
ЭРИ-МС	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
Et	Этил
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
Пр.	Пример
ч.	час(ы)
HATU	Гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
анализ HWB	Анализ цельной крови человека
<i>i</i>	изо
ВЗК	Воспалительное заболевание кишечника
ПС	Промежуточное соединение
IPAc	Изопропилацетат
л	литр
ЖХ	Жидкостная хроматография
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
Me	Метил
MeOH	Метанол
мин.	минуты
мкл	микролитр
мл	миллилитр
ЖХСД	Жидкостная хроматография среднего давления
МС	Масс-спектрометрия
NBS	N-бром-сукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
НФ	Нормальная фаза
н.д.	не доступно
PE	Петролейный эфир
PBS	Забуференный фосфатом физиологический раствор
Ph	Фенил
Pr	Пропил
Pyr	Пиридин
рац	Рацемический
Фу (Ф _у)	Фактор удерживания
ОФ	Обращенная фаза
В _у (ВЭЖХ)	Время удерживания (ВЭЖХ)
КТ	Комнатная температура (примерно 20 °C)
нас.	Насыщенный
СКФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	Фторид тетрабутиламмония
TBME	<i>трет</i> -бутилметиловый эфир
TBTU	Тетрафторборат бензотриазолил-тетраметилуруния
tBu	<i>трет</i> -бутил
ТЭА	Триэтиламин
темп.	Температура
<i>трет</i>	Третичный
Tf	Трифлат
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография на SiO ₂
Ts	<i>n</i> -тозил
TsOH	<i>n</i> -толуолсульфоновая кислота
ЯК	Язвенный колит
УФ	Ультрафиолет
VNN-1	Ванин-1
VNN-2	Ванин-2

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

Получение соединений в соответствии с изобретением

Способы общего синтеза.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Предпочтительно, соединения получают

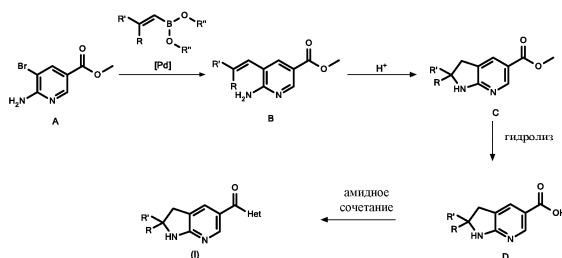
аналогично способам получения, более подробно описанным ниже, в частности, как описано в экспериментальной части. В некоторых случаях порядок осуществления стадий реакции может быть изменен. Также могут быть использованы варианты способов реакции, которые известны специалисту в данной области, но подробно не описаны в настоящей заявке.

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

Соединения в соответствии с настоящим изобретением получают способами синтеза, описанными ниже, в которых заместители общих формул имеют значения, указанные выше. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и объема соединений, заявленных этими примерами. Если получение исходных соединений не описано, то они имеются в продаже или могут быть получены аналогично известным соединениям или способом, описанным в настоящей заявке. Описанные в литературных источниках вещества получают в соответствии с опубликованными способами синтеза.

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

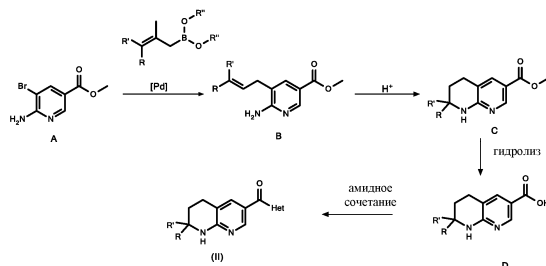
Схема I



На схеме I пиридин A обрабатывают подходящей винилбороновой кислотой сложным эфиром бороновой кислоты с палладиевым катализом (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий) с образованием пиридина B. Циклизацию до частично насыщенного бицикла C обеспечивают за счет использования сильных кислот (например, H₂SO₄ или HCl). Сложный эфир гетероцикла C гидролизуют (например, с водн. HCl) с последующим амидным сочетанием (например, TBUTU или NATU в качестве реагента сочетания) с получением соединения общей формулы (I).

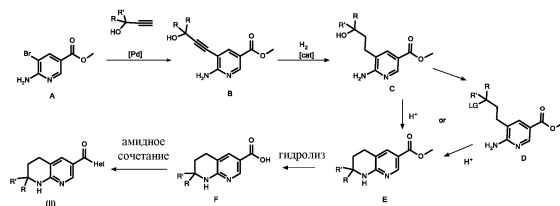
Соединения формулы II могут быть получены, как показано на схеме II-a и II-b ниже.

Схема II-a



На схеме II-a пиридин A обрабатывают пригодной аллилбороновой кислотой/сложным эфиром бороновой кислоты с палладиевым катализом (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий) с образованием пиридина B. Циклизацию до частично насыщенного бицикла C осуществляют с использованием сильных кислот (например, H₂SO₄ или HCl). Сложный эфир гетероцикла C гидролизуют (например, с водн. HCl) с последующим амидным сочетанием (например, TBUTU или NATU в качестве реагента сочетания) с получением соединения общей формулы (II).

Схема II-b

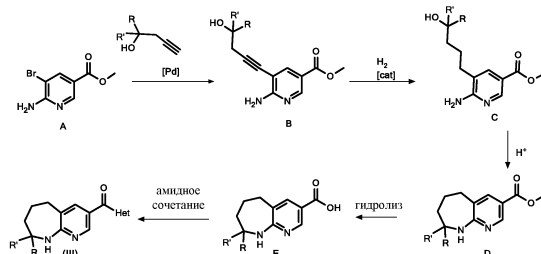


На схеме II-b пиридин A обрабатывают подходящим пропаргильовым спиртом с катализом палладием и медью (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий и CuI) с образованием пиридина B. После

каталитического гидрирования (например, Pd/C в присутствии H_2) тройной связи с пиридином С циклизацию до частично насыщенного бицикла Е осуществляют с использованием сильных кислот (например, H_2SO_4 или HCl). В качестве альтернативы циклизацию можно проводить с помощью двухступенчатого механизма, при котором устанавливается уходящая группа (например, хлорид путем обработки субстрата тионилхлоридом) до условий циклизации (пиридин D). Сложный эфир гетероцикла Е гидролизуют (например, с водн. HCl) с последующим амидным сочетанием (например, TBVTU или NATU в качестве реагента сочетания) с получением соединения общей формулы (II).

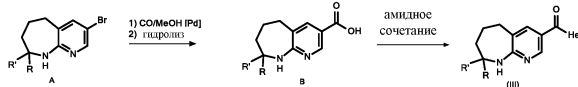
Соединения формулы III могут быть получены, как показано на схемах III-а и III-б ниже.

Схема III-а



На схеме III-а пиридин А обрабатывают подходящим гомопропаргильным спиртом при палладиевом катализе (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий) с образованием пиридина В. После каталитического гидрирования тройной связи (например, Pd/C в присутствии H_2) до получения пиридина С, циклизацию до частично насыщенного бицикла D осуществляют с использованием сильных кислот (например, H_2SO_4 или HCl). Сложный эфир гетероцикла D гидролизуют (например, с водн. HCl) с последующим амидным сочетанием (например, TBVTU или NATU в качестве реагента сочетания) с получением соединения общей формулы (III).

Схема III-б



На схеме III-б бицикл А карбонируют с использованием CO и MeOH в присутствии системы Pd-катализатор (например, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен и $Pd(OAc)_2$). Сложный эфир гетероцикла В гидролизуют (например, с водн. HCl) с последующим амидным сочетанием (например, TBVTU или NATU в качестве реагента сочетания) с получением соединения общей формулы (III).

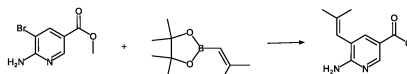
Примеры синтеза

Следующие ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его. Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" использованы взаимозаменяемо и обозначают температуру примерно 20°C.

Получение исходных соединений.

Промежуточное соединение I.

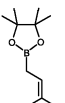
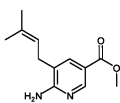
Промежуточное соединение I.1 (общий способ). Метил 6-амино-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-3-карбоксилат



К смеси из 1.6 г (6.93 ммоль) метил-6-амино-5-бромпиридин-3-карбоксилата, 13.9 мл (27.7 ммоль; 2 моль/л) раствора Na_2CO_3 и 30 мл диоксана добавляют 1.89 г (10.4 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана и смесь продувают аргоном. Затем добавляют 800 мг (0.69 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладия, и реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 40 мин. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляют с EtOAc и экстрагируют посредством смеси нас. водн. раствора $NaHCO_3$ и воды (1:1), органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Оставшийся сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc 1/1).

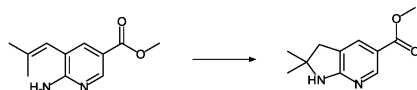
$C_{11}H_{14}N_2O_2$	(M = 206.2 г/моль)
ЭРИ-МС:	207 [M+H] ⁺
Ву (ВЭЖХ):	0.69 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение I.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	ЭИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
I.2			221 [M+H] ⁺	0.90 (В)

Промежуточное соединение II.

Промежуточное соединение II.1 (общий способ). Метил 2,2-диметил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилат



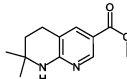
Смесь из 1,36 г (6.27 ммоль) метил-6-амино-5-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиридин-3-карбоксилата (I.1) в 10 мл (142.7 ммоль) конц. H₂SO₄ перемешивают при КТ в течение 20 мин. Смесь выливают на ледяную воду, подщелачивают посредством NaOH (4 моль/л) и экстрагируют с ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na₂O₄ и концентрируют в вакууме, чтобы получить продукт.

C₁₁H₁₄N₂O₂ (M = 206.2 г/моль)

ЭРИ-МС: 207 [M+H]⁺

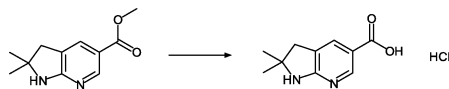
Ву (ВЭЖХ): 0,62 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение II.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
II.2	I.2		КТ 30 мин	221 [M+H] ⁺	0.61 (Н)

Промежуточное соединение III.

Промежуточное соединение III.1 (общий способ). 2,2-Диметил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновая кислота



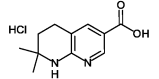
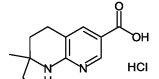
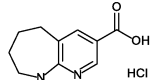
Смесь из 1,51 г (7,32 ммоль) промежуточного соединения II.1 в 10 мл HCl (конц. 6 моль/л) перемешивают при 100°C в течение 35 мин. После этого реакционную смесь охлаждают до КТ, осадок отфильтровывают и сушат, чтобы получить продукт.

C₁₀H₁₂N₂O₂* HCl (M = 228.7 г/моль)

ЭРИ-МС: 193 [M+H]⁺

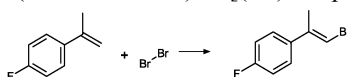
Ву (ВЭЖХ): 0,54 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение III.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭИ-МС	Время удерживания ВЭЖХ (метод) [мин]
III.2	II.2		80 °C 4.5 ч.	207 [M+H] ⁺	0.43 (В)
III.3	XIX.1		90 °C 2 ч. выпаривание с получением сырого продукта	221 [M+H] ⁺	0.65 (А)
III.4	XXVI		75 °C 4 ч.	193 [M+H] ⁺	0.14 (В)

Промежуточное соединение IV.

Промежуточное соединение IV.1 (общий способ). 1-[(1E)-1-Бромпроп-1-ен-2-ил]-4-фторбензол



10.0 г (73.4 ммоль) 1-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)бензола растворяют в 100 мл ДХМ и охлаждают до 0°C. Затем 3.96 мл (77.1 ммоль) брома добавляют по каплям при 0-5°C и реакционную смесь перемешивают при 0°C до стойкой окраски раствора. Реакционную смесь оставляют нагреться до КТ и перемешивание продолжают в течение 1 ч. Добавляют 150 мл водн. Раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 моль/л) и органический слой отделяют, сушат и растворитель удаляют в вакууме. К сырому промежуточному соединению добавляют 50 мл 2-метилпропан-2-ола и 9,89 г (88,1 ммоль) KOtBu несколькими порциями (предостережение: экзотермическая реакция). В конце реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 5 мин. Смесь охлаждают до КТ, разбавляют с H_2O и ДХМ, а слои разделяют. Органический слой сушат и растворители удаляют в вакууме. Оставшийся остаток очищают с помощью вакуумной перегонки (0.03 мбар), чтобы получить продукт.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrF}$ (M = 215.1 г/моль)

ЭИ-МС: 214/216 $[\text{M}^*]^+$

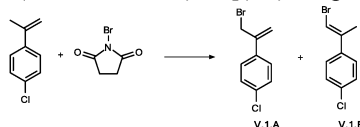
Ву (ВЭЖХ): 1,16 мин (метод I)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение IV.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	ЭИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
IV.2	XIV		214/216 $[\text{M}^*]^+$	1.14 (A)

Промежуточное соединение V.

Промежуточное соединение V.1 (общий способ). 1-[(1E)-1-Бромпроп-1-ен-2-ил]-4-хлорбензол



К смеси 30 мл (0,21 моль) 1-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)бензола в 100 мл хлорбензола добавляют 40,7 г (229 ммоль) N-бромсукцинимид и 1,71 г (10,4 ммоль) 2,2'-азобис-(изобутиронитрила), и смесь перемешивают при 132°C в течение 20 мин. После охлаждения реакционную смесь фильтруют, осадок промывают один раз посредством ДХМ и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; РЕ/ДХМ, 9/1), чтобы получить два продукта.

Продукт А

$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrCl}$ (M = 231.5 г/моль)

ЭРИ-МС: 230/232 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Фу (ТСХ) 0.45 (РЕ/ДХМ 9/1)

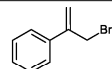
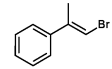
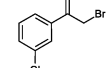
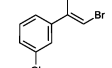
Продукт В

$\text{C}_9\text{H}_8\text{BrCl}$ (M = 231.5 г/моль)

ЭРИ-МС: 230/232 $[\text{M}+\text{H}]^+$

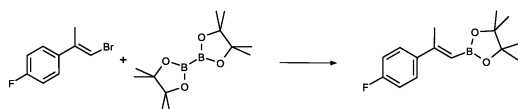
Фу (ТСХ) 0,59 (РЕ/ДХМ 9/1)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение V.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
V.2.A			130 °C 20 мин	196/198 [M+H] ⁺	1.05 (A)
V.2.B			130 °C 20 мин	196/198 [M+H] ⁺	1.13 (A)
V.3.A	XIV.2		130 °C 20 мин	230/232 [M+H] ⁺	1.11 (A)
V.3.B	XIV.2		130 °C 20 мин	230/232 [M+H] ⁺	1.19 (A)

Промежуточное соединение VI.

Промежуточное соединение VI.1 (общий способ). 2-[(1E)-2-(4-Фторфенил)проп-1-ен-1-ил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



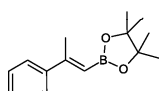
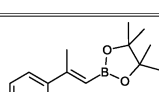
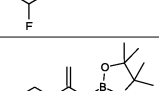
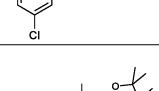
Смесь из 10.0 г (46,5 ммоль) промежуточного соединения IV.1, 17,9 г (69,7 ммоль) 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана и 11,9 г (121 ммоль) ацетата калия в 100 мл диоксана продувают аргоном. Затем добавляют 3,80 г комплекса (4,65 ммоль) [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с ДХМ (1:1) и смесь перемешивают при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляют с EtOAc и промывают смесью нас. водн. раствора NaHCO₃ и воды (1:1), органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc), чтобы получить продукт.

C₁₅H₂₀BFO₂ (M = 262.1 г/моль)

ЭРИ-МС: 263 [M+H]⁺

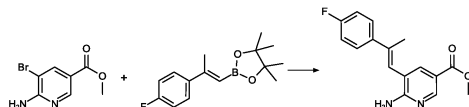
Ву (ВЭЖХ): 1.24 мин (метод A)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение VI.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
VI.2	V.2.B		100 °C 1,5 ч.	245 [M+H] ⁺	1.20 (A)
VI.3	IV.2.		90 °C 2 ч.	263 [M+H] ⁺	1.25 (A)
VI.4	V.3.A		120 °C 20 мин	279 [M+H] ⁺	1.21 (A)
VI.5	V.1.B		120 °C 1 ч.	279/81 [M+H] ⁺	1.26 (A)

Промежуточное соединение VII.

Промежуточное соединение VII.1 (общий способ). Метил 6-амино-5-[(1E)-2-(4-фторфенил)проп-1-ен-1-ил]пиридин-3-карбоксилат



К 0,60 г (2,61 ммоль) метил 6-амино-5-бромпиридин-3-карбоксилата в 5,23 мл (10,5 ммоль; 2 моль/л) раствора Na₂CO₃ и 10 мл диоксана добавляют 0,69 г (2,61 ммоль) промежуточного соединения

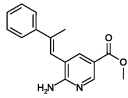
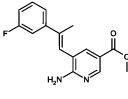
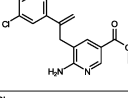
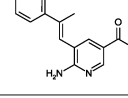
VI.1, и полученную смесь продувают аргоном. Затем добавляют 302 мг (0.26 ммоль) тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) и реакцию смесь перемешивают при 120 °C в течение 40 мин. После охлаждения до КТ реакцию смесь разбавляют с EtOAc и промывают смесью нас. водн. раствора NaHCO₃ и воды (1:1), органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют, а растворитель удаляют в вакууме. Оставшийся сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc 1/1), чтобы получить продукт.

C₁₆H₁₅FN₂O₂ (M = 286,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 287 [M+H]⁺

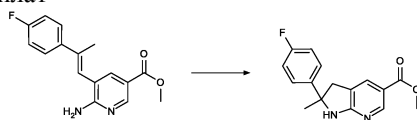
Ву (ВЭЖХ): 0.81 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение VII.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
VII.2	VI.2		120 °C 30 мин	269 [M+H] ⁺	0.81 (А)
VII.3	VI.3		120 °C 30 мин	287 [M+H] ⁺	0.82 (А)
VII.4	VI.4		120 °C 40 мин	303/05 [M+H] ⁺	0.83 (А)
VII.5	VI.5		120 °C 60 мин	303 [M+H] ⁺	0.86 (А)

Промежуточное соединение VIII.

Промежуточное соединение VIII.1 (общий способ). Метил 2-(4-фторфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилат



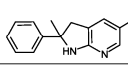
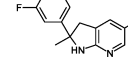
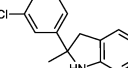
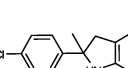
Смесь из 4,50 г (14,15 ммоль) промежуточного соединения VII.1 и 30 мл (428 ммоль) конц. H₂SO₄ перемешивают при КТ в течение 80 мин. Смесь выливают в ледяную воду, слегка подщелачивают посредством NaOH (6 моль/л) и экстрагируют с ДХМ. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, а растворитель удаляют в вакууме. Оставшееся твердое вещество растирают с диэтиловым эфиром.

C₁₆H₁₅ClN₂O₂ (M = 286,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 287 [M+H]⁺

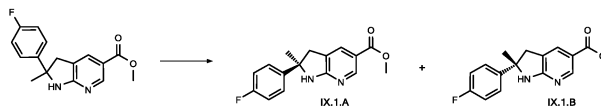
Ву (ВЭЖХ): 0,77 мин (метод I)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение VIII.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
VIII.2	VII.2		КТ 10 мин	269 [M+H] ⁺	0.76 (А)
VIII.3	VII.3		КТ 20 мин Очистка посредством силикагеля, CyH/EtOAc	287 [M+H] ⁺	0.77 (А)
VIII.4	VII.4		КТ 20 мин	303 [M+H] ⁺	0.82 (А)
VIII.5	VII.5		КТ 10 мин	303 [M+H] ⁺	0.76 (А)

Промежуточное соединение IX.

Промежуточное соединение IX.1 (общий способ). Метил (2R)-2-(4-фторфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилат и метил (2S)-2-(4-фторфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоксилат



350 мг (1.21 ммоль) промежуточного соединения VIII.1 разделяют с помощью СКФХ (метод E для препаративной шкалы).

Продукт IX.1.A (первое элюирование):

$C_{16}H_{15}FN_2O_2$ ($M = 286.3$ г/моль)

ЭРИ-МС: 287 $[M+H]^+$

Ву (ВЭЖХ): 2,57 мин (метод E)

Продукт IX.1.B (второе элюирование):

$C_{16}H_{15}FN_2O_2$ ($M = 286.3$ г/моль)

Ву (ВЭЖХ): 3,88 мин (метод E)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение IX.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
IX.2.A	VIII.5		2.72 (F)
IX.2.B	VIII.5		4.50 (F)
IX.3.A	VIII.4		2.13 (D)
IX.3.B	VIII.4		9.82 (D)
IX.4.A	VIII.3		3.16 (C)
IX.4.B	VIII.3		3.36 (C)

Промежуточное соединение X.

Промежуточное соединение X.1.A (общий способ). Гидрохлорид (2R)-2-(4-фторфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбоновой кислоты



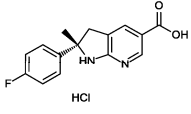
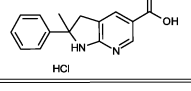
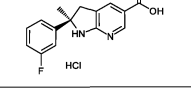
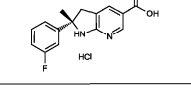
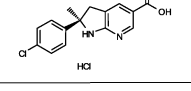
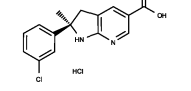
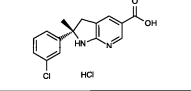
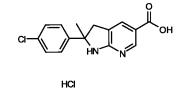
980 мг (3.42 ммоль) промежуточного соединения IX.1.A в 15 мл HCl (6 моль/л) перемешивают при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, добавляют 20 мл изопропанола и снова концентрируют в вакууме. Оставшийся продукт растирают с DIPE.

$C_{15}H_{13}FN_2O_2 \cdot HCl$ ($M = 308.7$ г/моль)

ЭРИ-МС: 273 $[M+H]^+$

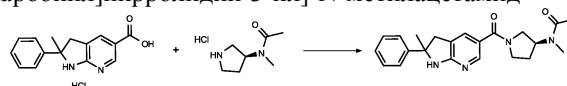
Ву (ВЭЖХ): 6,87 мин (метод G)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение X.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
X.1.B	IX.1.B		90 °C 3 ч.	273 [M+H] ⁺	3.35 (G)
X.2	VIII.2		80 °C 1.5 ч.	255 [M+H] ⁺	0.68 (A)
X.3.A	IX.4.A		90 °C 1 ч.	273 [M+H] ⁺	0.69 (A)
X.3.B	IX.4.B		90 °C 1 ч.	273 [M+H] ⁺	0.69 (A)
X.4.A	IX.2.A		90 °C 1 ч.	289/91 [M+H] ⁺	0.75 (A)
X.5.A	IX.3.A		90 °C 1 ч.	289/91 [M+H] ⁺	0.74 (A)
X.5.B	IX.3.B		90 °C 1 ч.	289/91 [M+H] ⁺	0.75 (A)
X.6	VIII.5		80 °C 2 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ (АСN/H ₂ O /ТФУ)	289/91 [M+H] ⁺	0.76 (A)

Промежуточное соединение XI.

Промежуточное соединение XI.1 (общий способ). N-[(3S)-1-[2-(4-Хлорфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



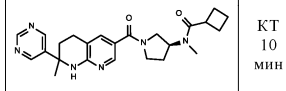
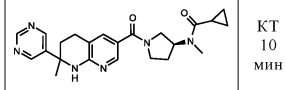
К смеси 48 мг (0,19 ммоль) промежуточного соединения X.2 и 43,8 мг (0,25 ммоль) промежуточного соединения XVI в 2 мл ДМФА и 161 мкл (0,94 ммоль) DIPEA добавляют 108 мг (0,28 ммоль) HATU, и реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при КТ. Реакционную смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АСN/H₂O/NH₄OH).

C₂₂H₂₆N₄O₂ (M = 378,5 г/моль)

ЭРИ-МС: 379 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0.82 мин (метод В)

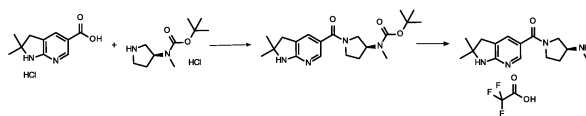
Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XI.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
XI.2	XXI.3	XXIII		КТ 10 мин	435 [M+H] ⁺	0.77 (B)
XI.3	XXI.3	XXV		КТ 10 мин	421 [M+H] ⁺	0.73 (B)

Промежуточное соединение XII.

Промежуточное соединение XII.1 (общий способ).

(3S) 1-{2,2-Диметил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбонил}-N-метилпирролидин-3-амин; трифторуксусная кислота



К смеси 350 мг (1,53 ммоль) промежуточного соединения III.1 и 540 мг (2,30 ммоль) промежуточного соединения XVI в 6 мл ДМФА и 920 мкл (5,36 ммоль) DIPEA добавляют 870 мг (2,30 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АСН/Н₂О/ NH₄ОН).

C₂₀H₃₀N₄O₃ (M = 374,4 г/моль)

ЭРИ-МС: 375 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,92 мин (метод В)

Указанное выше промежуточное соединение растворяют в 5 мл ДХМ, добавляют 1 мл ТФУ, и смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. После чего все летучие компоненты удаляют в вакууме.

C₁₅H₂₂N₄O*C₂HF₃O₂ (M = 388,4 г/моль)

ЭРИ-МС: 275 [M+H]⁺

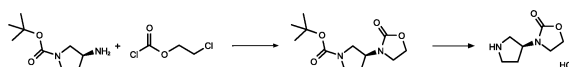
Ву (ВЭЖХ): 0,72 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XII.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
XII.2	III.2		289 [M+H] ⁺	0.75 (В)

Промежуточное соединение XIII.

Промежуточное соединение XIII.1 (общий способ). Гидрохлорид 3-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-она



Смесь из 2.00 г (10.7 ммоль) трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата в 0,5 мл ДХМ и 4 мл водн. NaOH (50%) охлаждают до 0°C. Смесь из 1,38 г (9.66 ммоль) 2-хлорэтил-карбонохлоридата в 0,5 мл ДХМ добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Добавляют 3,48 г (5,37 ммоль) гидроксида тетрабутиламмония (40% в MeOH) и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Смесь гасят с помощью H₂O и экстрагируют посредством ДХМ. Объединенные органические слои сушат над картриджем фазового сепаратора и растворитель удаляют в вакууме.

Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc) и растворителя. Объединенные органические слои сушат над картриджем фазового сепаратора и растворитель удаляют в вакууме.

C₁₂H₂₀N₂O₄ (M = 256,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 201 [M-tBU+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод В)

Указанный выше продукт добавляют к 2,5 мл диоксана, 5 мл (20.0 ммоль) HCl в диоксане (4 моль/л) и небольшому количеству MeOH, и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить продукт.

C₇H₁₂N₂O₂*HCl (M = 192,6 г/моль)

ЭРИ-МС: 157 [M+H]⁺

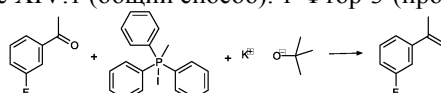
Ву (ВЭЖХ): 0,17 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XIII.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
XIII.2	трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат		155 [M+H] ⁺	0.27 (В)

Промежуточное соединение XIV.

Промежуточное соединение XIV.1 (общий способ). 1-Фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)бензол



Смесь из 16,1 г (39,8 ммоль) йод(метил)трифенилфосфана в 130 мл ТГФ охлаждают ледяной баней. Затем добавляют 4,47 г (39,8 ммоль) 2-метилпропан-2-оата калия во время охлаждения льдом, и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. После чего добавляют раствор 5,00 г (36,2 ммоль) 1-(3-фторфенил)этан-1-она в 20 мл ТГФ во время охлаждения льдом и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь гасят нас. водн. раствором NH_4Cl , и слои разделяют. Органический слой сушат, а растворитель удаляют в вакууме.

Добавляют 50 мл ПЭ и смесь перемешивают. Полученное масло отделяют, а ПЭ слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить продукт.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}$ (M = 136,2 г/моль)

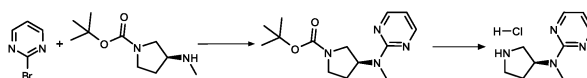
ЭИ-МС: 136 $[\text{M}^*]^+$

Ву (ВЭЖХ): 1,09 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XIV.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
XIV.2			0 °C, 1 ч. КТ, 1 ч.	152 $[\text{M}^*]^+$	1,14 (А)

Промежуточное соединение XV. Гидрохлорид N-Метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиримидин-2-амин



Смесь из 1,00 г (6,29 ммоль) 2-бромпиримидина, 1,51 г (7,55 ммоль) трет-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата, 3,81 мл (22,0 ммоль) DIPEA и 10 мл ДМФА перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и сырой продукт А очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/МеОН).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (M = 278,3 г/моль)

ЭИ-МС: 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод А)

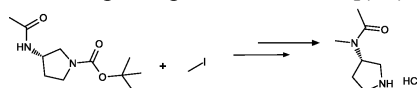
К указанному выше продукту добавляют 10 мл МеОН и 4 мл HCl в диоксане (4 моль/л) и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Растворители удаляют в вакууме с получением конечного продукта.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{HCl}$ (M = 214,7 г/моль)

ЭИ-МС: 179 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,15 мин (метод А)

Промежуточное соединение XVI. Гидрохлорид N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]ацетамида



Смесь из 2,5 г (11,0 ммоль) трет-бутил (3S)-3-ацетамидопирролидин-1-карбоксилата и 1 мл (15,9 ммоль) йодметана в 25 мл ТГФ охлаждают до -10°C. Затем добавляют 0,75 г (18,8 ммоль) NaH (60%), и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Реакционную смесь гасят посредством H_2O и EtOAc, и интенсивно перемешивают в течение 5 мин. Слои разделяют и слой H_2O экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушат над картриджом фазового сепаратора и концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают посредством 10 мл HCl в диоксане и перемешивают при КТ. Полученный осадок отфильтровывают, промывают диоксаном и сушат в вакууме, чтобы получить продукт.

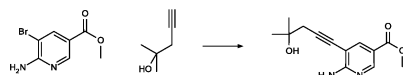
$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (M = 178,7 г/моль)

ЭИ-МС: 143 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,29 мин (метод В)

Промежуточное соединение XVII.

Промежуточное соединение XVII.1 (общий способ). Метил 6-амино-5-(4-гидрокси-4-метилпент-1-ин-1-ил)пиридин-3-карбоксилат



К 0,40 г (1,73 ммоль) метил 6-амино-5-бромпиридин-3-карбоксилата и 0,22 г (2,25 ммоль) 2-метилпент-4-ин-2-ола в 8 мл ACN добавляют 0,84 мл (6,06 ммоль) ТЭА, 33,0 мг (0,17 ммоль) Cu(I)I и 0,20 г (0,17 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) и реакционную смесь перемешивают при 80 °С в течение 1 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляют с EtOAc и промывают смесью нас. водн. раствора NH₄Cl и аммиака (9:1), органический слой сушат над картриджем фазового сепаратора и растворитель удаляют в вакууме. Оставшийся сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc 9/1), чтобы получить продукт.

C₁₃H₁₆N₂O₃ (M = 248.2 г/моль)

ЭРИ-МС: 249 [M+H]⁺

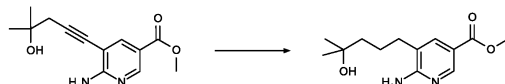
Vy (ВЭЖХ): 0,67 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XVII.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод [мин])
XVII.2			80 °С 1,5 ч. Очистка посредством ВЭЖХ (ACN/H ₂ O/N H ₄ OH)	283 [M+H] ⁺	0.87 (В)
XVII.3			80 °С 1,5 ч. Очистка посредством ВЭЖХ (ACN/H ₂ O/N H ₄ OH)	297 [M+H] ⁺	0.92 (В)
XVII.4			80 °С 35 мин	299 [M+H] ⁺	0.68 (А)

Промежуточное соединение XVIII.

Промежуточное соединение XVIII.1 (общий способ). Метил 6-амино-5-(4-гидрокси-4-метилпентил)пиридин-3-карбоксилат



Смесь из 0,40 г (1,61 ммоль) промежуточного соединения XVII.1, 40,0 мг Pd/C (10%) и 10 мл MeOH гидрируют при КТ и 3 бар H₂ в течение 1 ч. Смесь фильтруют, а растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить продукт.

C₁₃H₂₀N₂O₃ (M = 252.3 г/моль)

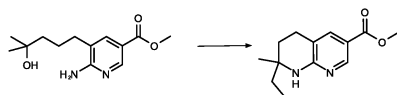
ЭРИ-МС: 253 [M+H]⁺

Vy (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XVIII.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод [мин])
XVIII.2	XVII.2		Очистка посредством ВЭЖХ (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH)	287 [M+H] ⁺	0.85 (В)
XVIII.3	XVII.3		Очистка посредством ВЭЖХ (ACN/H ₂ O/NH ₄ OH)	301 [M+H] ⁺	0.88 (В)
XVIII.4	XVII.4		Pd(II)OH, EtOH КТ, в течение ночи	303 [M+H] ⁺	0.58 (А)

Промежуточное соединение XIX. Метил-7-этил-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



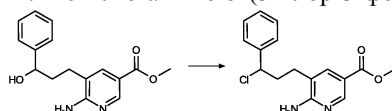
Смесь из 500 мг (1,98 ммоль) промежуточного соединения XVIII.1 и 5 мл конц. H_2SO_4 перемешивают при КТ. Реакционную смесь выливают на лед и осторожно подщелачивают с применением водн. NaOH (конц. 4 моль/л). Водную фазу дважды экстрагируют с помощью ДХМ. Органические слои объединяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, а растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ТФУ}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 234,2$ г/моль)

ЭРИ-МС: 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,71 мин (метод А)

Промежуточное соединение XX. Метил-6-амино-5-(3-хлор-3-фенилпропил)пиридин-3-карбоксилат



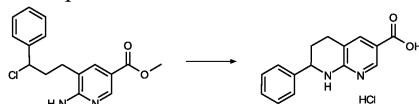
К раствору из 0,12 г (0,43 ммоль) XVIII.2 в 1 мл трихлорметана добавляют 93,7 мкл (1,29 ммоль) тионилхлорида, и смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить сырой продукт.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ ($M = 304,7$ г/моль)

ЭРИ-МС: 305/307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,81 мин (метод А)

Промежуточное соединение XXI. Промежуточное соединение XXI.1 (общий способ). 7-Фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоновая кислота



Смесь из 0,13 г (0,43 ммоль) промежуточного соединения XX в 1 мл HCl (6 моль/л) перемешивают при 100°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить сырой продукт.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 254,2$ г/моль)

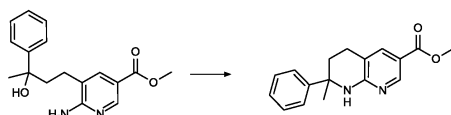
ЭРИ-МС: 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,70 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (промежуточное соединение XXI.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания [мин] (метод)
XXI.2	XXII.1		100°C 1,5 ч.	269 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,74 (А)
XXI.3	XVIII.4		120°C 1,5 ч.	271 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,48 (А)
XXI.4	XVIII.1		100°C 16 ч. Очистка с помощью ВЭЖХ	221 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,66 (Н)

Промежуточное соединение XXII. Метил 7-метил-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбоксилат



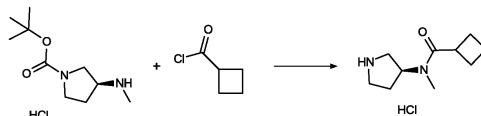
К раствору 0,10 г (0,33 ммоль) примерного соединения XVIII.3 в 1 мл трихлорметана добавляют 72,6 мкл (1,00 ммоль) тионилхлорида, и смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Добавляют еще 73 мкл (1,00 ммоль) тионилхлорида, и смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ТФУ}$).

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (M = 282.3 г/моль)

ЭРИ-МС: 283 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод А)

Промежуточное соединение XXIII. N-Метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид



К смеси 1.00 г (4.22 ммоль) гидрохлорида трет-бутил-(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата и 2.94 мл (21.1 ммоль) ТЭА в 25 мл ДХМ добавляют по каплям при охлаждении льдом 0.53 мл (4.65 ммоль) циклобутанкарбонилхлорида, и смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Затем твердые вещества отфильтровывают и фильтрат промывают 1 раз нас. раствором NH_4Cl , 1 раз посредством нас. раствора $NaHCO_3$ и 1 раз посредством нас. раствора $NaCl$. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , а растворитель удаляют в вакууме.

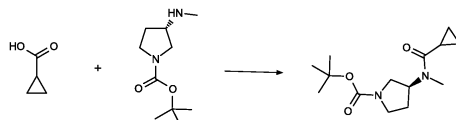
Затем остаток добавляют к 3 мл $MeOH$, прежде чем добавляют 3 мл (12.0 ммоль) HCl в диоксане (4 моль/л). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить сырой продукт.

$C_{10}H_{18}N_2O \cdot HCl$ (M = 218,7 г/моль)

ЭРИ-МС: 183 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,67 мин (метод В)

Промежуточное соединение XXIV. трет-Бутил (3S)-3-(N-метилциклопропанамидо)пирролидин-1-карбоксилат



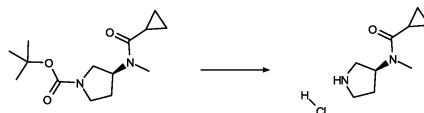
Смесь из 0,38 мл (4.77 ммоль) циклопропанкарбоновой кислоты, 1.00 г (4.99 ммоль) трет-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата, 1.69 г (5.25 ммоль) TBTU и 2.06 мл (11.9 ммоль) DIPEA в 10 мл ДМФА перемешивают в течение ночи при КТ. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют с 20 мл нас. раствора $NaHCO_3$ и экстрагируют посредством $EtOAc$. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить продукт.

$C_{14}H_{24}N_2O_3$ (M = 268.3 г/моль)

ЭРИ-МС: 269 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0.51 мин (метод А)

Промежуточное соединение XXV. N-Метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид гидрохлорид



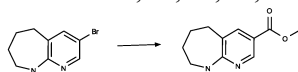
Смесь из 1,27 г промежуточного соединения XXIV, 10 мл (40.0 ммоль) HCl в диоксане (4 моль/л) и 10 мл диоксана перемешивают в течение ночи при КТ. Растворитель удаляют в вакууме, чтобы получить продукт.

$C_9H_{16}N_2O \cdot HCl$ (M = 204.7 г/моль)

ЭРИ-МС: 169 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,58 мин (метод В)

Промежуточное соединение XXVI. Метил 5Н,6Н,7Н,8Н,9Н-пиридо[2,3-b]азепин-3-карбоксилат



К 2 мл метанола и 2 мл ДМФА добавляют 0,20 г (0.88 ммоль) 3-бром-5Н,6Н,7Н,8Н,9Н-пиридо[2,3-b]азепина, 0.02 г (44.0 мкмоль) 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцена, 0.01 г (44.0 мкмоль) $Pd(OAc)_2$ и 0,25 мл ТЭА (1.76 ммоль). После дегазации реакционную смесь продувают посредством CO (5 бар) и перемешивают при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до КТ смесь фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ ($ACN/H_2O/NH_3$).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (M = 206.2 г/моль)

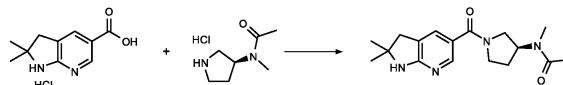
ЭРИ-МС: 207 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод В)

Получение конечных соединений

Пример 1.

Пример 1.1 (общий способ). N-[(3S)-1-{2,2-Диметил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбонил} пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



К смеси 33.0 мг (0.14 ммоль) промежуточного соединения III.1 и 38,7 мг (0.22 ммоль) промежуточного соединения XVI в 1 мл ДМФА добавляют 74.0 мкл (0.43 ммоль) DIPEA и 82,3 мг (0.22 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АСN/H₂O/ NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 316,4 г/моль)ЭРИ-МС: 317 [M+H]⁺

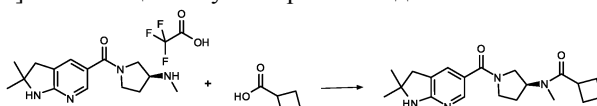
Ву (ВЭЖХ): 0,71 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 1.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удержи- вания (метод) [мин]
1.2	III.1	XIII.2		КТ 5 мин	329 [M+H] ⁺	0.72 (В)
1.3	III.1	XIII.1		КТ 5 мин	331 [M+H] ⁺	0.70 (В)
1.4	III.1		КТ 10 мин	316 [M+H] ⁺	0.78 (В)	
1.5	III.1		КТ 10 мин	302 [M+H] ⁺	0.74 (В)	

Пример 2.

Пример 2.1 (общий способ). N-[(3S)-1-(2,2-Диметил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбонил) пирролидин-3-ил]-N-метилциклобутанкарбоксамид



К смеси 50.0 мг (0,13 ммоль) промежуточного соединения XII.1 и 19.3 мг (0,19 ммоль) циклобутанкарбоновой кислоты в 1 мл (119 ммоль) ДМФА и 77.0 мкл (0,45 ммоль) DIPEA добавляют 73,4 мг (0,19 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 30 мин. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АСN/H₂O/ NH₄OH), чтобы получить продукт.

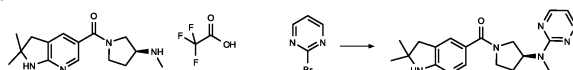
C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 356,5 г/моль)ЭРИ-МС: 357 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,89 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 2.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
2.2	XII.1			КТ 30 мин	368 [M+H] ⁺	0.76 (В)
2.3	XII.1			КТ 30 мин	371 [M+H] ⁺	0.91 (В)
2.4	XII.1			КТ 30 мин	393 [M+H] ⁺	0.81 (В)
2.5	XII.1			КТ 30 мин	343 [M+H] ⁺	0.90 (В)

Пример 3. N-[(3S)-1-{2,2-Диметил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбонил} пирролидин-3-ил]-N-метилпиримидин-2-амин



Смесь 50.0 мг (0.13 ммоль) промежуточного соединения XII.1 и 22,5 мг (0.14 ммоль) 2-бром-пиримидина в 111 мкл (0,64 ммоль) DIPEA и 1,5 мл (18,4 ммоль) ДМФА перемешивают в течение ночи при 120°C. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/ NH₄OH), чтобы получить продукт.

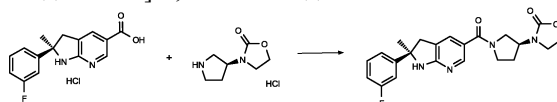
C₁₇H₂₄N₄O₂ (M = 352.4 г/моль)

ЭРИ-МС: 353 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,83 мин (метод В)

Пример 4.

Пример 4.1 (общий способ). 3-[(3S)-1-[(2R)-2-(3-Фторфенил)-2-метил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-он



К смеси 45.0 мг (0.15 ммоль) промежуточного соединения X.3.A и 33.7 мг (0.18 ммоль) промежуточного соединения XIII.1 в 2 мл (30.6 ммоль) ДМФА и 149 мкл (0.87 ммоль) DIPEA добавляют 83.1 мг (0.22 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/ NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₂₂H₂₃FN₄O₃ (M = 410.4 г/моль)

ЭРИ-МС: 411 [M+H]⁺

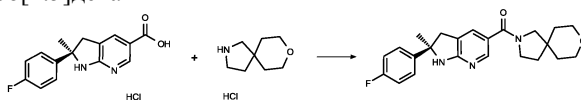
Ву (ВЭЖХ): 0.70 мин (метод А)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 4.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод [мин])
4.2	X.3.B	XVI		КТ 5 мин	397 [M+H] ⁺	0.35 (В)
4.3	X.3.A	XVI		КТ 5 мин	397 [M+H] ⁺	0.70 (А)
4.4	X.3.A	XIII.2		КТ 5 мин	409 [M+H] ⁺	0.83 (В)

Пример 5.

Пример 5.1 (общий способ). 2-[(2R)-2-(4-Фторфенил)-2-метил-1Н,2Н,3Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбонил]-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан



К смеси 40.0 мг (0.13 ммоль) промежуточного соединения X.1.A и 27.6 мг (0.16 ммоль) гидрохлорида 8-окса-2-азаспиро[4.5] декана в 1.5 мл (22.9 ммоль) ДМФА и 66.4 мкл (0.39 ммоль) DIPEA добавляют 73.9 мг (0.19 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают 2 мин. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/ NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₂₃H₂₆FN₃O₂ (M = 395.4 г/моль)

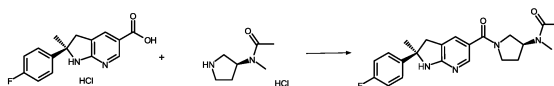
ЭРИ-МС: 396 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0.89 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 5.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод [мин])
5.2	X.1.A	XIII.1		КТ 5 мин	411 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.3	X.1.A	XIII.2		КТ 5 мин	409 [M+H] ⁺	0.83 (B)
5.4	X.1.B	XVI		КТ 5 мин	397 [M+H] ⁺	3.66 (K)
5.5	X.1.A	XV		КТ 2 мин	433 [M+H] ⁺	0.94 (B)
5.6	X.1.A			КТ 2 мин	382 [M+H] ⁺	0.87 (B)

Пример 6. N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-Фторфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]-пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид

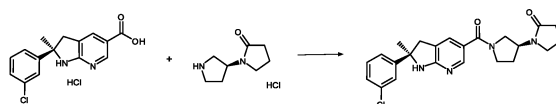


К смеси 1,65 г (5.34 ммоль) промежуточного соединения X.1.A и 1.15 г (6.41 ммоль) промежуточного соединения XVI в 3.65 мл (21.4 ммоль) DIPEA и 20 мл ДМФА добавляют 1.80 г (5.61 ммоль) TBUTU, и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин реакционную смесь разбавляют с водн. раствором NaHCO₃ и экстрагируют посредством EtOAc. Объединенные органические слои сушат и растворитель удаляют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель; EtOAc/MeOH 4/1) и растворители удаляют в вакууме. Остаток растирают с DIPE, твердое вещество отфильтровывают, промывают с DIPE и сушат при 50°C в вакууме, чтобы получить продукт.

C₂₂H₂₅FN₄O₂ (M = 396.5 г/моль)
ЭРИ-МС: 397 [M+H]⁺
Ву (ВЭЖХ): 3.19 мин (метод K)

Пример 7.

Пример 7.1 (общий способ). (3'S)-1'-[2-(3-Хлорфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]-[1,3'-бипирролидин]-2-он



К смеси 35.0 мг (0.11 ммоль) промежуточного соединения X.5.A и 22,6 мг (0.12 ммоль) промежуточного соединения XIII.2 в 2 мл (30.6 ммоль) ДМФА и 110 мкл (0.65 ммоль) DIPEA добавляют 61,4 мг (0,16 ммоль) NATU, и реакционную смесь перемешивают в течение нескольких минут. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/ NH₄OH), чтобы получить продукт.

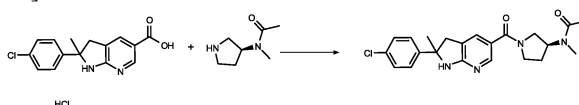
C₂₃H₂₅ClN₄O₂ (M = 424.9 г/моль)
ЭРИ-МС: 425 [M+H]⁺
Ву (ВЭЖХ): 0.74 мин (метод A)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 7.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
7.2	X.5.A	XVI		КТ 5 мин	413 [M+H] ⁺	0.73 (B)
7.3	X.5.B	XVI		КТ 5 мин	413 [M+H] ⁺	0.74 (A)
7.4	X.5.A	XIII.1		КТ 5 мин	427 [M+H] ⁺	0.74 (A)

Пример 8.

Пример 8.1 (общий способ). N-(3S)-1-[2-(4-Хлорфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



К смеси 100 мг (0,31 ммоль) промежуточного соединения X.6 и 65.6 мг (0.46 ммоль) N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]ацетамида в 3 мл (45,9 ммоль) ДМФА и 315 мкл (1,85 ммоль) DIPEA добавляют 175 мг (0.46 ммоль) HATU, и реакционную смесь перемешивают 20 мин. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (АСN/H₂O/NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ (M = 412.9 г/моль)

ЭРИ-МС: 413 [M+H]⁺

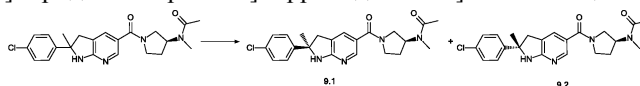
Ву (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 8.1), описанной выше

ПС	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
8.2	X.4.A	XIII.1		КТ 1 ч.	427 [M+H] ⁺	0.88 (B)
8.3	X.4.A	XIII.2		КТ 1 ч.	425 [M+H] ⁺	0.87 (B)

Пример 9.

Примеры 9.1 и 9.2 (общий способ). N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-Хлорфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид и N-[(3S)-1-[(2S)-2-(4-хлорфенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



160 мг (0,39 ммоль) примера 8.1 разделяют на его диастереоизомеры с помощью хиральной СКФХ (метод К).

Продукт 9.1 (первое элюирование):

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ (M = 412.9 г/моль)

ЭРИ-МС: 413 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 4,58 мин (метод К)

Продукт 9.2 (второе элюирование):

C₂₂H₂₅ClN₄O₂ (M = 412.9 г/моль)

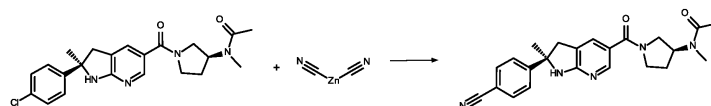
ЭРИ-МС: 413 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 5,08 мин (метод К)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 9.1), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
9.3	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.51 (К)
9.4	XI.1		379 [M+H] ⁺	3.99 (К)

Пример 10. N-[(3S)-1-[(2R)-2-(4-Цианофенил)-2-метил-1H,2H,3H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонил]пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



56.0 мг (0,14 ммоль) соединения примера 9.1 и 31.9 мг (0,27 ммоль) цинк-дикарбонитрила растворяют в 2 мл ДМФА и продувают аргоном. Затем добавляют 10.0 мг (0,014 ммоль) [2-(2-аминоэтил)фенил](хлор)палладия; дициклогексил[2',4',6'-трис-(пропан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ил]фосфана, и реакционную смесь перемешивают при 130°C в течение 20 мин. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₂₃H₂₅N₅O₂ (M = 403.4 г/моль)

ЭРИ-МС: 404 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,8 мин (метод В)

Пример 11.

Пример 11.1 (общий способ). 2-(7,7-Диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбонил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан



К смеси 50.0 мг (0,21 ммоль) промежуточного соединения III.2 и 43,9 мг (0,25 ммоль) гидрохлорида 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана в 2 мл (30,6 ммоль) ДМФА и 106 мкл (0,62 ммоль) DIPEA добавляют 118 мг (0,31 ммоль) НАТУ, и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₁₉H₂₇N₃O₂ (M = 329.4 г/моль)

ЭРИ-МС: 330 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 11.1), описанной выше.

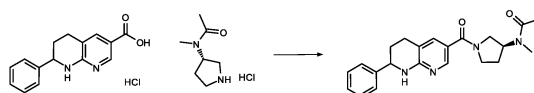
ПС	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
11.2	III.2 		316 [M+H] ⁺	0.79 (В)

11.3	III.2	XV		367 [M+H] ⁺	0.88 (B)
11.4	XII.2			385 [M+H] ⁺	0.92 (B)
11.5	III.2	XIII.1		345 [M+H] ⁺	0.75 (B)
11.6	III.2	XVI		331 [M+H] ⁺	0.76 (B)
11.7	XII.2			382 [M+H] ⁺	0.82 (B)
11.8	III.2	XIII.2		343 [M+H] ⁺	0.77 (B)
11.9	XII.2			357 [M+H] ⁺	0.82 (B)
11.10	XII.2			371 [M+H] ⁺	0.85 (B)
11.11	XII.2			407 [M+H] ⁺	0.86 (B)
11.12 [†]	III.3	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)

[†] Время реакции 60 мин. при КТ

Пример 12.

Пример 12.1 (общий способ). N-Метил-N-[(3S)-1-(7-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]ацетамид



К смеси 48.0 мг (0,17 ммоль) промежуточного соединения XXI.1 и 35.4 мг (0.20 ммоль) промежуточного соединения XVI в 1 мл ДМФА и 0.17 мл (0,99 ммоль) DIPEA добавляют 69,1 мг (0.18 ммоль) HATU, и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 10 мин. Смесь очищают с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), чтобы получить продукт.

C₂₂H₂₆N₄O₂ (M = 378.4 г/моль)

ЭРИ-МС: 379 [M+H]⁺

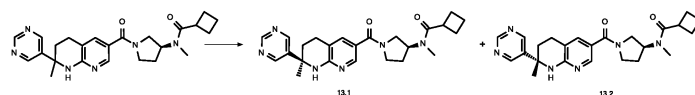
Ву (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод В)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (пример 12.1), описанной выше.

ПС	Исходные вещества		Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
12.2	XXI.2	XVI		393 [M+H] ⁺	0.73 (A)
12.3	III.4	XVI		317 [M+H] ⁺	0.45 (L)
12.4	XXI.4	XVI		345 [M+H] ⁺	0.80 (B)
12.5	XXI.4	XIII.2		357 [M+H] ⁺	0.81 (B)
12.6	XXI.4	XXV		371 [M+H] ⁺	0.87 (B)
12.7	XXI.4	XIII.1		359 [M+H] ⁺	0.80 (B)

Пример 13.

Примеры 13.1 и 13.2 (общий способ). N-Метил-N-[(3S)-1-[(7R)-7-метил-7-(пиримидин-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид и N-метил-N-[(3S)-1-[(7S)-7-метил-7-(пиримидин-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-карбонил]пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид



50.0 мг (0,12 ммоль) промежуточного соединения XI.2 очищают с помощью хиральной СКФХ (метод К).

Пример 13.1 (первое элюирование):

C₂₄H₃₀N₆O₂ (M = 434.5 г/моль)

ЭРИ-МС: 435 [M+H]⁺

Вы (ВЭЖХ): 4,52 мин (метод К)

Пример 13.2 (второе элюирование):

C₂₄H₃₀N₆O₂ (M = 434.5 г/моль)

ЭРИ-МС: 435 [M+H]⁺

Вы (ВЭЖХ): 5,09 мин (метод К)

Следующие соединения получают в соответствии с общей методикой (примеры 13.1 и 13.2), описанной выше.

ПС	Исходное вещество	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ время удерживания (метод) [мин]
13.3	XI.3		421 [M+H] ⁺	2.98 (J)
13.4	XI.3		421 [M+H] ⁺	3.76 (J)

Аналитические методы ВЭЖХ.

Метод А.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [вода 0.1% ТФУ (объемн./объемн.)]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

Колонка: Sunfire C18_3.0×30 мм_2.5 мкм.

Метод В.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [вода 0,1% NH ₃]	% Раств. [ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

Колонка: XBridge C18_3.0×30 мм_2.5 мкм.

Метод С.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [MeOH 20 мМ NH ₃]	Поток [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

Колонка: Lux® Cellulose-4_4.6×250 мм_5 мкм.

Для препаративной шкалы: Lux® Cellulose -4_21.2×250 мм_5 мкм; поток 60 мл/мин.

Метод D.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [фунт/кв. дюйм]
0.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	70.0	30.0	4.0	40.0	2175.0

Колонка: Lux® Amylose-2_4.6×250 мм_5 мкм.

Для препаративной шкалы: Lux® Amylose-2_21.2×250 мм_5 мкм; поток 60 мл/мин.

Метод E.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [фунт/кв. дюйм]
0.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	80.0	20.0	4.0	40.0	2175.0

Колонка: CHIRAL ART® Amylose SA_4.6×250 мм_5 мкм. Для препаративной шкалы: CHIRAL ART® Amylose SA_20×250 мм_5 мкм; поток 80 мл/мин.

Метод F.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [фунт/кв. дюйм]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

Колонка: CHIRAL ART® Amylose SA_4.6×250 мм_5 мкм. Для препаративной шкалы: CHIRAL ART® Amylose SA_20×250 мм_5 мкм; поток 60 мл/мин.

Метод G.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [МЕОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [фунт/кв. дюйм]
0.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	60.0	40.0	4.0	40.0	2175.0

Колонка: CHIRAL ART® Amylose SA_4.6×250 мм_5 мкм.

Метод H.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [вода 0,1% FA (объемн./объемн.)]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

Колонка: Sunfire C18_3.0×30 мм_2.5 мкм.

Метод I.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [Вода 0,1% ТФУ (объемн./объемн.)]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	97.0	3.0	2.2	60.0
0.2	97.0	3.0	2.2	60.0
1.2	0.0	100.0	2.2	60.0
1.25	0.0	100.0	3.0	60.0
1.4	0.0	100.0	3.0	60.0

Колонка: Zorbax StableBond C18_3.0 × 30 мм_1.8 мкм.

Метод J.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [фунт/кв. дюйм]
0.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	85.0	15.0	4.0	40.0	2175.0

Колонка: Lux® Cellulose-3_4.6×250 мм_5 мкм.

Для препаративной шкалы: Lux® Cellulose-3_10×250 мм_5 мкм; поток 10 мл/мин.

Метод K.

Градиент/ Растворитель Время [мин]	% Раств. [scCO ₂]	% Раств. [МЕОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Обратное давление [фунт/кв. дюйм]
0.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0
10.0	75.0	25.0	4.0	40.0	2175.0

Колонка: CHIRAL ART® Cellulose SB_4.6×250 мм_5 мкм.

Для препаративной шкалы: CHIRAL ART® Cellulose-SB_20×250 мм_5 мкм; поток 60 мл/мин.

Метод L.

Градиент/Растворитель Время [мин]	% Раств. [вода 0,1% NH ₃]	% Раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0.0	95.0	5.0	1.5	60.0
1.3	0.0	100.0	1.5	60.0
1.5	0.0	100.0	1.5	60.0
1.6	95.0	5.0	1.5	60.0

Колонка: XBridge C18_3.0×30 мм_2.5 мкм.

Описание биологических свойств.

Ферментный анализ ванина-1.

Исследуемые соединения растворяют в 100 % ДМСО в концентрации 10 мМ и на первой стадии разбавляют в ДМСО до концентрации 5 мМ с последующими стадиями серийного разбавления в 100% ДМСО. Кратность разведения и количество стадий разбавления могут изменяться в зависимости от потребностей. Обычно готовят 8 различных концентраций при разведении 1:5, дальнейшие разбавления промежуточных соединений осуществляют с помощью буфера для анализа, что приводит к 1% конечной концентрации ДМСО в анализе.

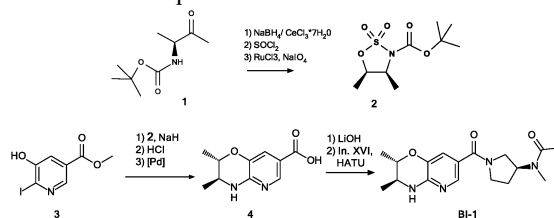
0,1 нМ меченного FLAG ванина-1 (AA 22-493, T26I, произведенного для внутренних целей) и исследуемые соединения инкубируют при комнатной температуре в течение 20 мин в буфере для анализа (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5). Добавляют D-пантетин (Sigma, Кат. № P2125-5G) в буфер для анализа (конечная концентрация 3 мкМ) и инкубируют в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Общий аналитический объем обычно составляет 40 мкл, но может быть скорректирован в соответствии с потребностями. Реакцию останавливают добавлением равного объема стоп-раствора в качестве реакционной смеси до достижения 100 нМ HD-пантотеновой кислоты (в качестве внутреннего стандарта) и 1% ТФУ. Планшеты для анализа центрифугируют в течение 2 мин, и образование пантотеновой кислоты определяют с помощью масс-спектрометрии RapidFire (подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота и 0,01% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 47,5% ацетонитрил, 47,5% метанол, 0,1% муравьиная кислота и 0,01% трифторуксусная кислота в воде) с использованием 12 мкл картриджа C18 (Agilent Кат. № G9205A).

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

Анализ цельной крови человека: пантетеиназа (ванин) превращает пантетеин в пантотеновую кислоту и цистеамин. Соответственно, в описанном протоколе активность ванина количественно оценивается образованием пантотеновой кислоты после введения добавки пантетеина через пантетин. Анализ применим для идентификации ингибиторов ванина. Исходные растворы соединений растворяли в ДМСО при 10 мМ. Дальнейшие разведения осуществляли в среде RPMI 1640 (Gibco, #A-10491-01) и конечные концентрации в анализе составляли 0,032-500 нМ.

Человеческую кровь набирали в пакет для крови (1% гепарин, 50 МЕ/мл). Кровь помещали в полости 96-луночных планшетов по 290 мкл и смешивали с 10 мкл раствора соединения или лекарственной основы (30 с при 1400 об/мин на шейкере). Уравновешивание проводили при комнатной температуре, 250 об/мин и в течение 30 мин. Анализ начинали с добавления 10 мкл субстратного раствора (20 мкМ пантетеина в 1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5) в каждую лунку, за исключением некоторых пустых лунок, в которые вводили только 10 мл субстратного буфера (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5). Образцы тщательно встряхивали (30 с, 1400 об/мин), и реакцию оставляли протекать при комнатной температуре, 250 об/мин и в течение 5 мин. Реакцию останавливали путем добавления экспериментального ингибитора ванина в избытке (BI-1 общая конц. 10 мкМ). Центрифугирование планшета осуществляли при 4°C, 665 G в течение 10 мин. Затем образцы плазмы крови (100 мкл) переносили в другой 96-луночный планшет и белки осаждали (5 мин на льду) путем добавления 100 мкл раствора для осаждения на лед (1 мкМ меченой пантотеновой кислоты (ди-β-аланин-13C6,15N2 кальциевая соль, Sigma, #705837) в ацетонитриле). После чего планшет центрифугировали (4°C, 3220 G, 10 мин) и супернатанты (50 мкл) собирали в другой 96-луночный планшет и смешивали (10 с, 1400 об/мин) с 150 мкл ледяной муравьиной кислоты (0,1%, Carl Roth GmbH+Co.KG, #CP03.1). Образование пантотеновой кислоты обнаруживают с помощью масс-спектрометрии RapidFire. TripleQuad 6500+ (ABSciex, Германия) был оснащен системой LC-1290, автосамплером RapidFire (Agilent, Германия) и картриджем C18 типа C на 12 мкл (Agilent кат. № G9526-80000). Подвижная фаза А состояла из 0,09% муравьиной кислоты и 0,01% трифторуксусной кислоты в воде и подвижной фазы В из 0,09% муравьиной кислоты и 0,01% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/метаноле/воде = 47,5/47,5/5.

Синтез экспериментального ингибитора BI-1.



К 70 мл MeOH добавляют 5,40 г (28.8 ммоль) кетона 1 (синтез описан в Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6856) и 12,9 г (34,6 ммоль) CeCl₃·7 H₂O. Реакционную смесь охлаждают до -15°C, прежде чем порциями добавляют 2,18 г (57.7 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 0°C. Реакцию гасят путем добавления насыщенного водн. раствора NH₄Cl и экстрагируют посредством EtOAc. Органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄ и растворитель удаляют в вакууме.

Перемешанный раствор 6,29 г (52,8 ммоль) тионилхлорида в 50 мл ацетонитрила охлаждают до -50°C и по каплям добавляют раствор в ACN из 4 г (21,1 ммоль) указанного выше продукта. Когда добавление окончено, добавляют одной порцией 258 мг (2,11 ммоль) DMAP. Смесь перемешивают в течение 15 мин, удерживая температуру ниже -40°C , и затем добавляют 8,36 г (106 ммоль) сухого пиридина, удерживая внешнюю температуру при -40°C . Перемешивание продолжают в течение 1 ч. Добавляют EtOAc, перемешивают в течение 5 мин, появившуюся суспензию (пиридиновая соль) фильтруют и промывают посредством EtOAc. К фильтрату медленно добавляют 12 мл насыщенного Na_2HPO_4 . Полученный раствор перемешивают в течение 40 мин. Два слоя разделяют. Органический слой промывают посредством 10 мл 1М водного NaHSO_4 , сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под сниженным давлением. Сырое соединение очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 8% EtOAc в гексане).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ (M = 235,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 258 [M+Na]⁺

Фу (ТСХ, силикагель) 0,4 (PE/EtOAc 3/1)

К раствору из 1,00 г (0,004 моль) описанного выше продукта в 10,000 мл EtOAc добавляют 1,36 г (0,006 моль) NaIO_4 в 10 мл H_2O . Затем добавляют 44 мг (0,2 ммоль) RuCl_3 и смесь перемешивают при от 0 до 15°C в течение 12 ч. Смесь гасят с помощью H_2O (20 мл) и экстрагируют посредством EtOAc. Затем органическую фазу промывают рассолом (20 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc=10:1 to 3:1).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (M = 251,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 252 [M+H]⁺

Фу (ТСХ, силикагель) 0,55 (PE/EtOAc 3/1)

4,00 г (14,3 ммоль) метил-5-гидрокси-6-йодопиридин-3-карбоксилата добавляют к 40 мл ДМФА. К нему добавляют 602 мг (15,1 ммоль) гидрида натрия. После выделения газа добавляют 5,40 г (21,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 75°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь разбавляют с EtOAc и промывают водой. Органические вещества сушат, фильтруют и выпаривают.

Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_5$ (M = 450,3 г/моль)

ЭРИ-МС: 451 [M+H]⁺

5,00 г (11,1 ммоль) указанного выше продукта добавляют в 50 мл MeOH и 10 мл CH_2Cl_2 . К нему добавляют 50 мл 4 М HCl в диоксане. Через 3 ч летучие вещества удаляют в вакууме и остаток используют без дополнительной очистки.

3,28 г (9,37 ммоль) указанного выше продукта, 105 мг (0,47 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,33 г (0,56 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)ксантена (0,33 г; 0,56 ммоль; 6,00 моль%) и 9,16 г (28,1 ммоль) карбоната цезия добавляют в 100 мл диоксана и смесь тщательно дегазируют. Реакционную смесь перемешивают при 90°C под аргоном в течение 4 ч. Твердые вещества фильтруют через пробку из Celite® и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2).

1,50 г (6,75 ммоль) указанного выше продукта добавляют к 5 мл MeOH и 70 мл воды. К нему добавляют 323 мг (13,5 ммоль) LiOH, и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и удаляют в вакууме. Водный слой нейтрализуют посредством 1 М HCl. Твердые вещества фильтруют и оставляют высохнуть, и используют без дополнительной очистки.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 208,2 г/моль)

ЭРИ-МС: 209 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,60 мин (метод А)

915 мг (4,39 ммоль) указанного выше продукта растворяют в 20 мл ДМФА. К нему добавляют 0,86 г (4,83 ммоль) промежуточного соединения XVI и 1,84 мл (13,2 ммоль) ТЭА, после чего 1,84 г (4,83 ммоль) NATU. Реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 16 ч.

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

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M = 332,4 г/моль)

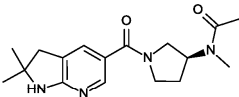
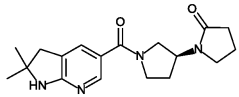
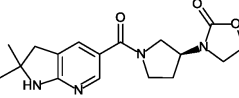
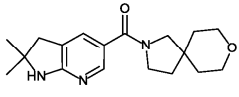
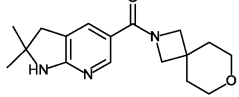
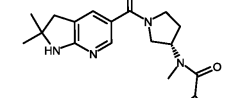
ЭРИ-МС: 333 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А)

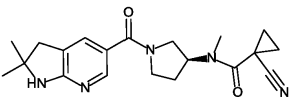
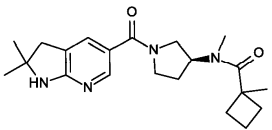
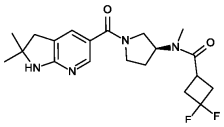
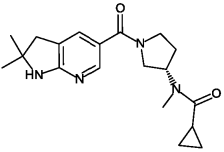
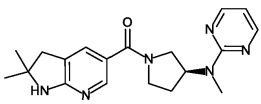
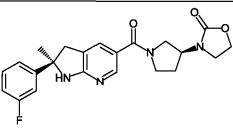
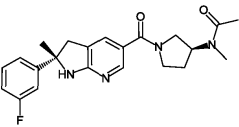
Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих более подробных примеров, которые иллюстрируют принципы изобретения в качестве примера.

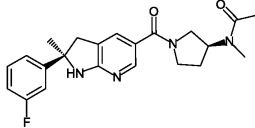
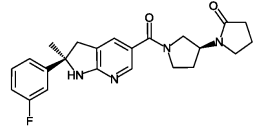
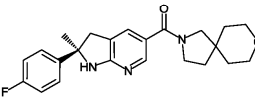
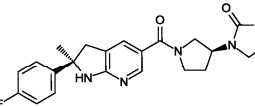
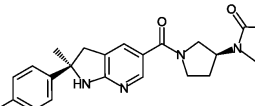
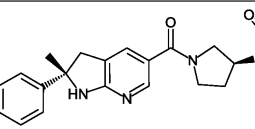
Таблица I

Биологические свойства представителей в
соответствии с настоящим изобретением

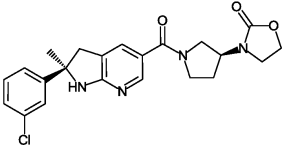
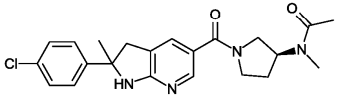
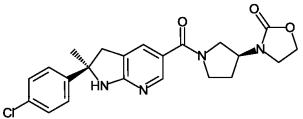
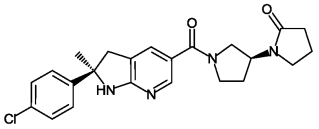
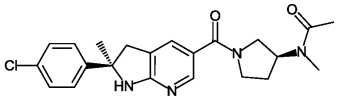
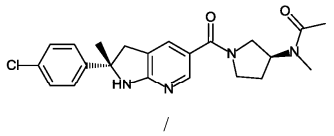
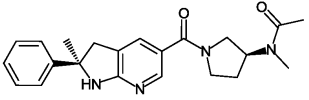
ПС	Структура	VNN 1 IC ₅₀ (нМ)	HWB IC ₅₀ (нМ)
1.1		2.5	
1.2		1.5	11.5
1.3		1.6	
1.4		4.9	
1.5		10.4	
2.1		0.9	2.5

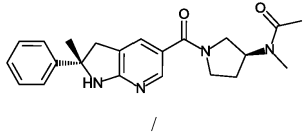
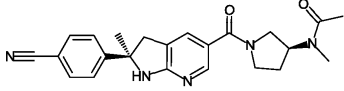
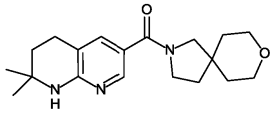
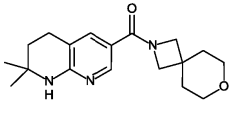
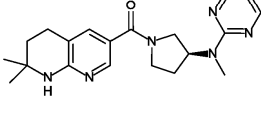
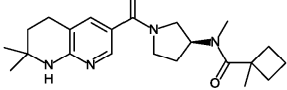
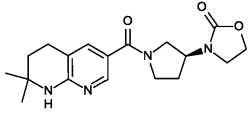
043045

2.2		1.1	9.5
2.3		4.6	
2.4		0.6	2.8
2.5		2.1	
3.1		2.3	38.0
4.1		0.1	1.4
4.2		1.7	

4.3	 /	0.1	1.4
4.4		0.1	2.1
5.1		0.4	3.6
5.2		0.1	1.5
5.3		0.1	1.5
5.4	 /	87.1	

5.5		0.2	17.2
5.6		0.6	10.3
6		0.2	1.9
7.1		0.1	
7.2		0.1	2.0
7.3		18.9	424.0

7.4		0.1	1.9
8.1		0.2	4.3
8.2		0.1	2.6
8.3		0.1	3.8
9.1		0.1	3.0
9.2		1.4	
9.3		0.2	2.1

9.4		25.9	
10		0.2	
11.1		1.7	
11.2		0.3	4.5
11.3		0.2	2.9
11.4		0.9	11.4
11.5		4.3	

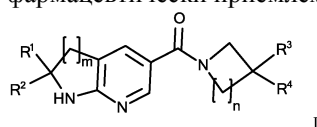
043045

11.6		0.5	12.6
11.7		4.9	
11.8		0.7	5.2
11.9		0.7	3.5
11.10		0.6	10.6
11.11		0.5	6.9
11.12		0.5	5.7

12.1		20.3	
12.2		0.3	8.2
12.3		0.4	
12.4		2.5	
12.5		1.5	
12.6		2.7	
12.7		1.4	
13.1		0.2	
13.2		23.5	
13.3		0.3	
13.4		11.5	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

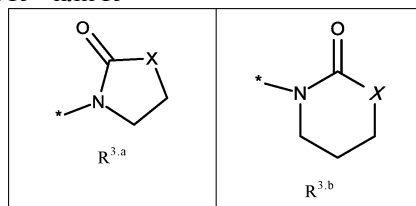
1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



в которой n означает 1 или 2;

m означает 1, 2 или 3;

R^1 и R^2 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей H, C_{1-4} -алкил, 6-10-членный арил, замещенный посредством $R^{2.1}$, и пиримидин, где $R^{2.1}$ выбран из группы, включающей H, F, Cl, -CN;
 R^3 означает $NR^{3.1}R^{3.2}$ или
 R^3 означает группу формулы $R^{3.a}$ или $R^{3.b}$



в которой X означает CH_2 или O;

$R^{3.1}$ выбран из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-, пиримидин, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенный посредством $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$,

где $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$ независимо друг от друга выбраны из группы, включающей H, $-CH_3$, F и -CN;

$R^{3.2}$ означает C_{1-4} -алкил;

R^4 означает водород или C_{1-4} -алкил или

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

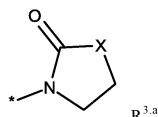
2. Соединение по п.1, где m означает 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где m означает 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по одному из пп.1-3, где R^1 означает H или метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по одному из пп.1-4, где R^2 означает метил, этил, пиримидин или фенил, замещенный посредством $R^{2.1}$, где $R^{2.1}$ выбран из группы, включающей H, F, Cl и -CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по одному из пп.1-5, где R^3 означает $NR^{3.1}R^{3.2}$ или R^3 означает группу формулы $R^{3.a}$



в которой X означает CH_2 или O;

$R^{3.1}$ означает $-COCH_3$, пиримидин, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный посредством $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$,

где $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$ независимо друг от друга означают H, CH_3 , F или -CN;

$R^{3.2}$ означает CH_3 ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по одному из пп.1-5, где R^3 и R^4 вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по одному из пп.1-6, где R^4 означает водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1,

где n означает 1 или 2;

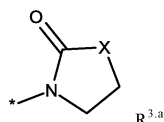
m означает 1;

R^1 означает метил,

R^2 означает метил или фенил, замещенный посредством $R^{2.1}$, где $R^{2.1}$ выбран из группы, включающей H, F, Cl и -CN;

R^3 означает $NR^{3.1}R^3$ или

R^3 означает группу формулы $R^{3.a}$



в которой X означает CH_2 или O;

$R^{3.1}$ означает $-COCH_3$, пиримидин, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный посредством $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$,

где $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$ независимо друг от друга означают H, $-CH_3$, F или -CN;

$R^{3.2}$ означает CH_3 ;

R^4 означает водород или

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

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1,

где n означает 1 или 2;

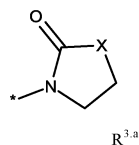
m означает 2;

R^1 означает H или метил;

R^2 означает метил, этил, пиримидин или фенил;

R^3 означает $NR^{3.1}R^{3.2}$ или

R^3 означает группу формулы $R^{3.a}$



в которой X означает CH_2 или O;

$R^{3.1}$ означает $-COCH_3$, пиримидин C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный посредством $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$;

где $R^{3.1.1}$ и $R^{3.1.2}$ независимо друг от друга означают H, CH_3 , F или $-CN$;

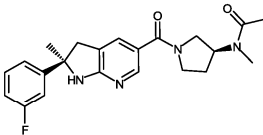
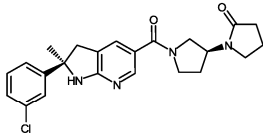
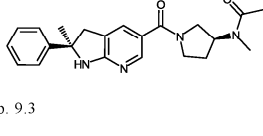
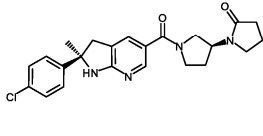
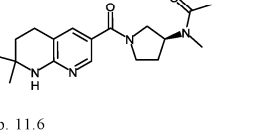
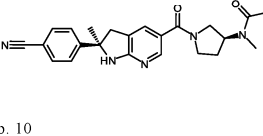
$R^{3.2}$ означает CH_3 ;

R^4 означает водород или

R^3 и R^4 вместе образуют 6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы I по пп.1, 9 или 10, выбранное из группы, включающей примеры 6, 9.1, 8.2, 5.3, 2.1, 7.2, 13.3, 5.2, 13.1, 4.1, 11.10, 4.4, 11.9, 7.4, 4.3, 7.1, 8.3, 11.6, 10 и 9.3

Пр. 6	Пр. 9.1
Пр. 8.2	Пр. 5.3
Пр. 2.1.	Пр. 7.2
Пр. 13.3	Пр. 5.2
Пр. 13.1	Пр. 4.1
Пр. 11.10	Пр. 4.4
Пр. 11.9	Пр. 7.4

 Пр. 4.3	 Пр. 7.4
 Пр. 9.3	 Пр. 8.3
 Пр. 11.6	 Пр. 10

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы I по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

13. Применение соединения по одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания и/или состояния, связанного с или модулируемого ванином-1 или ванином-2.

14. Применение соединения по одному из пп.1-11 для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), псориаза, хронической болезни почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического легочного фиброза, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезни "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, гиперлипидемии, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом.

