

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191478** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.10.26

(22) Дата подачи заявки
2019.12.02

(51) Int. Cl. *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

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

(31) **62/774,412**

(32) **2018.12.03**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2019/083259**

(87) **WO 2020/114947 2020.06.11**

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

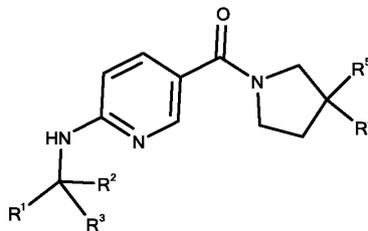
(72) Изобретатель:

**Годбу Седриккс, Флек Мартин
Томас, Кольман Ханнес Фипко (DE),
Киррейн Томас Мартин, мл. (US)**

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



I,

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

A1

202191478

202191478

A1

ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВАНИНА

5

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

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

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Изоформы 1 и 2 ферментов Ванина представляют собой однодоменные
15 внеклеточные пантетеиназы, которые катализируют расщепление пантетина и
пантетеина на пантотеновую кислоту и цистамин и цистеамин, соответственно
(Martin, Immunogenetics, (май-июнь, 2001 г.) Том 53, № 4, сс. 296-306).
Образование цистеамина связано с увеличенным окислением в тканевом стрессе,
возникающем вследствие сниженных уровней глутатиона, состояния,
20 характеризующего многие патологические состояния, включая IBD (Xavier,
Nature, июнь 2011 г. 15;474 (7351):307-17), злокачественное новообразование
(Sosa, Ageing research reviews, (январь 2013 г.) Том 12, № 1, сс. 376-90) и диабет
(Lipinski, Journal of diabetes and its complications, (июль-авг, 2001 г.) Том 15, № 4,
сс. 203-10).

25 Увеличенная активность Ванина-1 в эпителии кишечника вовлечена в
стимуляцию повреждения ткани и воспалению путем уменьшения
резистентности к окислительному стрессу на мышинных моделях (Naquet,
Biochem Soc Trans, август, 2014 г.; 42(4):1094-100); (Berruyer, Molecular and cellular
biology, (авг. 2004 г.) Том 24, № 16, сс. 7214-24); (Berruyer, The Journal of
30 experimental medicine, (25 дек. 2006 г.) Том 203, № 13, сс. 2817-27); (Pouyet,
Inflammatory bowel diseases, (январь 2010 г.) Том 16, № 1, сс. 96-104).
Гомозиготные VNN1 нокаутные (КО) мыши не имеют достаточных уровней
цистеамина в крови и тканях и проявляют опосредованную глутатионом
тканевую резистентность к окислительному стрессу (Berruyer, The Journal of

experimental medicine, (25 дек. 2006 г.) Том 203, № 13, сс. 2817-27).
Дополнительно, эти мыши защищены от повреждения кишечника в TNBS, DSS и Шистосома-индуцированных моделях колита (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 дек. 2006 г.) Том 203, № 13, сс. 2817-27; Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь. 2010 г.) Том 16, № 1, сс. 96-104; Martin, The Journal of clinical investigation, (февр. 2004 г.) Том 113, № 4, сс. 591-7). У данных грызунов отсутствует Ванин-2, их единственным источником цистеамина является Ванин-1, следовательно, защитный фенотип VNN1 КО мыши способствует отсутствию цистеамина.

10 У людей, наблюдается повышенная регуляция Ванина-1 в эпителии кишечника в биопсиях тканей от UC и CD пациентов и функциональный полиморфизм в регуляторной области VNN1 гена, приводящие к увеличенной экспрессии VNN1 что связано с увеличенной IBD чувствительностью (P=0,0003 гетерозиготный отн. дикого типа) (Gensollen, Воспалительных заболеваний кишечника, (окт. 15 2013 г.) Том 19, № 11, сс. 2315-25).

Дополнительно, повышенная регуляция активности Ванин-1 в коже и крови связана с развитием и тяжестью фиброза у пациентов с системным склерозом (Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015) Том 197, № 8, сс. 3326-3335), и повышенные уровни Ванин-1 наблюдаются при хронической ювенильной идиопатической тромбоцитопении (Zhang, Blood, (28 апр. 2011 г.) Том 117, № 17, сс. 4569-79), псориазе и атопическом дерматите (Jansen, The Journal of investigative dermatology, (сент. 2009 г.) Том 129, № 9, сс. 2167-74).

Увеличенная экспрессия и активность Ванина-1 также присутствуют 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 коррелирует с плохим прогнозом и ответом на лечение рака ободочной и прямой кишки (Chai, American journal of translational research, (2016) Том 8, № 10, сс. 4455-4463).

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

Задачей, которая решается с помощью настоящего изобретения, является обеспечение новых соединений, которые действуют в качестве ингибитора ферментов Ванина, предпочтительно в качестве ингибитора фермента Ванин-1.

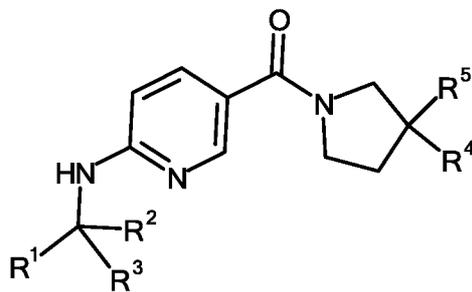
Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению имеют эффективную ингибирующую активность по отношению к Ванину-1, предпочтительно проявляющие ингибирование VNN-1 IC_{50} [нМ] < 100, более предпочтительно IC_{50} [нМ] < 10, особенно предпочтительно IC_{50} [нМ] < 1.

Лекарственные средства с длительным временем удержания в организме являются предпочтительными, поскольку они остаются эффективными в течение более длительного периода времени и, следовательно, они могут использоваться в более низких дозах. Неожиданно, соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют благоприятное среднее время удержания (MRT). Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению проявляют дополнительные способности, которые являются благоприятными для их фармакокинетического и фармакологического профиля, например, хорошую растворимость и хорошую метаболическую стабильность.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неожиданно было обнаружено, что проблема, указанная выше, решается с помощью соединений формулы I согласно настоящему изобретению.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли,



I

где R^1 выбирают из группы, включающей H, фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, 5-6 членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, выбранных

из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.2}$ и $R^{1.5}$, 5-6 членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.4}$;

где

5 $R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, 5-ти членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-3} -алкилом, CF_3 , F_3C-CH_2 , HF_2C- , $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, C_{1-4} -алкил-O-, $H_3C-O-CO-$, H_2N- , $(H_3C)_2N-$, H_2N-CO- и H_3C-CO-
10 NH-;

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил CF_3 , F_3C-CH_2 , HF_2C- , $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, C_{1-4} -алкил-O-, H_3C-
15 O-CO-, H_2N- , $(H_3C)_2N-$, H_2N-CO- и $H_3C-CO-NH-$;

где в определении $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$ указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами F

20 $R^{1.3}$ выбирают из группы, включающей H, Cl, F, CN, C_{1-4} -алкил, и C_{1-4} -алкил-O-;

$R^{1.4}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Br, Cl, F и C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами F,
25

$R^{1.5}$ H или C_{1-4} -алкил,

R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и C_{1-3} -алкил,
30

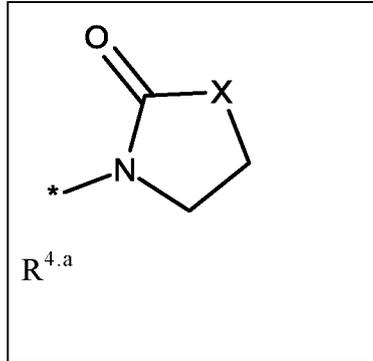
или

R^2 и R^3 вместе образуют 3-х - 6-ти членный карбоцикл, 4-х - 6-ти членный гетероцикл, содержащий 1 O атом или 1 N атом или 5-ти - 9-ти членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N;

R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$ - или NC -;

или

R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$



5 где

X представляет собой CH_2 или O;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N, C_{3-5} -циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, Фенил-CO- необязательно замещенный 1-2 атомами галогена, C_{1-4} -алкил- или CH_3 -O- и 5-ти - 6-ти членный гетероарил-CO-, необязательно замещенный C_{1-4} -алкил- или CH_3 -O-.

10

где

15 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, $-CH_3$, F, и $-CN$;

$R^{4.2}$ представляет собой H или C_{1-3} -алкил ,

20 R^5 представляет собой H или метил;

или

R^4 и R^5 вместе образуют 4-6 членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O;

25

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительные варианты осуществления

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой H.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой пиридинил.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой 5-6 членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.2}$ и $R^{1.5}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой 5-6 членный гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.4}$.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 выбирают из группы, включающей

пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тиазолил, тиофенил и пиридинил, независимо друг от друга замещенный $R^{1.2}$.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой пиразолил, замещенный $R^{1.5}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^1 выбирают из группы, включающей H, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тиазолил, тиофенил, фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, пиридинил, замещенный $R^{1.2}$, и пиразолил, замещенный $R^{1.5}$.

25

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Cl, F, CF_3 , HF_2C- H_2N- $S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, $H_3C-O-CO-$, H_2N-CO- , $H_3C-CO-NH-$, и 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы N и O, необязательно замещенный CF_3 , F_3C-CH_2 или HF_2C- ;

30

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, метил, Br, Cl, F, H_3C-O- , CF_3 , H_2N- и $(H_3C)_2N-$;

$R^{1.3}$ представляет собой H или F;

$R^{1.4}$ представляет собой H или F_3C-CH_2- ;

и

$R^{1.5}$ представляет собой H, метил или бутил.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, $-CN$, Cl, F, CF_3 , HF_2C- , $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, $H_3C-O-CO-$, H_2N-CO- , $H_3C-CO-NH-$ и оксадиазолил, замещенный F_3C-CH_2- ;

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

10 $R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, $-CN$, метил, Br, Cl, F, H_3C-O- , CF_3 , H_2N- и $(H_3C)_2N-$, предпочтительно H;

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{1.3}$ представляет собой H или F;

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{1.4}$ представляет собой H или F_3C-CH_2- ;

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{1.5}$ представляет собой H, метил или бутил.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой H или C_{1-2} -алкил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой H

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой метил.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой этил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой H или C_{1-2} -алкил.

30 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 представляет собой этил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 представляют собой H

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 представляют собой метил.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 представляет собой метил и R^3 представляет собой H.

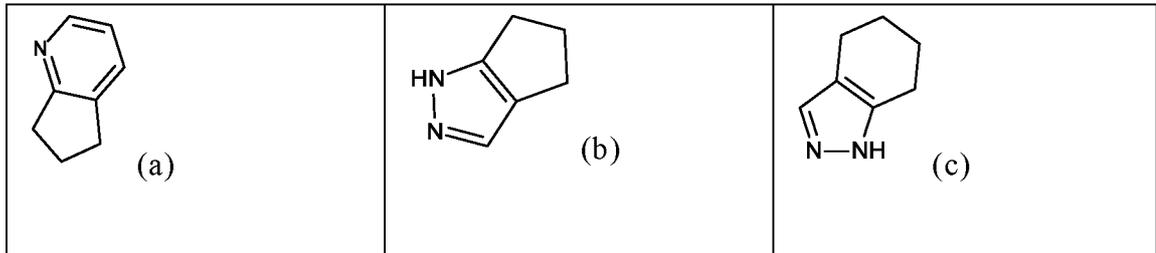
В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^2 и R^3 вместе образуют C_{3-4} -циклоалкил или 8-ми - 9-ти членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N.

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

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

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 и R^3 вместе образуют 8-ми - 9-ти членный гетероарил, выбранный из группы, включающей формулы (a) - (c).

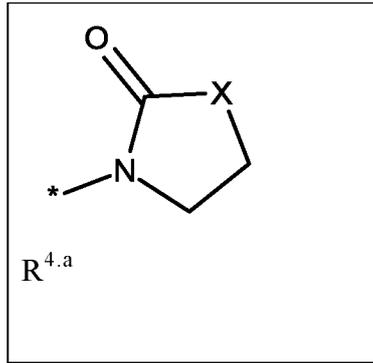


20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$ или $NC-$.

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой $NC-$.

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$.



В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-, пиримидинил, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,

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

и

$R^{4.2}$ представляет собой H или метил.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ представляет собой C_{1-4} -алкил-CO-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ представляет собой H₃C-CO-.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.2}$ представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.2}$ представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ представляет собой H₃C-CO- и $R^{4.2}$ представляет собой метил.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ представляет собой пиримидинил.

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

25 В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ выбирают из группы, включающей H, CH₃, F и -CN;

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.2}$ представляет собой Н или F.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.2}$ представляет собой Н.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой Н или метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой Н.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^5 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$, $R^{4.1}$ представляет собой C_{1-4} -алкил-CO- и R^5 представляет собой Н.

15 Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где

где

20 R^1 выбирают из группы, включающей Н, фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$,
5-6 членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.2}$ и $R^{1.5}$, 5-6 членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.4}$;

25 где

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей Н, -CN, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, CF_3 , F_3C-CH_2 , HF_2C- $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, H_3C-O- , $H_3C-O-CO-$. H_2N- , $(H_3C)_2N-$, H_2N-CO- , $H_3C-CO-NH-$ и 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы N и O, необязательно замещенный CF_3 , F_3C-CH_2 или HF_2C- ;

30

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей Н, -CN, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, CF_3 , F_3C-CH_2 , HF_2C- $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$,

$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-S(O)}_2-$, $\text{H}_3\text{C-NH-CO-}$, $\text{H}_3\text{C-O-}$, $\text{H}_3\text{C-O-CO-}$. $\text{H}_2\text{N-}$,
 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-}$, $\text{H}_2\text{N-CO-}$ и $\text{H}_3\text{C-CO-NH-}$;

$\text{R}^{1.3}$ представляет собой H или F;

5

$\text{R}^{1.4}$ выбирают из группы, включающей H, $-\text{CN}$, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, CF_3 , $\text{F}_3\text{C-CH}_2$, $\text{HF}_2\text{C-}$ $\text{H}_2\text{N-S(O)}_2-$, $\text{H}_3\text{C-NH-S(O)}_2-$,
 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-S(O)}_2-$, $\text{H}_3\text{C-NH-CO-}$, $\text{H}_3\text{C-O-}$, $\text{H}_3\text{C-O-CO-}$. $\text{H}_2\text{N-}$,
 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-}$, $\text{H}_2\text{N-CO-}$ и $\text{H}_3\text{C-CO-NH-}$;

10

$\text{R}^{1.5}$ H или C_{1-4} -алкил,

R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и C_{1-3} -алкил,

15

или

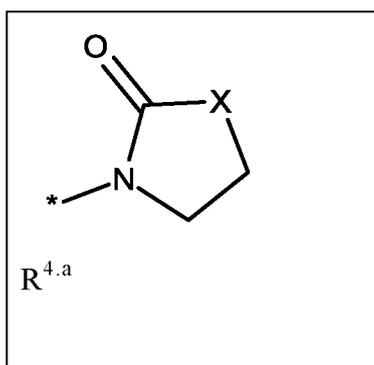
R^2 и R^3 вместе образуют 3-6 членный карбоцикл или 5-ти - 9-ти членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N;

R^4 представляет собой $\text{R}^{4.1}\text{R}^{4.2}\text{N-}$ или NC- ;

20

или

R^4 представляет собой группу формулы $\text{R}^{4.a}$



где

25

X представляет собой CH_2 или O;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,

где

5 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, -CH₃, F, и -CN;

$R^{4.2}$ представляет собой H или метил,

10 R^5 представляет собой H или метил;

или

R^4 и R^5 вместе образуют 5-6 членный гетероцикл, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O.

15 Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где

R^1 выбирают из группы, включающей H, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, тиазолил, тиофенил, фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, пиридинил, замещенный $R^{1.2}$, и пиазолил, замещенный $R^{1.5}$;

где

20 $R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Cl, F, CF₃, HF₂C-H₂N-S(O)₂-, H₃C-NH-S(O)₂-, (H₃C)₂N-S(O)₂-, H₃C-NH-CO-, H₃C-O-CO-, H₂N-CO-, H₃C-CO-NH- и оксадиазолил, необязательно замещенный CF₃, F₃C-CH₂ и HF₂C-;

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, метил, Br, Cl, F, H₃C-O-, CF₃, H₂N- и (H₃C)₂N-;

$R^{1.3}$ представляет собой H или F;

$R^{1.4}$ представляет собой H или F₃C-CH₂-;

30 $R^{1.5}$ представляет собой H, метил или бутил;

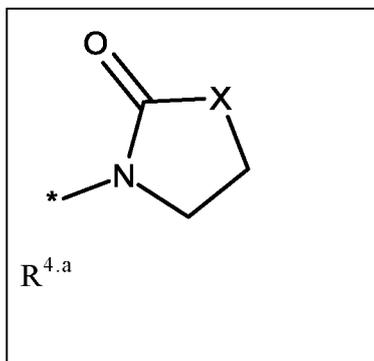
R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и C_{1-2} -алкил,

или

R^2 и R^3 вместе образуют C_{3-4} -циклоалкил или 8-ми - 9-ти членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N;

R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$ - или NC -;

или R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$



5

где

X представляет собой CH_2 или O;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-,
 10 пиридинил, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,

где

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

15

$R^{4.2}$ представляет собой H или метил

R^5 представляет собой H или метил;

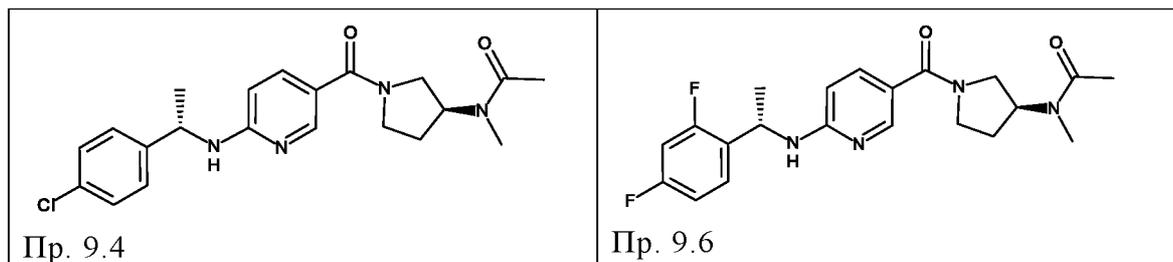
или

20

R^4 и R^5 вместе образуют оксанил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Любое и каждое из определений R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$, $R^{1.1}$,
 25 $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$ и X можно комбинировать друг с другом.



* Стереохимию в хиральном центре энантиомерно и диастереомерно чистого соединения не определяли.

или его фармацевтически приемлемая соль.

5

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой вышеуказанные соединения формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 и 9.6.

10 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой вышеуказанные соединения формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 4.1, 7.1, 9.3, 9.4 и 9.6.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 1.11.

15 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 1.28

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 1.44.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 2.2.

20 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 2.3.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 3.2.

25 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 4.1.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 4.3.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 7.1.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 9.3.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 9.4.

5 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 9.6.

10 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли вышеописанных соединений формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 и 9.6.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли вышеописанных соединений формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 4.1, 7.1, 9.3, 9.4 и 9.6.

15 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 1.11.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 1.28.

20 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 1.44.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 2.2.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 2.3.

25 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 4.1.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 7.1.

30 Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 9.3.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 9.4.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 9.6.

Дальнейший 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 наполнителей.

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

Дальнейший 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 наполнителей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I для лечения и/или предотвращения заболевания и/или состояния, связанного или модулируемого Ванином-1 или Ванином-2, в особенности, Ванином-1, включая, но не ограничиваясь только ими, лечения и/или предотвращения воспалительных заболеваний, предпочтительно воспалительных заболеваний кишечника.

Дальнейший 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 (NASH), псориаза, хронического заболевания почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза лёгких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, реакции «трансплантат против хозяина», псориатического артрита, гиперлипидемии, рака ободочной и прямой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом

Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от

болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), хронического обструктивного заболевания легких или атопического дерматита, предпочтительно болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или атопического дерматита, особенно предпочтительно от болезни Крона или язвенного колита.

Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от умеренной до тяжелой болезни Крона.

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

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

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

В дальнейшем варианте осуществления, обеспечивается способ лечения заболевания, выбранного из болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза, хронического заболевания почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза лёгких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, реакции «трансплантат против хозяина», псориатического артрита, гиперлипидемии, рака ободочной и прямой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из его родственных вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли.

В дальнейшем варианте осуществления, обеспечивается способ получения соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из его родственных вариантов осуществления с помощью способов, представленных в настоящей заявке ниже.

В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы 1 для применения для лечения и/или предотвращения вышеуказанных заболеваний и состояний.

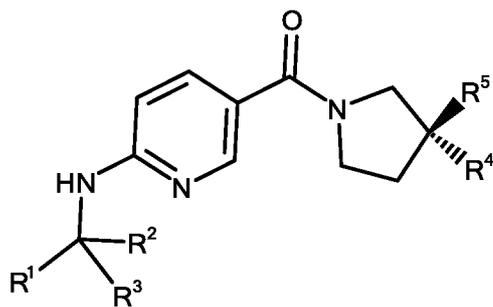
5 В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы 1 для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения вышеуказанных заболеваний и состояний.

В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения вышеуказанных заболеваний и состояний, где способ включает введение человеку эффективного количества соединения общей формулы 1.

10 Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка обычно будет зависеть от факторов, известных квалифицированным специалистам в данной области техники, таких как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае, соединения будут вводиться в дозировках и образом, которые обеспечит доставку фармацевтически эффективного количества на основании уникального состояния пациента.

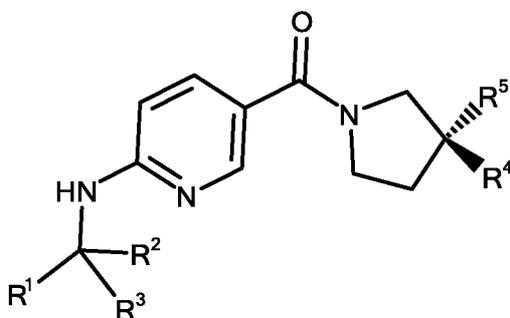
Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, включающей иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство, или химиотерапевтическое средство. Примеры таких средств включают, но не ограничиваясь только ими, циклофосфамид, микофенолат (MMF), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды, иммуносупрессанты, НПВС, неспецифические и специфические ингибиторы фермента СОХ-2 специфическая циклооксигеназа, антагонисты рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), антагонисты IL12/23 и IL23, антитела, блокирующие $\alpha 4\beta 7$ интегрин, неселективный и селективный ингибитор JAK киназы и метотрексат, а также комбинации двух и трех активных веществ.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы IA или их фармацевтически приемлемые соли.



IA

- 5 Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединения формулы IB или их фармацевтически приемлемые соли.



IB

- 10 Другой вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединения формулы IC или их фармацевтически приемлемые соли.

Определения

- 15 Термины, специфически не определенные в настоящей заявке, должны пониматься в значениях, которые предполагает для них квалифицированный специалист в данной области с учетом раскрытия и контекста. Тем не менее, как используется в описании, если специально не указано иначе, следующие термины имеют указанные значения и следующие условные обозначения
- 20 применяются к ним.

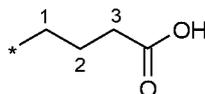
В группах, радикалах или компонентах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁₋₆-алкил обозначает

алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. В целом, в группах, таких как HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, CN (циано), HOOC, F₃C или другие, квалифицированный специалист в данной области техники может увидеть точку (и) присоединения радикала к молекуле из различных свободных валентностей самой группы. Для комбинированных групп, содержащих две или больше подгруппы, последняя названная подгруппа представляет собой точку

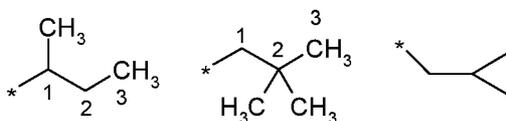
- 5 присоединения радикала, например, заместитель "арил-С₁₋₃-алкил" обозначает арильную группу, которая связана с С₁₋₃-алкил-группой, последняя из которых связана с ядром или группой, к которой присоединен заместитель.
- 10 В том случае, если соединение согласно настоящему изобретению представлено в форме химического названия и в виде формулы в случае любого противоречия формула будет иметь преимущество.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который наиболее близкий к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

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



- 20 где карбокси группа присоединена к третьему атому углерода пропильной группы. Термины "1-метилпропил-", "2,2-диметилпропил-" или "циклопропилметил-" группа представляет собой следующие группы:



- 25 Звездочка может использоваться в подформулах для указания связи, которая присоединяется к ядру молекулы, как определено.

Термин "замещенный", как используется в настоящей заявке, обозначает, что любой один или несколько водородов в указанном атоме заменены группой,

- 30 выбранной из указанных групп, при условии, что нормальная валентность

указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Если специально не указано иначе, для всего описания и приложенной формулы изобретения, представленная химическая формула или название будет
5 охватывать таутомеры и все их стерео, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и др.) и рацематы, а также смеси в различных соотношениях разделенных энантиомеров, смеси диастереомеров, или смеси любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически
10 приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты солей соединений.

В целом, существенно чистые стереоизомеры могут быть получены в соответствии с принципами синтеза, известными квалифицированному
15 специалисту в данной области техники, например, путем разделения соответствующих смесей, путем использования стереохимически чистых исходных веществ и/или путем стереоселективного синтеза. В данной области техники известно, как приготовить оптически активные формы, например, путем
20 разделения рацемических форм или путем синтеза, например, используя в качестве исходных компонентов оптически чистые вещества и/или путем использования хиральных реагентов.

Энантиомерно чистые соединения согласно настоящему изобретению или промежуточные соединения могут быть приготовлены путем асимметричного
25 синтеза, например, путем приготовления и последующего разделения подходящих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены с помощью известных методов (например, путем хроматографического разделения или кристаллизации) и/или путем
использования хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества.

30 Кроме того, специалисту в данной области техники известно, как приготовить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси, используя подходящее разделяющее средство, например,

путем образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующего разделения солей и высвобождения желательного соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений с оптически активными хиральными вспомогательными элементами, последующего разделения диастереомеров и удаления хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); путем энантиоселективной кристаллизации из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционированной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

Фраза "фармацевтически приемлемые" используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций, и/или лекарственных форм, которые, в объеме предполагаемого медицинского использования, пригодны для применения в контакте с тканями человека, без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической ответной реакции, или другой проблемы или осложнения, и соразмерно с оправданным соотношением польза/риск.

Как используется в настоящей заявке, "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотной или щелочной соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваясь только ими, соли минеральных или органических кислот щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и другие.

Например, такие соли включают соли из 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, такими как аммиак, L-аргинин, кальций, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, магний, N-метил-D-глюкамин, калий, натрий и трис(гидроксиметил)-аминометан.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут
 5 быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочной или кислотный компонент, с помощью общепринятых химических методов. В целом, такие соли могут быть приготовлены путем взаимодействия формы свободной кислоты или свободного основания этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе,
 10 таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил, или их смесь.

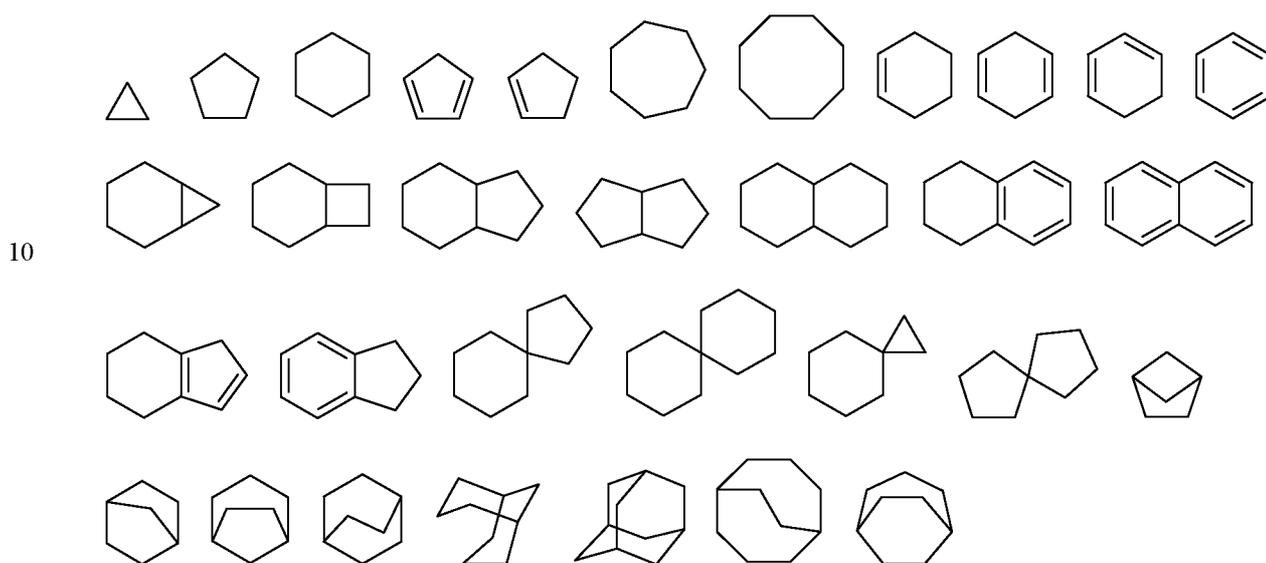
Соли других кислот, отличающихся от указанных в данной заявке выше, например, пригодны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют
 15 часть согласно изобретению.

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

Термин "C_{1-n}-алкил", где n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4,
 20 5 или 6, предпочтительно 4 или 6, либо отдельно или в комбинации с другим радикалом представляет собой ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1 - n атомами С. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-,
 25 H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо
 30 отдельно или в комбинации с другим радикалом представляет собой циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с 3 - n атомами С. Например, термин C₃₋₇-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "карбоцикл" или "карбоцикл", как используется либо отдельно или в комбинации с другим радикалом, обозначает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3 - 14 атомов углерода. Термин "карбоцикл" или "карбоцикл" относится к полностью насыщенным и ароматическим кольцевым системам и частично насыщенным кольцевым системам. Термин "карбоцикл" или "карбоцикл" охватывает сопряженные, мостиковые и спироциклические системы.

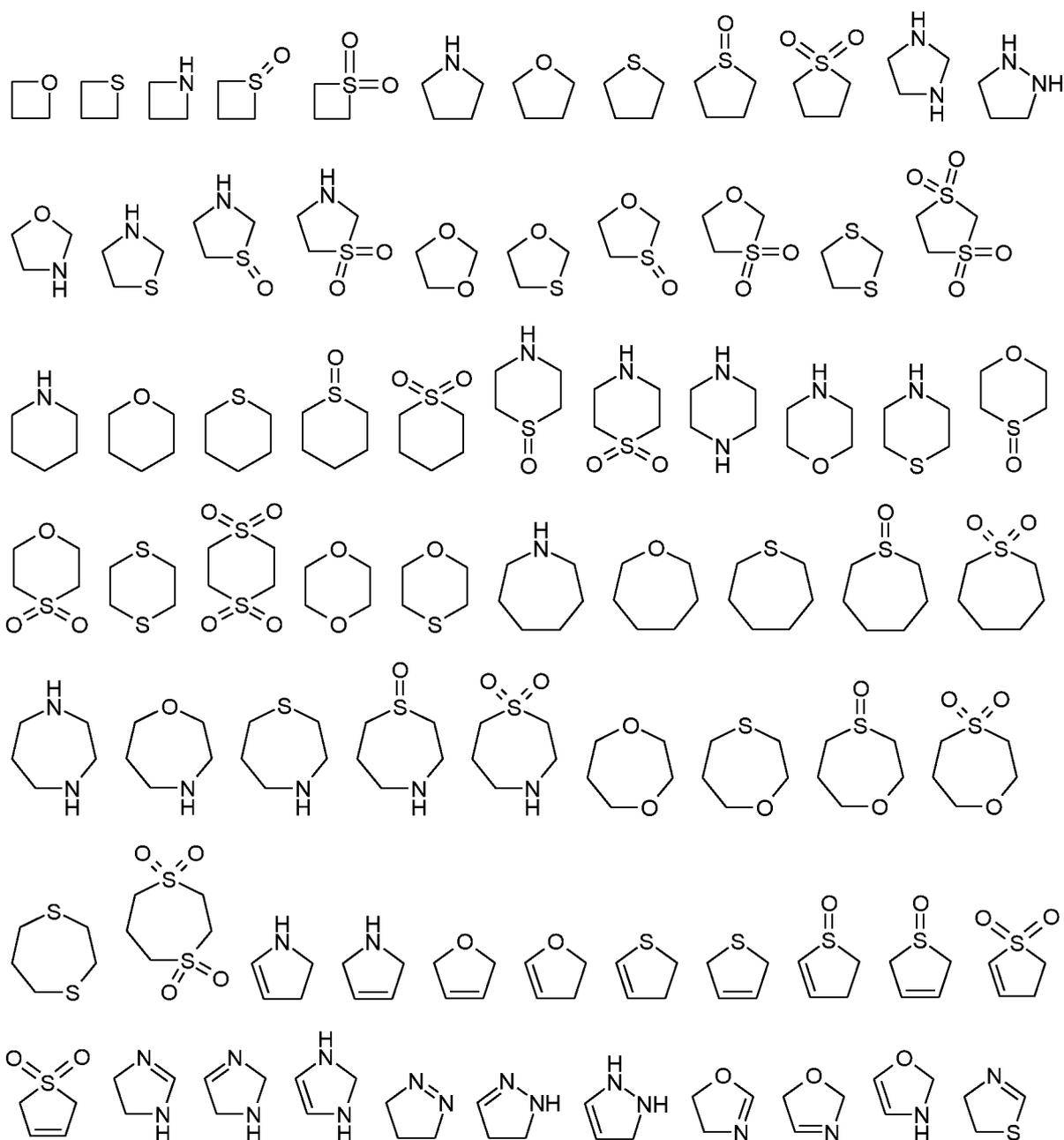


15 Термин "арил", как используется в настоящей заявке, либо отдельно или в комбинации с другим радикалом, представляет собой карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая необязательно дополнительно сопряжена со второй пяти- или шести-членной, карбоциклическую группой, которая необязательно является ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничиваясь только ими, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

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

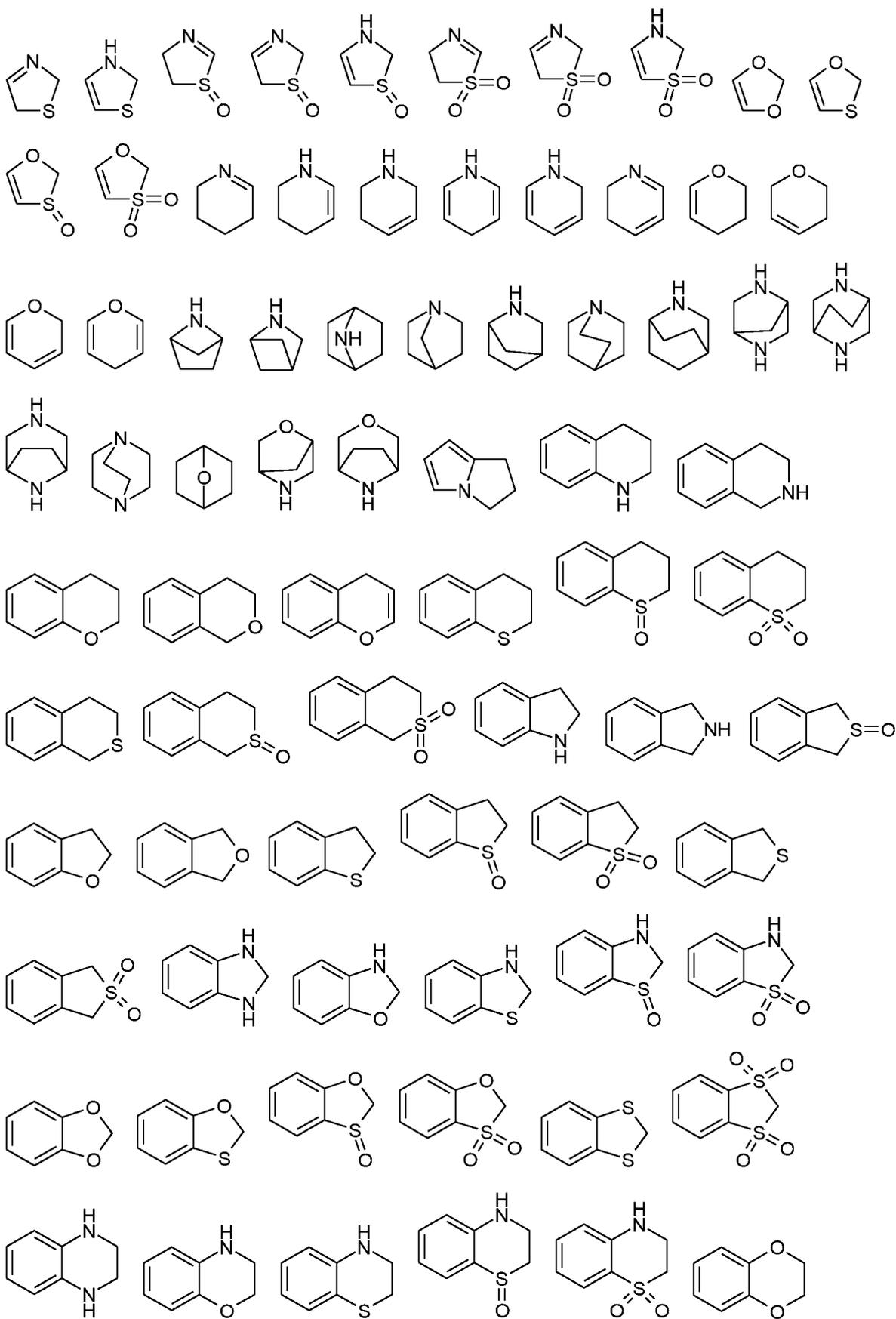
ароматического кольца. Термин "гетероцикл" или "гетероцикл" охватывает все возможные изомерные формы.

Таким образом, термин "гетероцикл" или "гетероцикл" включает следующие иллюстративные структуры, которые не представлены как в виде радикалов, так и каждой формы, которые необязательно присоединены с помощью ковалентной связи к любому атому до тех пор, пока поддерживаются подходящие валентности:



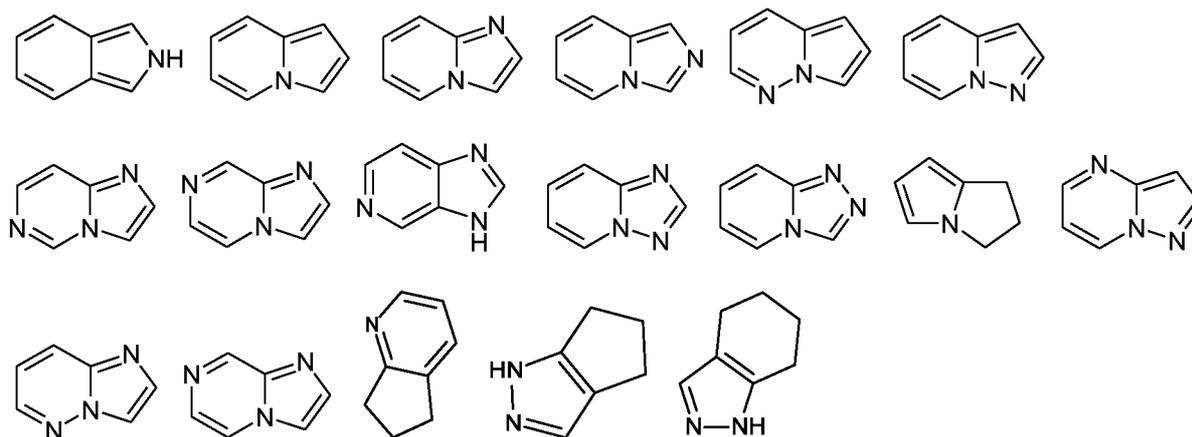
10

15



5

10



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

10 Подходящие препараты для введения соединений формулы I будут понятны для квалифицированных специалистов в данной области техники и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, лепешки, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, препараты для инъекций, препараты для ингаляций и порошки, и др., предпочтительно таблетки.

15 Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или несколько соединений в соответствии с формулой I с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, носителями, дезинтегрантами, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами.

20 Под терапевтически эффективным количеством для целей настоящего изобретения понимают количество вещества, которое способно устранить симптомы заболевания или облегчить эти симптомы, или которое пролонгирует выживание леченного пациента.

25 Характерные особенности и преимущества настоящего изобретения будут очевидными из последующих более подробных примеров, которые иллюстрируют, в качестве примера, принципы изобретения, не ограничивая его объем:

Приготовление соединений в соответствии с изобретением

Общие способы синтеза

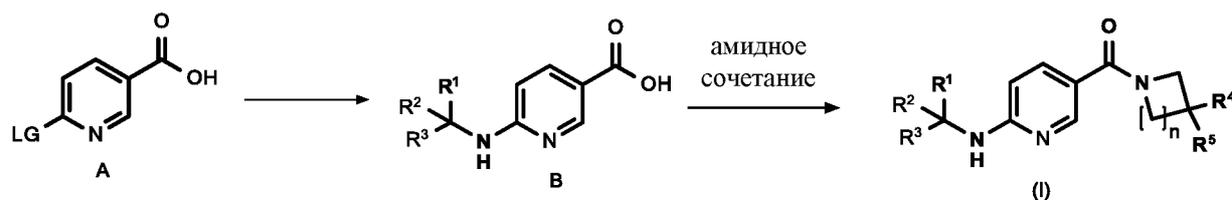
Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены, используя способы синтеза, которые известны квалифицированному специалисту в данной области техники и описаны в литературе органического синтеза. Предпочтительно, соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным далее в настоящей заявке, в особенности, как описано в экспериментальном разделе. В некоторых случаях, порядок осуществления стадий реакции может быть изменен. Также можно использовать варианты реакционных способов, которые известны квалифицированному специалисту в данной области техники, но подробно не описанные в настоящей заявке.

Общие процессы приготовления соединений в соответствии с изобретением будут очевидными для квалифицированного специалиста в данной области техники при изучении последующих схем. Исходные вещества могут быть приготовлены с помощью способов, которые описаны в литературе или в настоящей заявке, или могут быть приготовлены аналогичным или сходным образом. Любые функциональные группы в исходных материалах или промежуточных соединениях могут быть защищены, используя общепринятые защитные группы. Эти защитные группы могут быть отщеплены снова на подходящей стадии в пределах последовательности реакций, используя методы, знакомые для специалиста в данной области техники.

Соединения в соответствии с изобретением приготавливали с помощью способов синтеза, описанных далее в настоящей заявке, в которых заместители общих формул имеют значения, указанные в настоящей заявке выше. Эти способы предназначены для иллюстрации изобретения, не ограничивая его объекты и объем заявляемых соединений этими примерами. Если приготовление исходных соединений не описано, то их можно получить коммерчески или приготовить аналогично известным соединениям или способам, описанным в настоящей заявке. Вещества, описанные в литературе, приготавливают в соответствии с опубликованными способами синтеза.

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

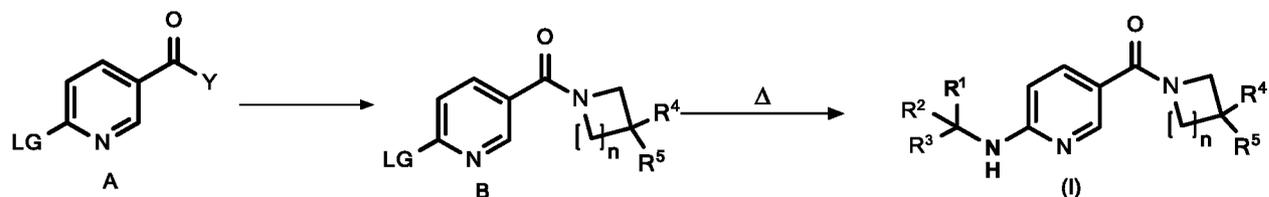
Схема I:



На схеме I, пиридин **A**, обрабатывают с подходящим первичным амином при повышенной температуре для получения пиридина **B**. Амидное сочетание (например, ТВТУ или НАТУ в качестве реагента для реакций сочетания) с подходящим гетероциклом в качестве следующей стадии обеспечивает получение соединения общей формулы (I).

Альтернативно соединения формулы (I) могут быть получены, как показано на Схеме II ниже.

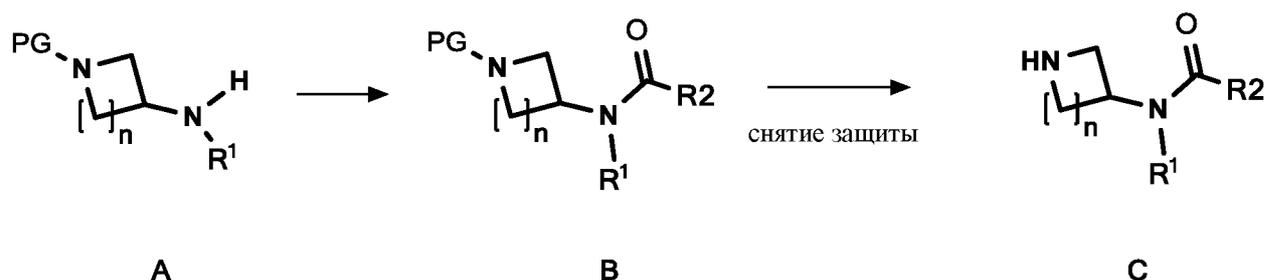
Схема II:



На схеме II, хлорангидрид **A** ($Y = Cl$) обрабатывают с подходящим гетероциклом для получения пиридина **B**. Альтернативно карбоновую кислоту ($Y = OH$) обрабатывают с подходящим гетероциклом в присутствии реагента для реакций сочетания (например, ТВТУ или НАТУ) для получения пиридина **B**. Уходящая группа (LG) в пиридине **B** может быть заменена на подходящий первичный амин, используя повышенную температуру, обеспечивая получение соединения общей формулы (I).

Гетероциклические амины, используемые в вышеописанных реакциях, могут быть получены с помощью методов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники, как проиллюстрировано на Схеме III ниже:

Схема III:

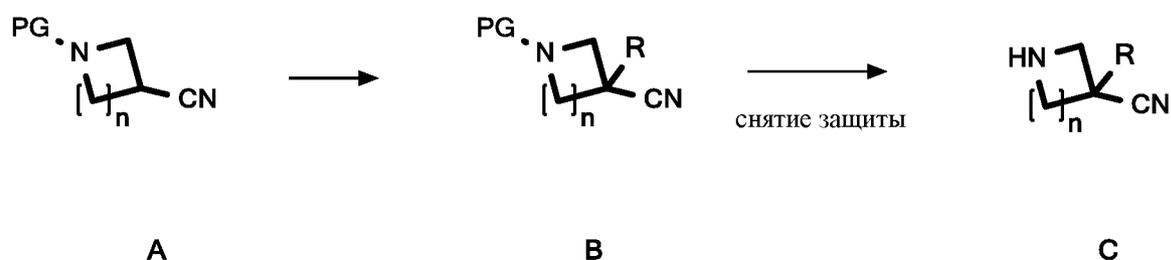


На схеме III, амин **A** ацилируют с подходящим ацилирующим реагентом для получения амида **B**, с которого затем может быть снята защита (например, HCl или TФУ для PG =BOC) для получения желательного амина **C**.

Дальнейшая возможность получения этих желательных аминов представлена на

5 Схеме IV ниже:

Схема IV:

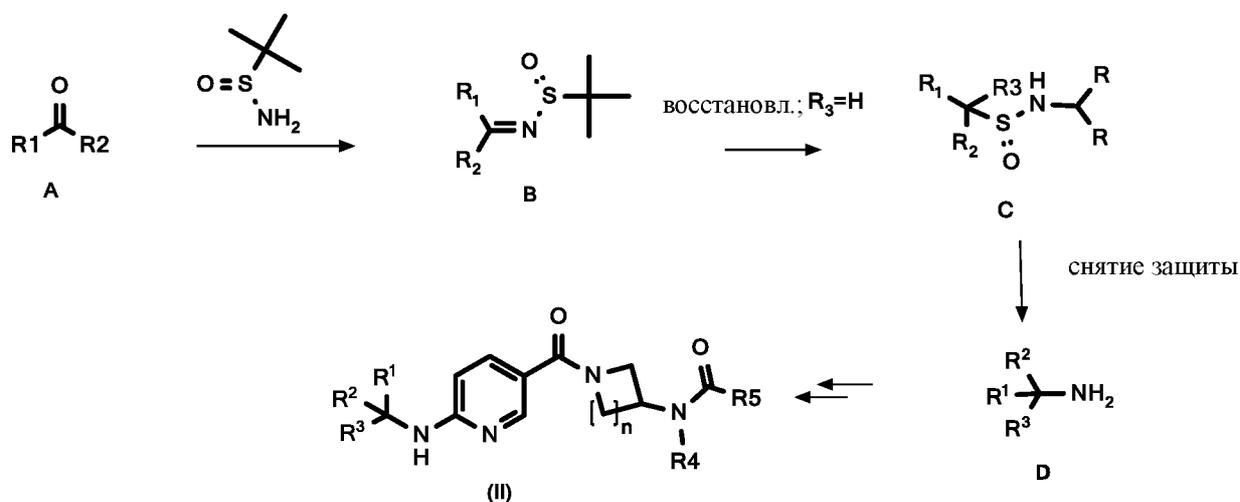


На схеме IV, нитрил **A** обрабатывают с алкилирующим средством в щелочных условиях для получения нитрила **B** и после этого защиту снимают (например, HCl или TФУ для PG =BOC) для получения амина **C**.

10

Соединения формулы (II) могут быть получены, как показано на Схеме V:

Схема V:



На схеме V, кетон или альдегид **A** подвергают реакции с подходящим вспомогательным средством (например, алкил сульфинамидом) для получения соединения **B**. Этот имин восстанавливают с борогидридным реагентом для получения промежуточных соединений **C**. После снятия защиты с амина **D** (например, с помощью HCl), получают соединения формулы (II).

20 Экспериментальная часть

Характерные особенности и преимущества настоящего изобретения будут очевидными из последующих более подробных примеров, которые иллюстрируют, в качестве примера, принципы изобретения, не ограничивая его объем.

- 5 Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используются взаимозаменяемо и обозначают температуру приблизительно 20 °С, например, в диапазоне от 19 до 24 °С.

Сокращения:

АСN	Ацетонитрил
Водн.	Водный
ВОС	<i>трет</i> -Бутоксикарбонил
°С	Градус Цельсия
CDI	Карбонилдиимидазол
СО ₂	Углекислый газ
Конц.	Концентрированный
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMFA	<i>N,N</i> -Диметилформамид
DMCO	Диметилсульфоксид
ЭРИ-МС	Электрораспылительная ионизация масс-спектрометрия
EtOAc/EE	Этилацетат
EtOH	Этанол
Экв	Эквивалент
Пр	Пример
Изб.	Избыток
ч	Час
H ₂ O	Вода
НАТУ	Гексафторфосфат <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урания
HCl	Соляная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HCOOH	Муравьиная кислота
л	Литр
LHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
MeOH	Метанол
М	Молярный вес
мг	Миллиграмм
мин	Минута
мл	Миллилитр
ммоль	Миллимоль
MTBE	<i>трет</i> -Бутилметилэфир
СЭЖХ	Среднеэффективная жидкостная хроматография

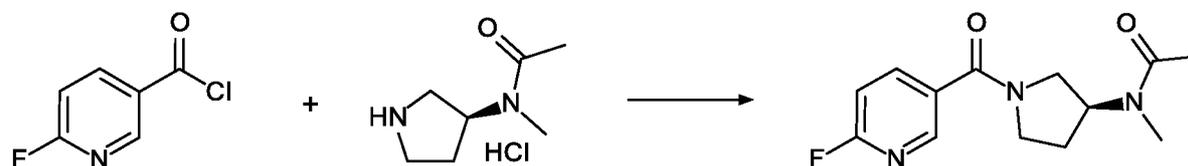
MW	Молекулярный вес
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NH ₃	Аммиак
NH ₄ OH	Гидроксид аммония
№	Номер
PE	Петролейный эфир
РТК	Картридж фазового переноса
КТ	Комнатная температура (приблизительно 20°C)
R _t	Время удержания
нас.	Насыщенный
ск	Сверхкритический
ТВАОН	Тетрабутилгидроксид аммония
ТВТУ	Тетрафторборат бензотриазолил тетраметилурония
ТЭА	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран
Ti(iPrO) ₄	Изопропоксид титана (IV)
ТШХ	Тонкослойная хроматография на SiO ₂

Получение исходных соединений

Пример I

Пример I.1

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

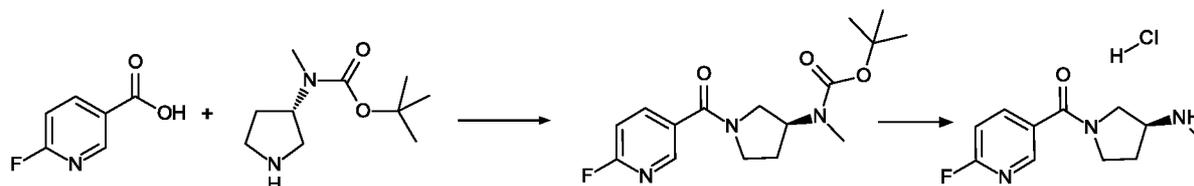


4,00 г (22,38 ммоль) *N*-Метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]ацетамида (CAS № 1215264-39-3) и 14,83 мл (106,55 ммоль) ТЭА разводили с помощью 30 мл ДХМ и охлаждали на ледяной бане. К смеси добавляли 3,40 г (21,31 ммоль) 2-Фторпиридин-5-карбонил хлорида (CAS № 65352-94-5), растворенного в 5 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Осадок фильтровали и фильтрат очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH), получая продукт.

C₁₃H₁₆FN₃O₂ (M = 265,28 г/моль)

15 ЭРИ-МС: 266 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А)

Пример IIПример II.1(3S)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)-N-метилпирролидин-3-амин гидрохлорид

5 1,00 г (7,09 ммоль) 6-Фторникотиновой кислоты (CAS № 403-45-2), 1,56 г (7,80 ммоль) (S)-3-(N-BOC-N-метиламино)пирролидина (CAS № 169750-01-0), 2,62 г (8,15 ммоль) TBTU и 1,84 мл (10,63 ммоль) DIPEA разводили с помощью 7 мл ДМФА и перемешивали при КТ. Реакционную смесь обрабатывали водой и нас. раствором NaHCO₃ и водный слой экстрагировали три раза с помощью

10 EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали с MgSO₄, фильтровали и редуцировали в вакууме.

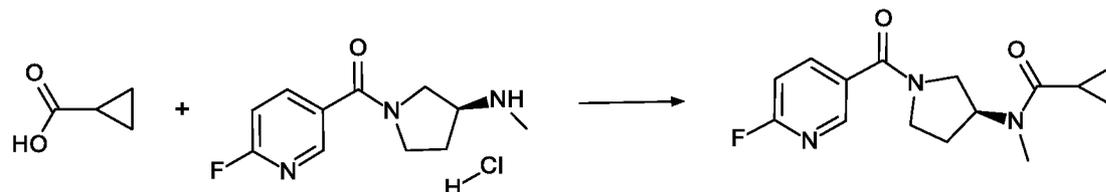
Неочищенный продукт разводили с помощью 20 мл 1,4-диоксана и добавляли 10 мл хлористого водорода (4 н. в 1,4-диоксане), затем реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном

15 давлении, получая продукт.

C₁₁H₁₄FN₃O*HCl (M = 259,71 г/моль)

ЭРИ-МС: 224 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,60 мин (метод С)

Пример IIIПример III.1N-[(3S)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилциклопропан-карбоксамид

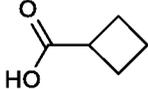
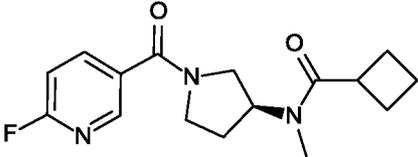
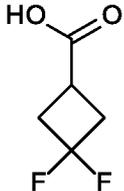
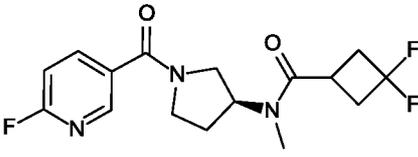
25 50 мг (0,58 ммоль) циклопропанкарбоновой кислоты (CAS № 1759-53-1), 181 мг (0,70 ммоль) N-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилцикло-пропан-карбоксамид (пр. II.1), 214 мг (0,67 ммоль) TBTU и 0,30 мл

(1,74 ммоль) DIPEA разводили с помощью 4 мл ДМФА и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

- 5 C₁₅H₁₈FN₃O₂ (M = 291,32)
 ЭРИ-МС: 292 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ) 0,71 мин (метод С)

Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример III.1), описанной выше:

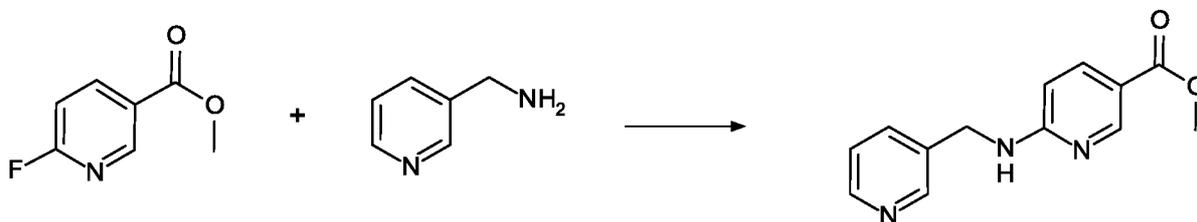
10

Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
III.2		III.1 	306 [M+H] ⁺	0,75 (С)
III.3		III.1 	342 [M+H] ⁺	0,76 (С)

Пример IV

Пример IV.1

Метил 6-{{(пиридин-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоксилат



15

Смесь 500 мг (3,22 ммоль) метилового эфира 6-фторникотиновой кислоты (CAS № 1427-06-1), 349 мг (3,22 ммоль) 3-пиколиламина (CAS № 3731-52-0) и 2,21 мл (12,89 ммоль) DIPEA в 5 мл ДМСО перемешивали при 120°C в течение 6 ч, затем фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

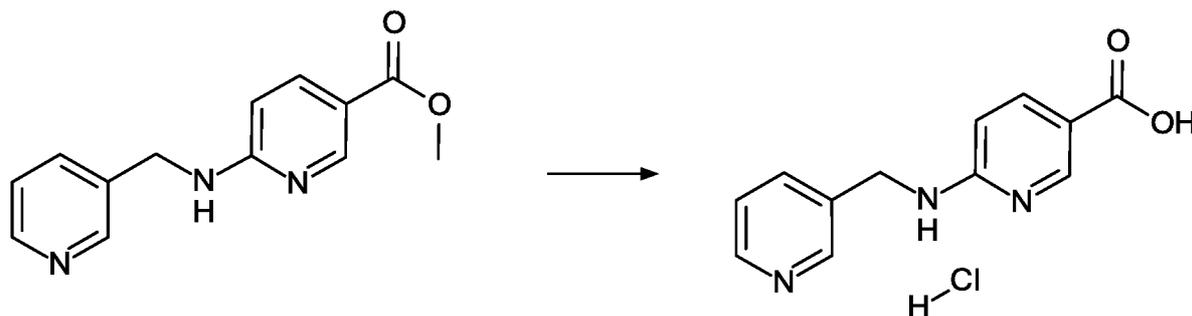
20

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ (M = 243,26)
 ЭРИ-МС: 244 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ) 0,74 мин (метод С)

5 Пример V

Пример V.1

Гидрохлорид 6-{[(пиридин-3-ил)метил]амино}пиридин-3-карбоновой кислоты



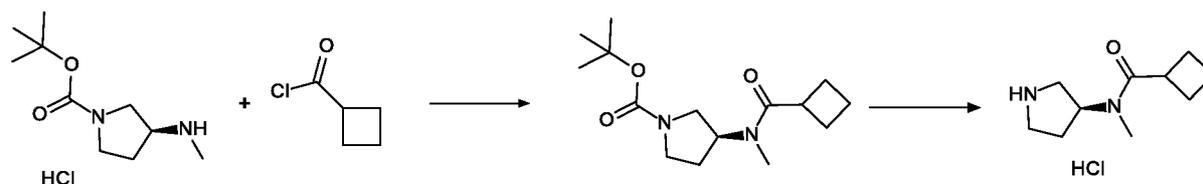
1,6 г (6,58 ммоль) Метил 6-{[(пиридин-3-ил)метил]амино}пиридин-3-
 карбоксилата (пр. IV.1) и 30,0 мл (180 ммоль) 6 н. хлористого водорода
 перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном
 давлении. Остаток совместно упаривали один раз с 30 мл толуола и один раз с 40
 мл ACN, затем добавляли 30 мл ACN. Твердое вещество фильтровали,
 промывали с помощью 30 мл ACN и высушивали при пониженном давлении при
 50°C в течение 3 ч, получая продукт.

$C_{12}H_{11}N_3O_2 \cdot HCl$ (M = 265,70)
 ЭРИ-МС: 230 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ) 0,15 мин (метод С)

20 Пример VI

Пример VI.1

N-Метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид гидрохлорид



Смесь 1,00 г (4,22 ммоль) *трет*-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-
 карбоксилат гидрохлорида (CAS № 1004538-30-0) и 2,94 мл (21,12 ммоль) ТЭА в

25 мл ДХМ охлаждали на ледяной бане и добавляли по каплям 0,53 мл (4,65 ммоль) циклобутанкарбонил хлорид (CAS № 5006-22-4) в течение 10 мин. Осадок фильтровали. Фильтрат разводили с помощью ДХМ, промывали с помощью водн. нас. раствора NH_4Cl , затем с помощью водн. нас. раствора NaHCO_3 и соляного раствора, высушивали с Na_2SO_4 и редуцировали в вакууме, получая ВОС-защищенный продукт.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 282,38 г/моль)

ЭРИ-МС: 227 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$

R_t (ВЭЖХ): 0,94 мин (метод С)

10

Вышеуказанный продукт растворяли с помощью 3 мл MeOH и добавляли 3 мл (12,00 ммоль) 4 н. хлористого водорода в 1,4-диоксане. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель удаляли в вакууме, получая продукт.

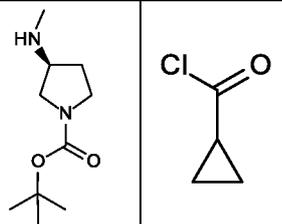
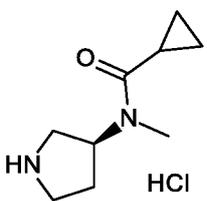
15 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (M = 218,72 г/моль)

ЭРИ-МС: 183 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (ВЭЖХ): 0,68 мин (метод С)

Следующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (пример VI.1), описанной выше:

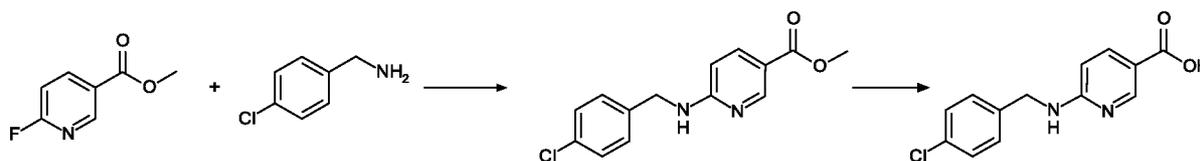
20

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R_t [мин] (метод)
VI.2			стадия 2: 1 ч	169 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,57 (С)

Пример VII

Пример VII.1

6-{{(4-Хлорфенил)метил}амино} пиридин-3-карбоновая кислота



- 5 Смесь 400 мг (2,58 ммоль) метилового эфира 6-фторникотиновой кислоты (CAS № 1427-06-1), 627 мкл (5,16 ммоль) 4-хлорбензиламина (CAS № 104-86-9) и 2,21 мл (10 ммоль) DIPEA в 3 мл ДМСО перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакции, смесь разводили с помощью MeOH (2 мл), фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ,
- 10 получая желательный продукт.

$C_{14}H_{13}ClN_2O_2$ (M = 276,72 г/моль)

ЭРИ-МС: 277 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,81 мин (метод С)

- 15 Вышеуказанный продукт разводили с помощью 4 мл раствора хлористого водорода (1:1 конц. HCl/H₂O) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, получая продукт.

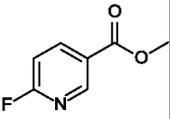
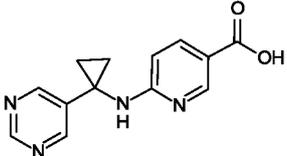
$C_{13}H_{11}ClN_2O_2$ (M = 262,69 г/моль)

ЭРИ-МС: 263 [M+H]⁺

- 20 R_t (ВЭЖХ): 0,73 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример VII.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R _t [мин] (метод)
VII.2			<p>стадия I: в течение ночи; 2 мл полу конц. HCl; 2,5 ч при 80°C</p>	258 [M+H] ⁺	0,28 (А)

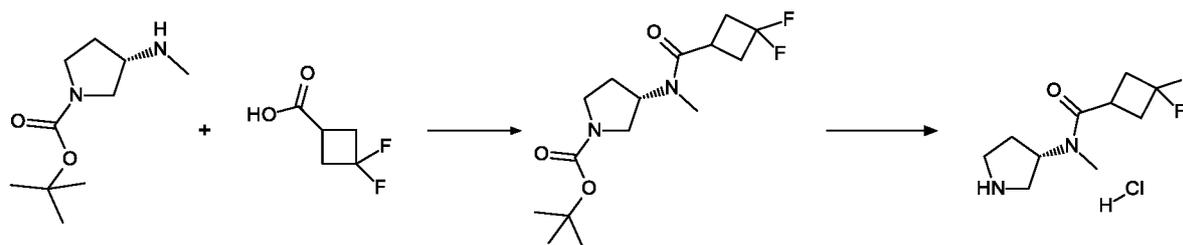
VII.3		XIX.1		стадия 1: 4 ч стадия 2: 2,5 ч	257 [M+H] ⁺	0,23 (A)
-------	---	-------	---	----------------------------------	---------------------------	-------------

Пример VIII

Пример VIII.1

3,3-Дифтор-N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклобутан-1-карбоксамид

5 гидрохлорид

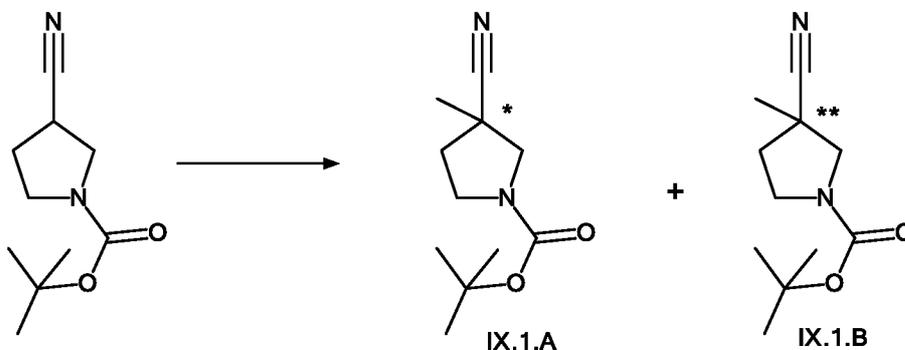


К смеси, содержащей 1,00 г (4,99 ммоль) *tert*-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (CAS № 147081-59-2), 0,75 г (5,24 ммоль) 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (CAS № 107496-54-8) и 1,72 мл (9,99 ммоль) DIPEA, растворенного в 10 мл ТГФ, добавляли 1,99 г (5,24 ммоль) NATU. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем ее редуцировали в вакууме и остаток захватывали с EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью лимонной кислоты (20%) и водн. нас. раствора NaHCO₃, высушивали с Na₂SO₄ и растворитель упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал обрабатывали с 50 мл хлористого водорода (1,25 М в EtOH) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь упаривали в вакууме и остаток совместно упаривали с изо-пропанолом, получая продукт.

C₁₀H₁₆F₂N₂O₂*HCl (M = 254,70 г/моль)

20 ЭРИ-МС: 219 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,45 мин (метод В)

Пример IX**Пример IX.1.A и Пример IX.1.B***трет*-Бутил (3R)-3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилат*трет*-Бутил (3S)-3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилат

5

К смеси 2,70 г (13,8 ммоль) *трет*-бутил 3-цианопирролидин-1-карбоксилата (CAS № 122684-34-8) и 40 мл ТГФ добавляли 15,1 мл (15,1 ммоль) LiHMDS при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин при -78°C, по каплям добавляли 1,28 мл (20,6 ммоль) йодметана. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78°C и 30 мин при КТ. Смесь вливали в 100 мл смеси нас. водн. раствора NH₄Cl и воды (1:1) и два раза экстрагировали с EtOAc. Органический слой промывали с помощью соляного раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель упаривали. Неочищенный продукт очищали путем хиральной СФХ (CHIRAL_ART ® Cellulose-SC_20x250 мм_5 мкм; scCO₂ / 2-пропанол+20 мМ NH₃ 95:5), получая оба энантиомера. Абсолютную стереохимию в хиральном центре энантиомерно чистых соединений не определяли.

10

15

Продукт IX.1.A (первое элюирование):

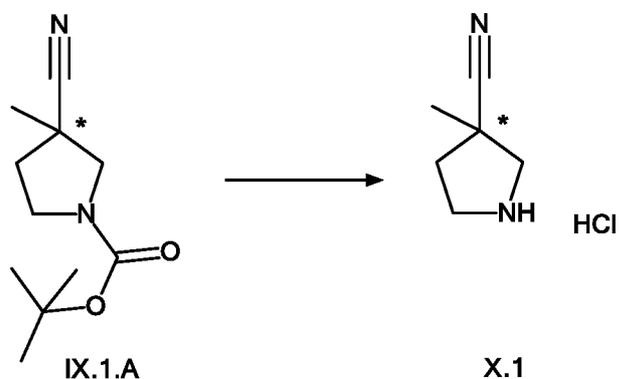
C₁₁H₁₈N₂O₂ (M = 210,27 г/моль)

Rt (ВЭЖХ): 2,58 мин (метод F)

20 Продукт IX.1.B (второе элюирование):

C₁₁H₁₈N₂O₂ (M = 210,27 г/моль)

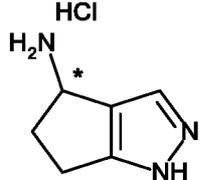
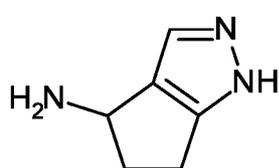
Rt (ВЭЖХ): 3,65 мин (метод F)

Пример X**Пример X.1****(3S или 3R)-3-Метилпирролидин-3-карбонитрил гидрохлорид**

- 5 К смеси 1,25 г (5,95 ммоль) или чистого энантиомера *трет*-бутил 3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (пример IX.1.A) в 10 мл 1,4-диоксана добавляли 2,97 мл (11,9 ммоль) HCl (4M в 1,4-диоксане) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью 1,4-диоксана и высушивали на открытом воздухе.
- 10 $C_6H_{10}N_2 \cdot HCl$ (M = 146,62 г/моль)
 ЭРИ-МС: 111 [M+H]⁺
 R_f (ТШХ): 0,3 (SiO₂, ДХМ/MeOH/NH₃ 9/1/0,1)

- 15 Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример X.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
X.2	XVIII.1		<u>обработка:</u> концентрирование в вакууме; использовали как таковое на следующей стадии	194 [M+H] ⁺	0,52 (С)

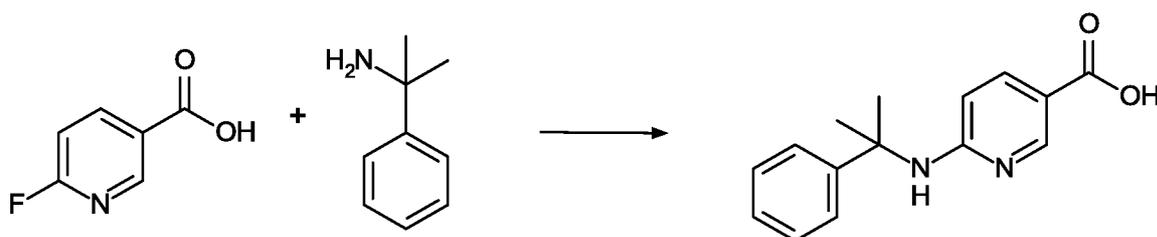
X.3	XXIX.1.A		изб. HCl (5 M в iPrOH); 2 ч; <u>обработка:</u> концентрирование в вакууме; использовали как таковое на следующей стадии		
X.4	XXVIII.1		изб. HCl; КТ; <u>обработка:</u> концентрирование в вакууме; использовали как таковое на следующей стадии	124 [M+H] ⁺	0,21 (С)

* Стереохимию в хиральном центре энантимерно чистого соединения не определяли.

Пример XI

5 Пример XI.1

6-[(2-Фенилпропан-2-ил)амино]пиридин-3-карбоновая кислота



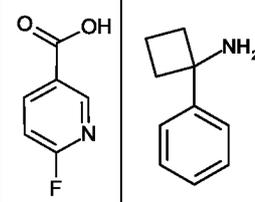
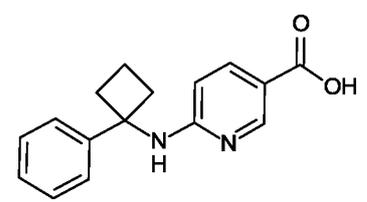
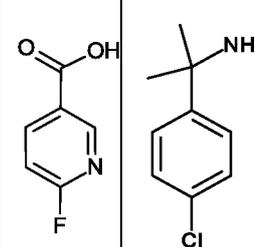
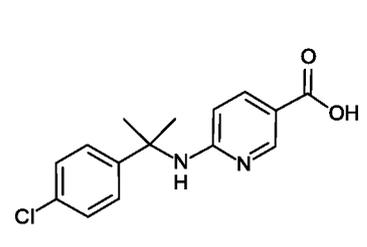
100 мг (0,71 ммоль) 6-Фторпиридин-3-карбоновой кислоты (CAS № 403-45-2) и 383 мг (2,83 ммоль) кумиламина (CAS № 585-32-0) разводили с помощью 2 мл NMP и перемешивали при 150°C в течение 12 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью водн. 4 н. хлористого водорода и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

C₁₅H₁₆N₂O₂ (M = 256,30 г/моль)

ЭРИ-МС: 257 [M+H]⁺

15 R_t (ВЭЖХ): 0,71 мин (метод А)

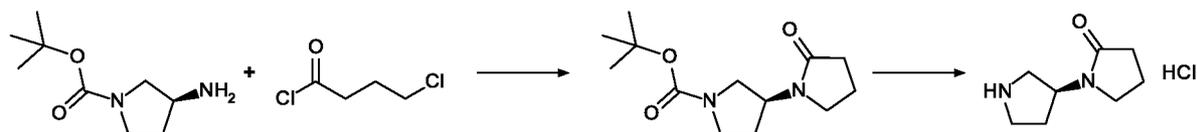
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример XI.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XI.2				269 [M+H] ⁺	0,74 (A)
XI.3			3,33 экв амина; <u>очистка: ВЭЖХ</u> ; фракции упаривали и осадок фильтровали, промывали водой и высушивали при 50°C	291 [M+H] ⁺	0,79 (A)

Пример XII

5 Пример XII.1

(3'S)-[1,3'-Бипирролидин]-2-он гидрохлорид



2,00 г (10,74 ммоль) *трет*-Бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (CAS № 147081-44-5) разводили с помощью 20 мл ДХМ и 4 мл гидроксида натрия (50% в воде) и охлаждали до 0°C. 1,09 мл (9,66 ммоль) 4-Хлорбутаноил хлорида (CAS № 4635-59-0) растворяли с помощью 10 мл ДХМ и по каплям добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. К смеси добавляли 3,48 г (5,37 ммоль) ТВАОН (40% в MeOH). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разводили водой и водн. слой экстрагировали три раза с помощью ДХМ. Объединенные органические фазы высушивали путем пропускания через РТК и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали путем колоночной хроматографии

(силикагель; циклогексан/EtOAc, от 15% до 100%), получая желательное промежуточное соединение.

$C_{13}H_{22}N_2O_3$ (M = 254,33 г/моль)

ЭРИ-МС: 255 [M+H]⁺

5 R_t (ВЭЖХ): 0,83 мин (метод С)

Вышеуказанное промежуточное соединение растворяли с помощью 2,5 мл 1,4-диоксана и добавляли 5,0 мл (20 ммоль) хлористого водорода (4 н. в 1,4-диоксане). Также добавляли некоторое количество MeOH для солюбилизации реакционной смеси, затем ее перемешивали при КТ в течение ночи и редуцировали насухо в вакууме, получая продукт.

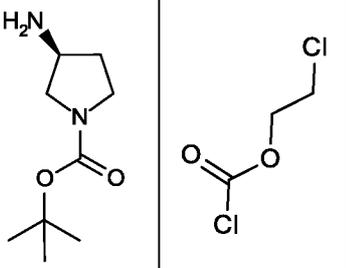
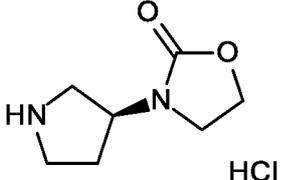
$C_8H_{14}N_2O \cdot HCl$ (M = 190,67 г/моль)

ЭРИ-МС: 155 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,27 мин (метод С)

15

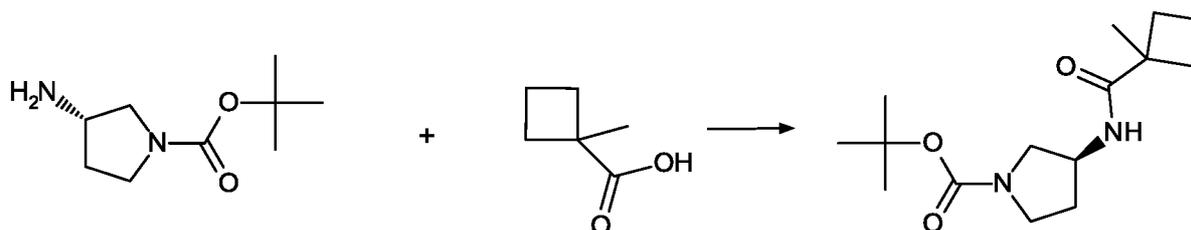
Следующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (пример XII.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R _t [мин] (метод)
XII.2				157 [M+H] ⁺	0,17 (С)

Пример XIII

20 Пример XIII.1

трет-Бутил (3S)-3-(1-метилциклобутанамидо)пирролидин-1-карбоксилат



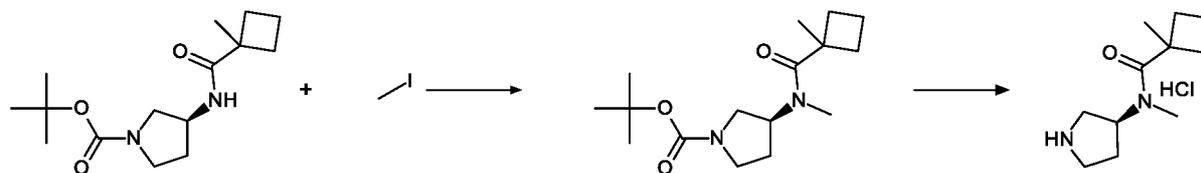
0,55 г (4,83 ммоль) 1-Метилциклобутан-1-карбоновой кислоты (CAS № 147081-44-5) разводили с помощью 7,5 мл ДМФА и добавляли 2,08 мл (12,08 ммоль) DIPEA и 1,94 г (6,04 ммоль) TBTU. После перемешивания при КТ в течение 30 мин, добавляли 0,75 г (4,03 ммоль) *трет*-Бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (CAS № 147081-44-5) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ночи. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc, промывали один раз с водн. раствором NaHCO₃, промывали один раз с водн. нас. раствором NH₄Cl и два раза с соляным раствором. Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и растворитель упаривали при пониженном давлении, получая продукт.

10 C₁₅H₂₆N₂O₃ (M = 282,38 г/моль)
 ЭРИ-МС: 183 [M+H-BOC]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (метод С)

Пример XIV

15 Пример XIV.1

N,1-Диметил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклобутан-1-карбоксамид гидрохлорид



1,37 г (4,85 ммоль) *трет*-Бутил (3S)-3-(1-метилциклобутанамидо)пирролидин-1-карбоксилата (пр. XIII.1) разводили с помощью 10 мл ТГФ и добавляли 0,44 мл 20 (7,03 ммоль) метилйодида. Смесь охлаждали до -10°C и перемешивали при -10°C недолго. После добавления 0,33 г (8,31 ммоль) гидрида натрия реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли водн. раствор NaHCO₃ и EtOAc и двухфазную смесь интенсивно перемешивали недолго и затем разделяли. Водную фазу два раза экстрагировали с EtOAc. Объединенные 25 органические фазы высушивали путем пропускания через РТК и упаривали. Неочищенный материал очищали путем ВЭЖХ, получая желательное промежуточное соединение.

C₁₆H₂₈N₂O₃ (M = 296,41 г/моль)
 ЭРИ-МС: 297 [M+H]⁺
 30 R_t (ВЭЖХ): 0,98 мин (метод А)

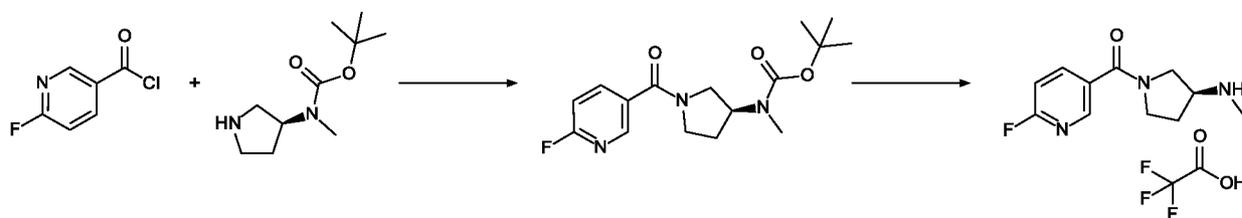
Вышеуказанное промежуточное соединение растворяли с помощью 4,00 мл MeOH и 4,00 мл (16 ммоль) хлористого водорода (4 н. в 1,4-диоксане) и перемешивали при КТ в течение выходных. Реакционную смесь редуцировали насухо в вакууме, получая продукт.

- 5 $C_{11}H_{20}N_2O \cdot HCl$ (M = 232,75 г/моль)
 ЭРИ-МС: 197 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,57 мин (метод А)

Пример XV

10 Пример XV.1

(3S)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)-N-метилпирролидин-3-амин
трифторуксусной кислоты

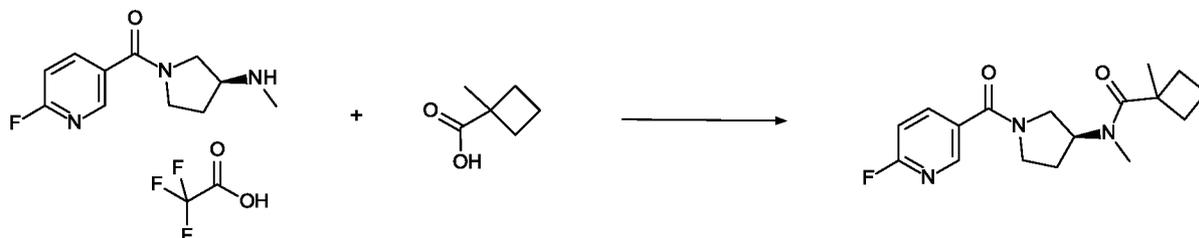


- 15 К охлажденной на льду смеси 2,84 г (14,17 ммоль) *tert*-бутил *N*-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]карбамата (CAS № 169750-01-0) и 9,86 мл (70,83 ммоль) ТЭА в 70 мл ДХМ по каплям добавляли 2,26 г (14,17 ммоль) 6-фторпиридин-3-карбонил хлорида (CAS № 65352-94-5). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Осадки фильтровали и фильтрат очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH, 1% - 10%), получая ВОС-защищенный продукт.
- 20

- $C_{16}H_{22}FN_3O_3$ (M = 323,36 г/моль)
 ЭРИ-МС: 324 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,89 мин (метод С)

- 25 Вышеуказанное промежуточное соединение растворяли с помощью 25 мл ДХМ, затем добавляли 5 мл ТФУ и ее перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая продукт.

- $C_{11}H_{14}FN_3O \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 337,27 г/моль)
 ЭРИ-МС: 224 [M+H]⁺
 30 R_t (ВЭЖХ): 0,61 мин (метод С)

Пример XVI**Пример XVI.1***N*-[(3*S*)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*,1-5 диметилциклобутан-1-карбоксамид

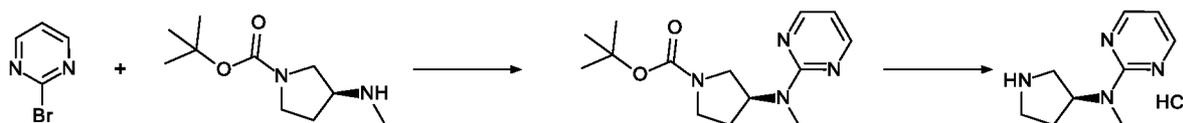
1,1 г (3,26 ммоль) (3*S*)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)-*N*-метилпирролидин-3-амина трифторуксусной кислоты (пр. XV.1), 0,45 г (3,91 ммоль) 1-метилциклобутан-1-карбоновой кислоты (CAS № 32936-76-8) и 2,79 мл (16,30 ммоль) DIPEA разводили с помощью 10 мл ДМФА и добавляли 1,86 г (4,89 ммоль) HATU. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем разводили ДХМ и промывали один раз нас. раствором NaHCO₃, промывали один раз нас. раствором NH₄Cl и соляного раствора. Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄ и редуцировали насухо в вакууме. Неочищенный материал очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH, 1% - 10%), получая продукт.

C₁₇H₂₂FN₃O₂ (M = 319.37 г/моль)

ЭРИ-МС: 320 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,80 мин (метод С)

20

Пример XVII**Пример XVII.1***N*-Метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]пиримидин-2-амин гидрохлорид

25 1,00 г (6,29 ммоль) 2-Бромпиримидина (CAS № 4595-60-2), 1,51 г (7,55 ммоль) *трет*-бутил (3*S*)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (CAS № 147081-59-2) и 3,81 мл (22,01 ммоль) DIPEA разводили с помощью 10 мл ДМФА и перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали

при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/МеОН, 0% - 4%), получая ВОС-защищенный продукт.

$C_{14}H_{22}N_4O_2$ (M = 278,35 г/моль)

ЭРИ-МС: 279 [M+H]⁺

5 R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод А)

Вышеуказанное промежуточное соединение растворяли с помощью 10 мл МеОН, 4 мл НСl (4 н. в 1,4-диоксане) добавляли и ее перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая

10

$C_9H_{14}FN_4 \cdot HCl$ (M = 214,70 г/моль)

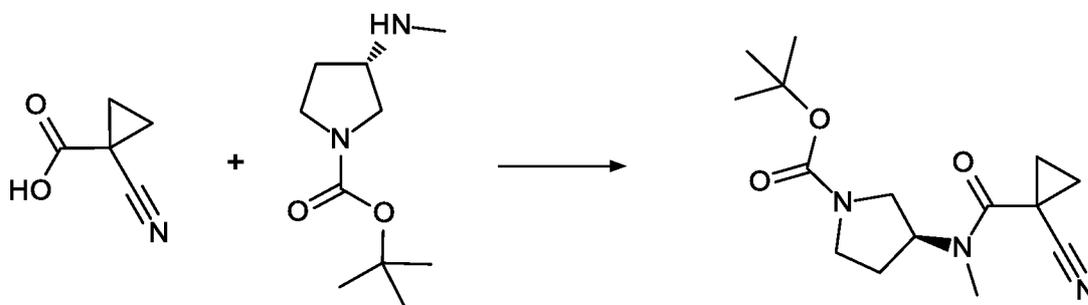
ЭРИ-МС: 179 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,15 мин (метод А)

15 Пример XVIII

Пример XVIII.1

трет-Бутил (3S)-3-(N-метил-1-цианоциклопропанамидо)пирролидин-1-карбоксилат



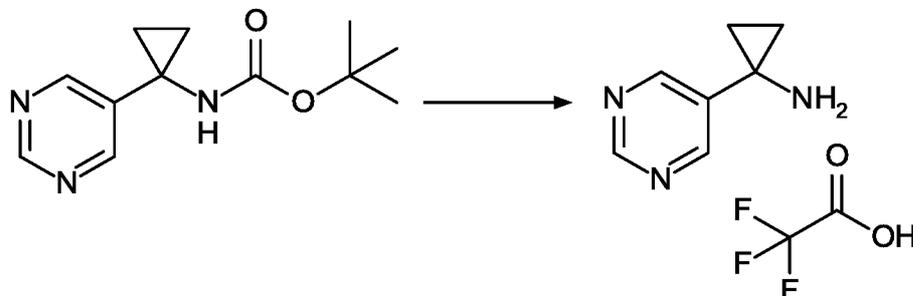
20 150 мг (1,35 ммоль) 1-Цианоциклопропан-1-карбоновой кислоты (CAS № 6914-79-0), 300 мг (1,5 ммоль) *трет*-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (CAS № 147081-59-2), 500 мг (1,56 ммоль) ТВТУ и 0,6 мл (3,47 ммоль) DIPEA разводили с помощью 4 мл ДМФА и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через микродисковый

25

$C_{15}H_{23}N_3O_3$ (M = 293,36 г/моль)

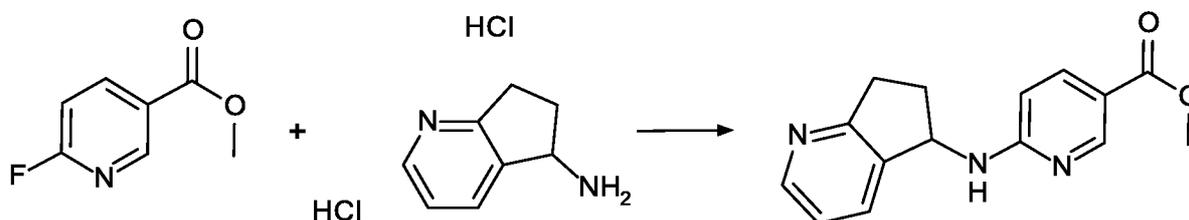
ЭРИ-МС: 294 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,90 мин (метод С)

Пример XIXПример XIX.11-(Пиримидин-5-ил)циклопропан-1-амин трифторацетат

5

1-(Пиримидин-5-ил)циклопропан-1-амин трифторацетат получали в соответствии с процедурой, описанной в WO 2016193844.

Пример XX10 Пример XX.1Метил 6-({5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-ил}амино)пиридин-3-карбоксилат

15

0,37 г (2,41 ммоль) Метил 6-фторпиридин-3-карбоксилата (CAS № 1427-06-1), 0,50 г (2,41 ммоль) 5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-амин дигидрохлорида (CAS № 1187930-17-1), 2,48 мл (14,49 ммоль) DIPEA и 5 мл ДМСО перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc и два раза промывали водн. раствором NaHCO₃. Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и редуцировали в вакууме, получая продукт.

20 C₁₅H₁₅N₃O₂ (M = 269,30 г/моль)ЭРИ-МС: 270 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0,54 мин (метод А)

Пример XXIПример XXI.1.A и Пример XXI.1.B

Метил 6-{{(5S)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-ил}амино} пиридин-3-карбоксилат

5 Метил 6-{{(5R)-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-ил}амино} пиридин-3-карбоксилат



10 0,65 г (2,41 ммоль) Метил 6-{{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-ил}амино)пиридин-3-карбоксилата (пр. XX.1) очищали путем хиральной СФХ (Lux® Amylose-22.1x250 мм_5 мкм; scCO₂/MeOH + 20 mM NH₃ 75:25), получая оба энантиомера. Абсолютную стереохимию в хиральном центре энантиомерно чистых соединений не определяли.

Продукт XXI.1.A (первое элюирование):

15 C₁₅H₁₅N₃O₂ (M = 269.30 г/моль)

Rt (ВЭЖХ): 2,32 мин (метод Н)

Продукт XXI.1.B (второе элюирование):

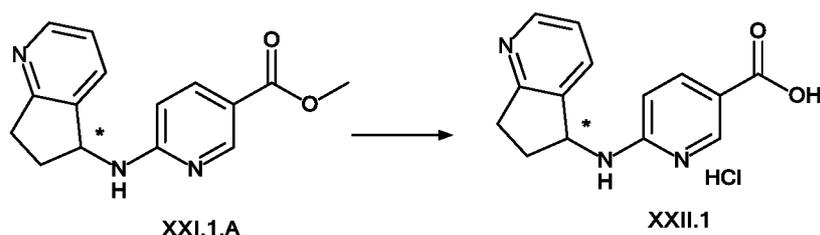
C₁₅H₁₅N₃O₂ (M = 269.30 г/моль)

Rt (ВЭЖХ): 3,31 мин (метод Н)

20

Пример XXIIПример XXII.1

Гидрохлорид 6-{{5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-5-ил}амино} пиридин-3-карбоновой кислоты



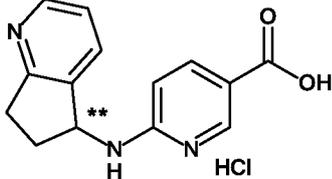
25

30,0 мг (0,11 ммоль) Метил 6-{{[5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-5-ил]амино}пиридин-3-карбоксилата (пр. XXI.1.А) в 1 мл 6 н. хлористого водорода перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, получая продукт.

- 5 $C_{14}H_{13}N_3O_2 \cdot HCl$ (M = 291,73 г/моль)
 ЭРИ-МС: 256 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,09 мин (метод А)

Следующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (пример XXII.1), описанной выше:

10

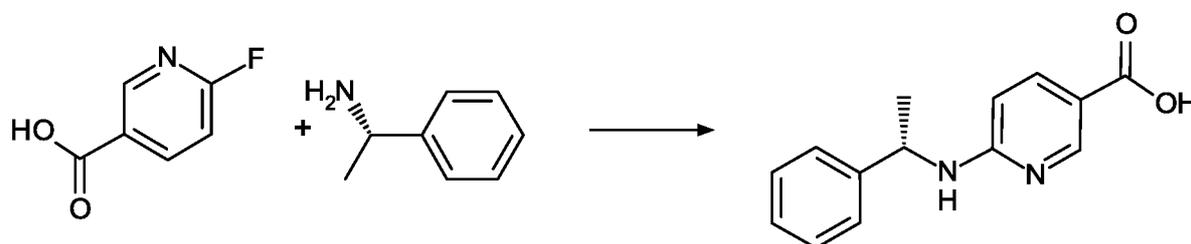
Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R _t [мин] (метод)
XXII.2	XXI.1.В		2 ч	256 [M+H] ⁺	0,09 (А)

* и **: Стереохимию в хиральном центре энантимерно чистого соединения не определяли.

Пример XXIII

15 Пример XXIII.1

6-{{[(1S)-1-Фенилэтил]амино}пиридин-3-карбоновая кислота

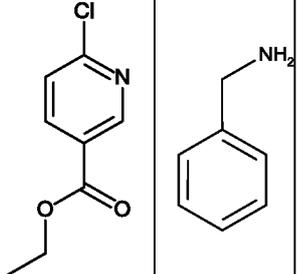
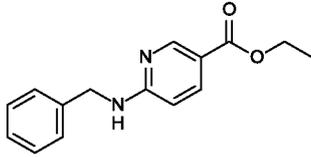


250 мг (1,77 ммоль) 6-Фторпиридин-3-карбоновой кислоты (CAS № 403-45-2), 429 мг (3,54 ммоль) (1S)-1-фенилэтан-1-амин (CAS № 2627-86-3) и 980 мг (7,09 ммоль) карбоната калия в 2 мл ДМСО перемешивали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

20

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (M = 242,27 г/моль)
 ЭРИ-МС: 243 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,71 мин (метод I)

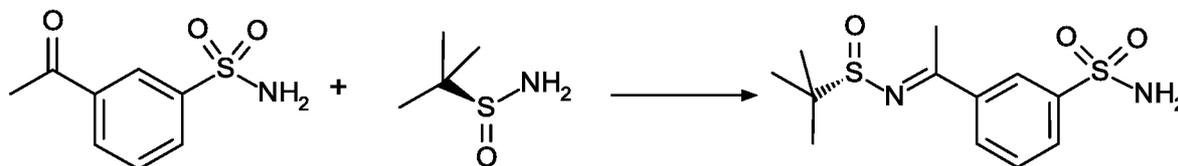
- 5 Следующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (пример XXIII.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XXIII.2			3 экв K ₂ CO ₃ ; 2 ч; под возд. микроволн; <u>обработка:</u> вливали в водн. Na ₂ CO ₃ раствор; осадок фильтровали	257 [M+H] ⁺	

Пример XXIV

Пример XXIV.1

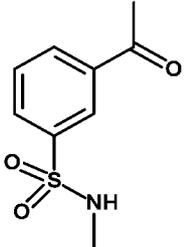
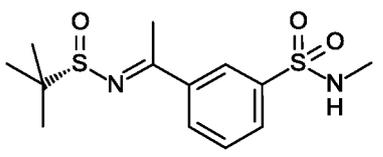
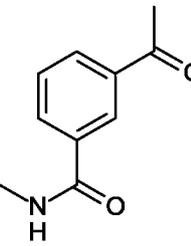
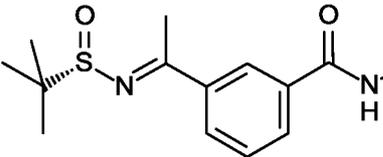
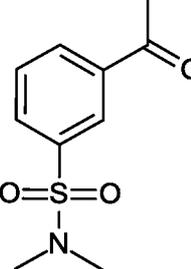
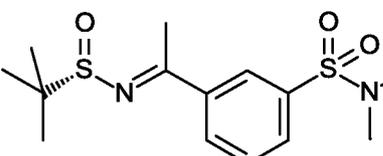
- 10 3-[(1E)-1-{[(S)-2-метилпропан-2-сульфинил]имино}этил]бензол-1-сульфонамид



- 15 0,20 г (1,00 ммоль) 3-Ацетилбензол-1-сульфонамида (CAS № 35203-88-4), 0,49 г (4,02 ммоль) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (CAS № 146374-27-8) и 1,95 мл (10,04 ммоль) изопропоксида титана (IV) в 2 мл ТГФ перемешивали при 80°С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и разводили 10 мл соляного раствора и 20 мл воды. Осадок фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали с помощью соляного раствора, высушивали с Na₂SO₄ и редуцировали насуху в вакууме, получая продукт.

- 20 $C_{12}H_{18}N_2O_3S_2$ (M = 302,42 г/моль)
 ЭРИ-МС: 303 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0,68 мин (метод С)

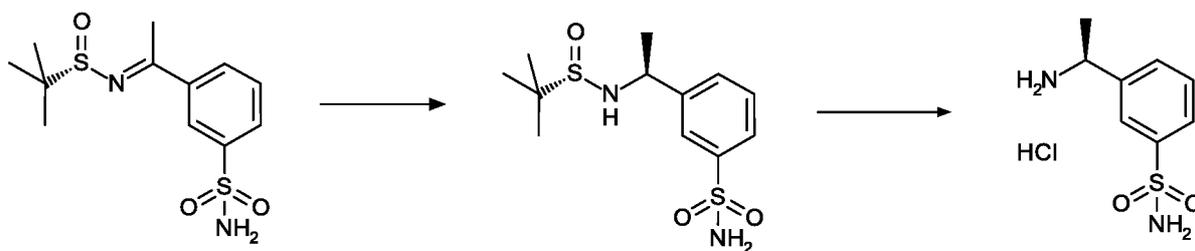
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример XXIV.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XXIV.2			5 экв Ti(iPrO) ₄ ; 30 мин; <u>обработка:</u> высушивание органической фазы с РТК	317 [M+H] ⁺	0,87 (A)
XXIV.3			2,0 экв сульфинамид; 2,5 экв Ti(iPrO) ₄ ; 30 мин; <u>обработка:</u> высушивание органической фазы с РТК	281 [M+H] ⁺	0,82 (A)
XXIV.4			2,5 экв сульфинамид; 3,0 экв Ti(iPrO) ₄ ; 30 мин	331 [M+H] ⁺	0,92 (A)

5 Пример XXV

Пример XXV.1

3-[(1S)-1-аминоэтил]бензол-1-сульфинамид гидрохлорид



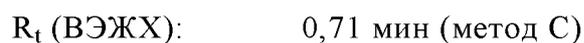
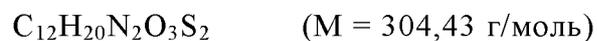
0,57 г

(0,94 ммоль)

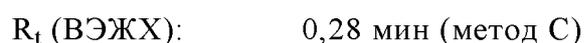
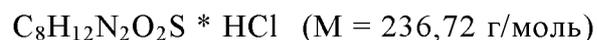
3-[(1E)-1-[(S)-2-Метилпропан-2-

10 сулфинил]имино}этил]бензол-1-сульфонамида (пр. XXIV.1) растворяли с

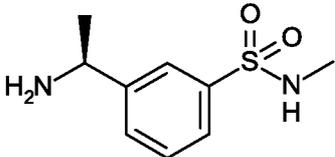
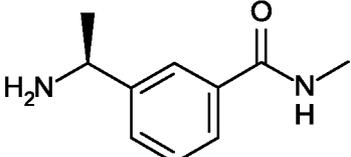
помощью 5 мл ТГФ, добавляли 0,1 мл воды и смесь охлаждали до -50°C . К охлажденной смеси добавляли 0,11 г (2,83 ммоль) борогидрида натрия. Реакционную смесь нагревали до КТ, разводили водн. нас. раствором хлорида аммония и органическую фазу отделяли, высушивали и упаривали, получая защищенный продукт.

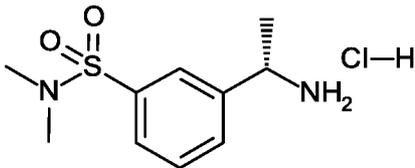


10 Вышеуказанное промежуточное соединение растворяли с помощью 10 мл ТГФ и охлаждали до 0°C . Реакционную смесь обрабатывали с 2,0 мл (8,00 ммоль) хлористого водорода (4 н. в 1,4-диоксане) и нагревали до КТ. Осадок фильтровали, получая продукт.



Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример XXV.1), описанной выше:

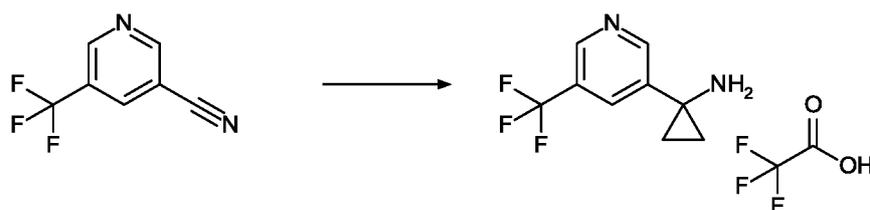
Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XXV.2	XXIV.2	 HCl	<u>стадия 1:</u> сухой лед - ацетон - баня <u>стадия 2:</u> 3,4 экв HCl	215 [M+H] ⁺	0,27 (A)
XXV.3	XXIV.3	 HCl	<u>стадия 1:</u> сухой лед - ацетон - баня; высушивание органической фазы с РТК <u>стадия 2:</u> изб. HCl; реакционную смесь концентрировали	179 [M+H] ⁺	0,60 (A)

			в вакууме		
XXV.4	XXIV.4		<u>стадия 1:</u> сухой лед - ацетон - баня <u>стадия 2:</u> упаривание	229 [M+H] ⁺	0,56 (A)

Пример XXVI

Пример XXVI.1

1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]циклопропан-1-амин трифторацетат



5

688 мг (4,00 ммоль) 5-(Трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (CAS № 951624-83-2) разводили с помощью 30 мл диэтилового эфира. При КТ, по каплям добавляли 1,37 мл (4,67 ммоль) $Ti(iPrO)_4$. К реакционной смеси добавляли 2,95 мл (8,84 ммоль) этилмагнийбромида (3 М в диэтиловом эфире) и температуру удерживали в диапазоне от 15°C до 20°C. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин и затем обрабатывали с 1,26 мл (9,97 ммоль) боротрифторид диэтилэфирата при температурном контроле (18°C – 22°C). Реакционную смесь перемешивали при КТ, охлаждали и добавляли 20 мл 2 н. гидроксида натрия. Ее перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали диэтиловым эфиром. Органическую фазу отделяли и водную фазу два раза экстрагировали с диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы упаривали. Остаток захватывали с АСН/вода и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

15 $C_9H_9N_2F_3 \cdot C_2H_1O_2F_3$ (M = 316,20 г/моль)

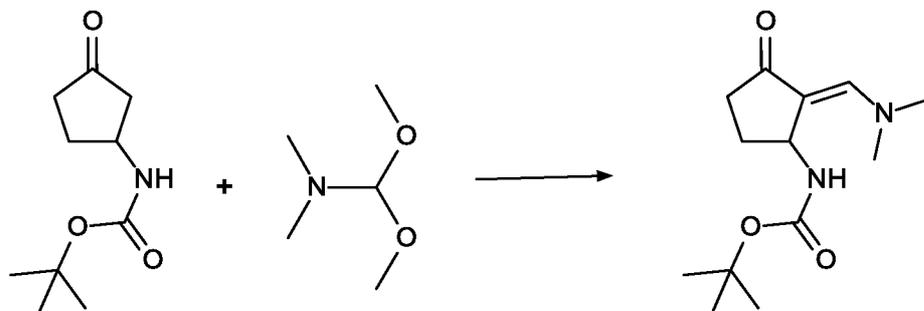
20 ЭРИ-МС: 203 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,49 мин (метод J)

Пример XXVII

Пример XXVII.1

5 *трет*-Бутил *N*-[(2E)-2-[(диметиламино)метилен]-3-оксоциклопентил]карбамат



Смесь 2,00 г *трет*-бутил *N*-(3-оксоциклопентил)карбамата (CAS № 847416-99-3) в 20 мл *N,N*-диметилформамид диметилацеталя перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток
10 очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc, от 15% до 50%), получая желательный продукт.

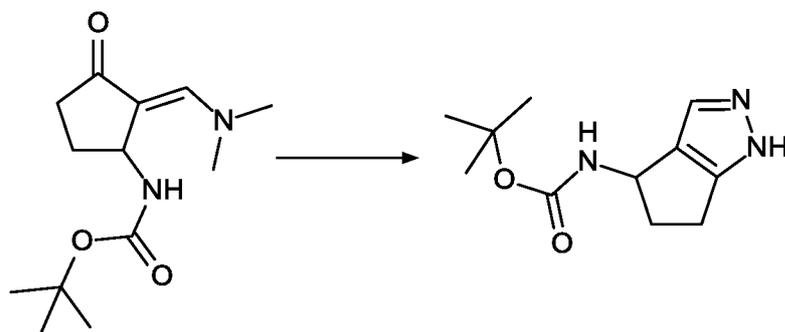
C₁₃H₂₂N₂O₃ (M = 254,33 г/моль)

R_f (ТШХ): 0,50 (силикагель; ДХМ/MeOH (10:1))

15 Пример XXVIII

Пример XXVIII.1

трет-Бутил *N*-{1H,4H,5H,6H-циклопента[с]пирозол-4-ил}карбамат



К перемешиваемому раствору 1,00 г (3,93 ммоль) *трет*-бутил *N*-[(2E)-2-
20 [(диметиламино)метилен]-3-оксоциклопентил]карбамата (пр. XXVII.1) в 12,5 мл MeOH добавляли 0,30 г (9,36 ммоль) гидрата гидразина. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции, смесь

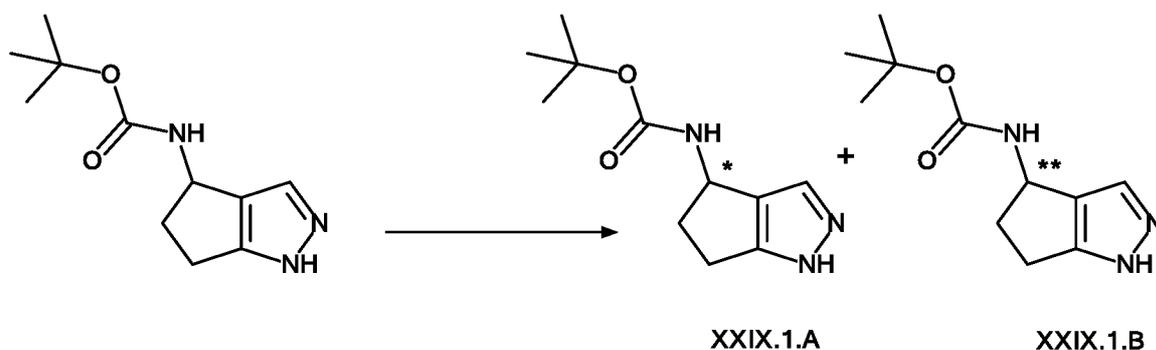
упаривали и высушивали, затем разводили водой и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc, 20% - 30%), получая продукт.

- 5 C₁₁H₁₇N₃O₂ (M = 223,27 г/моль)
R_f (ТШХ): 0,30 (силикагель; ДХМ/MeOH (10:1))

Пример XXIX

Пример XXIX.1.A и Пример XXIX.1.B

- 10 *трет*-Бутил *N*-[(4S)-1H,4H,5H,6H-циклопента[с]пиразол-4-ил]карбамат
трет-Бутил *N*-[(4R)-1H,4H,5H,6H-циклопента[с]пиразол-4-ил]карбамат



- 15 1,50 г (0,01 моль) *трет*-Бутил *N*-{1H,4H,5H,6H-циклопента[с]пиразол-4-ил}карбамата (пр. XXVIII.1) очищали путем хиральной СФХ (Lux ® Cellulose-4_21,2 x 250 мм_5 мкм; scCO₂ / MeOH + 20 mM NH₃ 85:15), получая оба энантиомера. Абсолютную стереохимию в хиральном центре энантиомерно чистых соединений не определяли.

Продукт XXIX.1.A (первое элюирование):

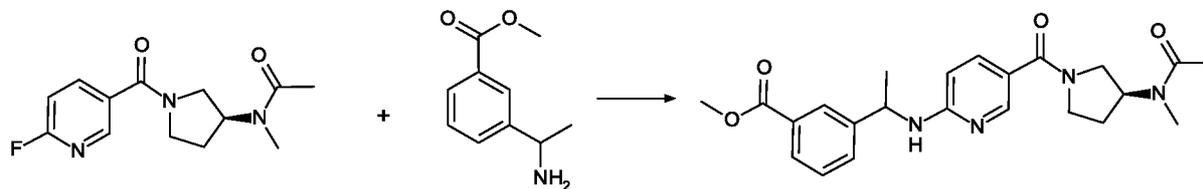
- 20 C₁₁H₁₇N₃O₂ (M = 223.27 г/моль)
R_t (ВЭЖХ): 2.37 мин (метод К)

Продукт XXIX.1.B (второе элюирование):

- C₁₁H₁₇N₃O₂ (M = 223.27 г/моль)
R_t (ВЭЖХ): 3,07 мин (метод К)

Пример XXXПример XXX.1

Метил 3-[1-({5-[(3S)-3-(N-метилацетидамо)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-ил}амино)этил]бензоат



5

Смесь 100 мг (0,38 ммоль) *N*-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетида (пр. I.1), 100 мг (0,56 ммоль) метил 3-(1-аминоэтил)бензоата (CAS № 153994-69-5) и 0,39 мл (2,26 ммоль) DIPEA в 1,5 мл ДМСО перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь очищали

10

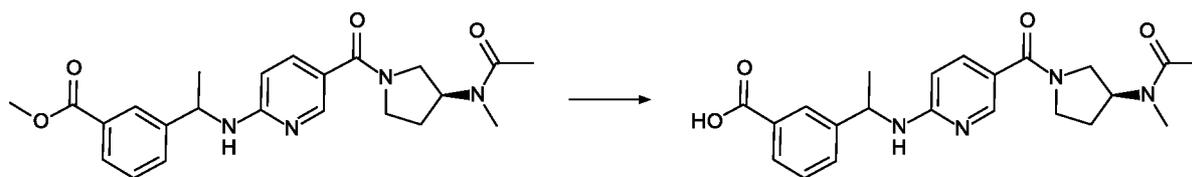
$C_{23}H_{28}N_4O_4$ (M = 424,49 г/моль)

ЭРИ-МС: 425 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0,84 мин (метод С)

15 **Пример XXXI**Пример XXXI.1

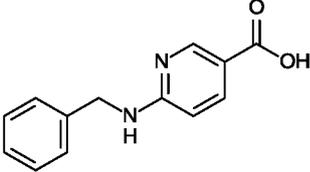
3-[1-({5-[(3S)-3-(N-Метилацетидамо)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-ил}амино)этил]бензойная кислота



20 Смесь 42,0 мг (0,10 ммоль) метил 3-[1-({5-[(3S)-3-(N-метилацетидамо)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-ил}амино)этил]бензоата (пр. XXX.1) и 0,15 мл (0,30 ммоль) гидроксида лития (2 N в воде) в 1 мл ТГФ перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая продукт.

25 $C_{22}H_{26}N_4O_4$ (M = 410,47 г/моль)

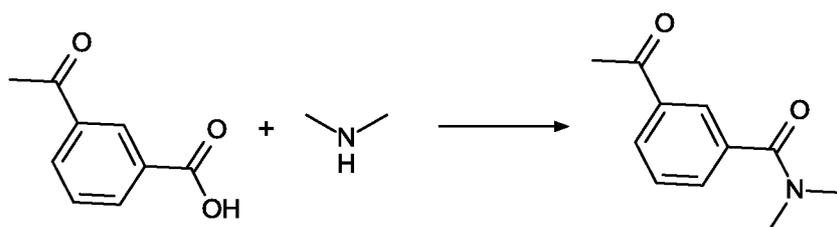
Следующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (пример XXXI.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XXXI.2	XXIII.2		1,7 н. водн. LiOH; 60°C; 1 ч; обработка: вливали в воду, подкисляли с помощью HCl и продукт фильтровали	229 [M+H] ⁺	

Пример XXXII

5 Пример XXXII.1

3-Ацетил-N,N-диметилбензамид



1,34 мл (2,68 ммоль) раствора диметиламина (2 н. в ТГФ) и 0,40 г (2,44 ммоль) 3-ацетилбензойной кислоты (CAS № 586-42-5) разводили с помощью ДМФА (3,0 мл), затем добавляли 1,46 мл (8,53 ммоль) DIPEA и смесь перемешивали при КТ в течение двух минут. К реакционной смеси добавляли 1,39 г (3,66 ммоль) NATU и ее перемешивали при КТ в течение 2 ч. К смеси добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ и водную фазу два раза экстрагировали с ДХМ. Органические фазы объединяли, высушивали путем пропускания через РТК и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли с помощью минимального количества MeOH, фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

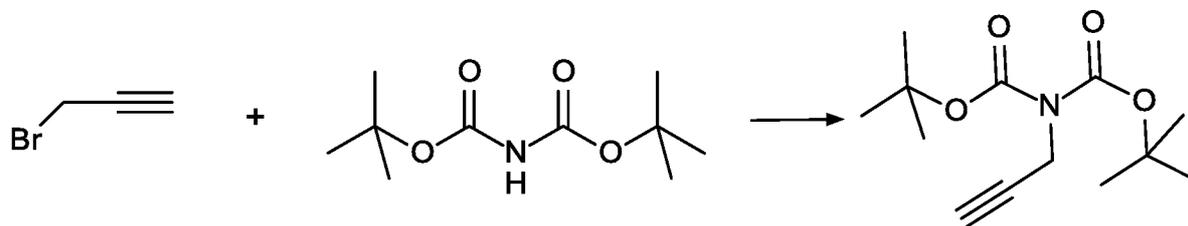
C₁₁H₁₃NO₂ (M = 191,23 г/моль)

ЭРИ-МС: 192 [M+H]⁺

20 R_t (ВЭЖХ): 0,67 мин (метод С)

Пример XXXIII**Пример XXXIII.1**

трет-Бутил *N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)]-*N*-(проп-2-ин-1-ил)карбамат



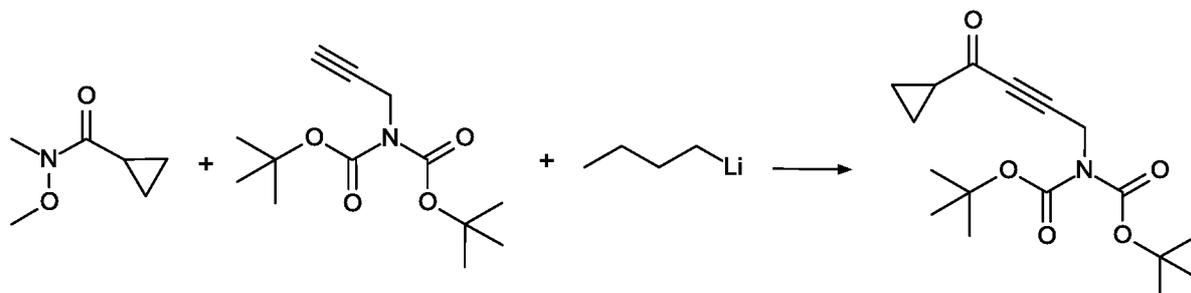
- 5 25,0 г (113 ммоль) *трет*-Бутил *N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)]карбамата (CAS № 51779-32-9) разводили с помощью 100 мл ДМФА и обрабатывали с помощью 35,0 г (253 ммоль) K_2CO_3 . Смесь охлаждали до $0^\circ C$ и по каплям добавляли 14,0 мл (130 ммоль) 3-бромпроп-1-ина (80% в толуоле; CAS № 106-96-7). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и добавляли некоторое
- 10 дополнительное количество 3-бромпроп-1-ина для завершения реакции. После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь разводили с помощью ДХМ и органическую фазу промывали один раз нас. водн. раствором $NaHCO_3$ и промывали один раз с соляного раствора. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем СЭЖХ (SiO_2 ; ДХМ/MeOH
- 15 99:1), получая продукт.

$C_{13}H_{21}NO_4$ (M = 255,31 г/моль)

R_f (ТШХ): 0,82 (SiO_2 , ДХМ/MeOH 95:05)

Пример XXXIV**Пример XXXIV.1**

трет-Бутил *N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)]-*N*-(4-циклопропил-4-оксобут-2-ин-1-ил)карбамат



- 25 В атмосфере инертного аргона, 15,2 г (59,5 ммоль) *трет*-Бутил *N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)]-*N*-(проп-2-ин-1-ил)карбамата (пр. XXXIII.1) разводили с

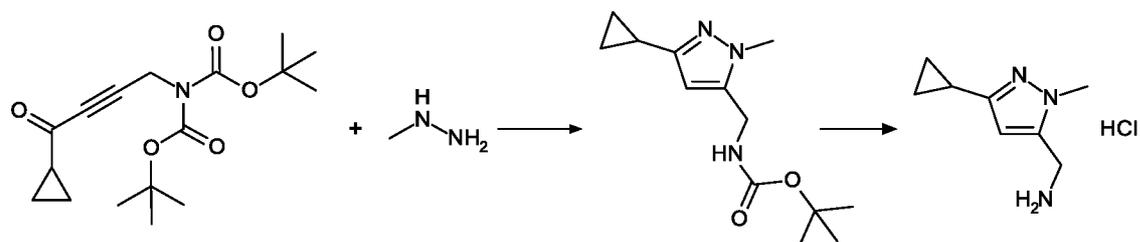
помощью ТГФ (200 мл) и охлаждали до -78°C . К этому раствору по каплям добавляли 45,0 мл (70,0 ммоль) *n*-бутиллития (1,60 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем этот раствор медленно переносили в предварительно охлажденный (-78°C) раствор, содержащий 7,00 г (50,0 ммоль) *N*-метокси-*N*-метилциклопропанкарбоксамид (CAS № 147356-78-3) в ТГФ (50 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После этого раствор подкисляли с помощью 2 н. хлористого водорода при 0°C и разводили EtOAc. Органическую фазу отделяли, промывали один раз с соляного раствора, высушивали с Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт.



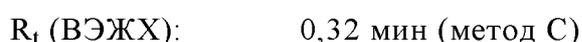
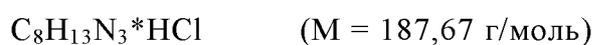
Пример XXXV

Пример XXXV.1

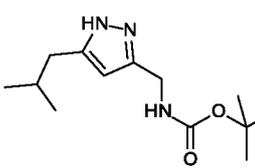
15 1-(3-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)метанами́н гидрохлорид



21,0 г (52,0 ммоль) *трет*-Бутил *N*-[(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-(4-циклопропил-4-оксобут-2-ин-1-ил)карбамата (пр. XXXIV.1) и 2,87 г (62,3 ммоль) метилгидразина разводили с помощью 100 мл EtOH и перемешивали под воздействием микроволн при 130°C в течение 12 мин. Растворитель упаривали в вакууме и остаток очищали путем СЭЖХ (силикагель, элюент: ДХМ/MeOH). ВОС-защищенный продукт разводили с помощью EtOH (20 мл) и обрабатывали с помощью 155 мл (155 ммоль) 1 н. раствора хлористого водорода в диэтиловом эфире. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме, получая продукт.



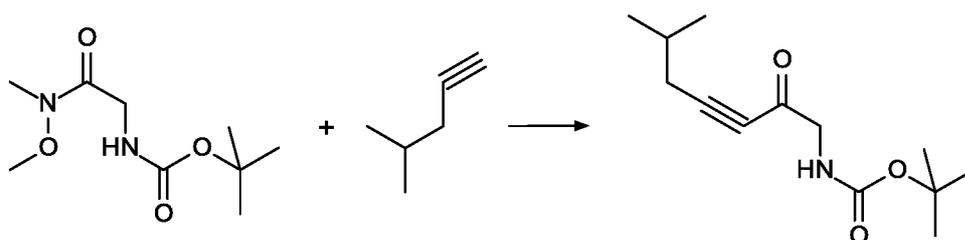
Следующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (пример XXXV.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XXXV.2	XXXXI.1	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ H_2O		2 экв гидразина; 70°C в течение ночи при атмосферных условиях; <u>очистка</u> : ВЭЖХ	254 [M+H] ⁺	

Пример XXXXI

5 Пример XXXXI.1

трет-Бутил N-(6-метил-2-оксогепт-3-ин-1-ил)карбамат



1,50 г (6,74 ммоль) *трет-бутил* N-{{метокси(метил)карбамоил}-метил}карбамата (CAS № 121505-93-9) в 50 мл ТГФ охлаждали до -70°C и по
 10 каплям добавляли 2,00 мл (6,00 ммоль) раствора хлорметилмагния (3,0 М в ТГФ). Эту суспензию перемешивали при -70°C в течение 90 мин. В отдельной колбе готовили 0,79 мл (6,74 ммоль) 4-метилпент-1-ина (CAS № 7154-75-8) в ТГФ (50 мл) и охлаждали до -70°C перед медленным добавлением 7,60 мл (12,16 ммоль) раствора *n*-бутиллития (1,60 М в *n*-гексане). Этот прозрачный
 15 раствор перемешивали при -70°C в течение 90 мин, затем его медленно переносили в предыдущую смесь при -70°C. Белую суспензию дополнительно перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, после этого нагревали до КТ. Полученный прозрачный раствор снова охлаждали на ледяной бане, обрабатывали с помощью 17 мл 1 н. хлористого водорода и позволяли медленно
 20 нагреться до КТ. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные

органические слои высушивали с Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (M = 239,31 г/моль)

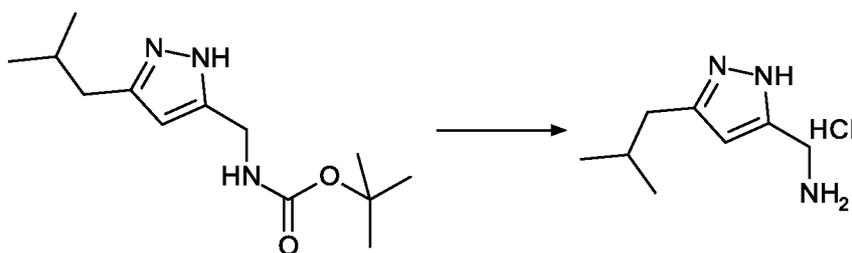
Rf (SiO_2 ; ДХМ/MeOH 95:05) 0,82

5

Пример XXXXII

Пример XXXXII.1

1-[3-(2-Метилпропил)-1H-пиразол-5-ил]метанамин гидрохлорид



10 0,55 г (2,17 ммоль) *tert*-Бутил *N*-{[3-(2-метилпропил)-1H-пиразол-5-ил]метил}карбамата (пр. XXXV.2) суспендировали в 10 мл воды, охлаждали на ледяной бане и обрабатывали с помощью 5 мл конц. хлористого водорода. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения реакции, раствор замораживали и лиофилизировали, получая данный продукт.

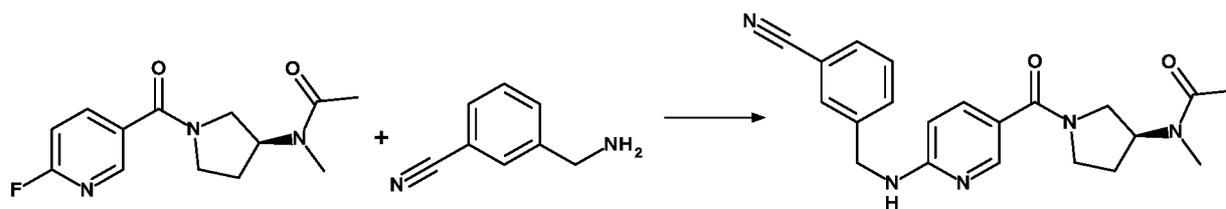
15 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (M = 189,69 г/моль)
ЭРИ-МС: 154 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Получение конечных соединений

20 Пример 1

Пример 1.1 (общий путь)

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



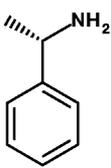
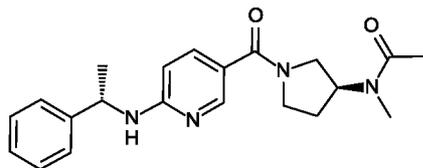
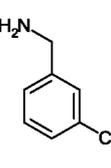
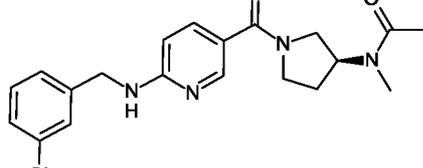
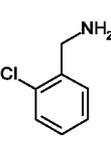
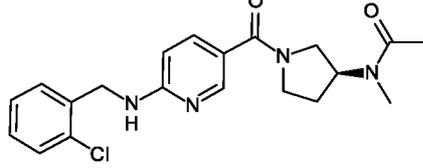
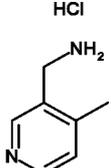
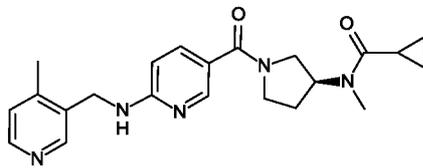
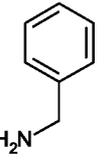
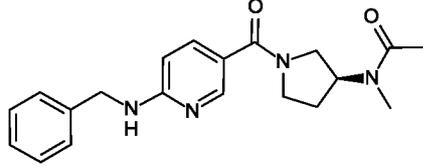
25 Смесь 100 мг (0,19 ммоль) *N*-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамида (пр. I.1), 50 мг (0,38 ммоль) 3-аминометилбензонитрила

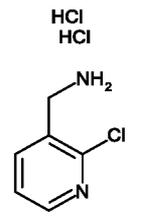
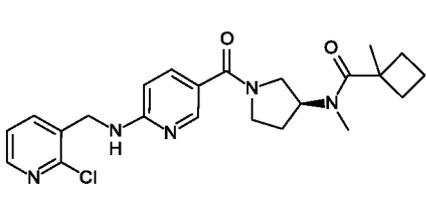
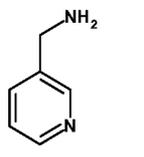
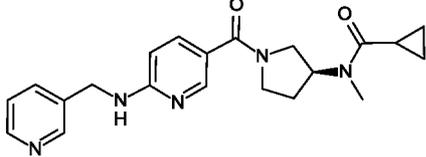
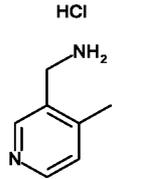
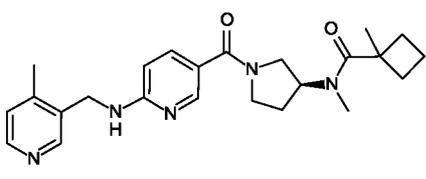
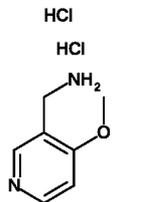
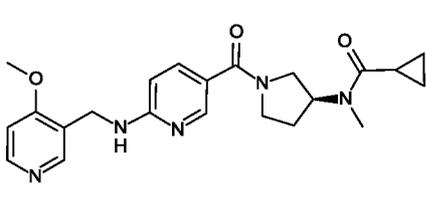
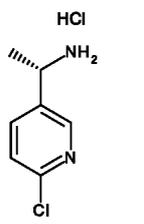
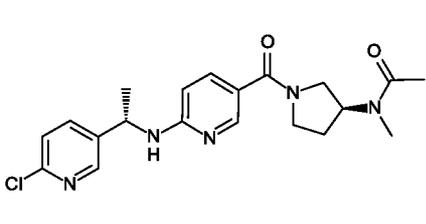
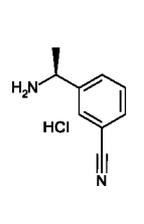
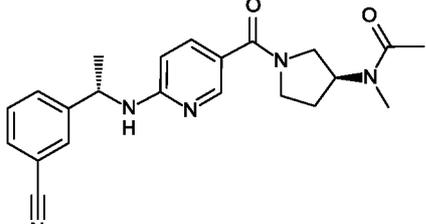
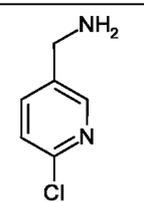
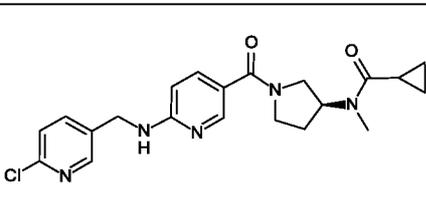
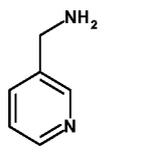
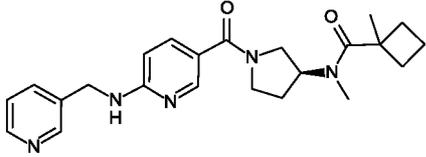
(CAS № 10406-24-3) и 0,16 мл (0,95 ммоль) DIPEA в 1 мл ДМСО перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили с помощью MeOH, фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем препаративной ВЭЖХ, получая продукт

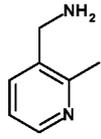
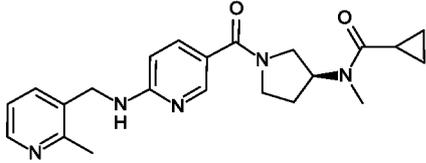
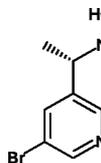
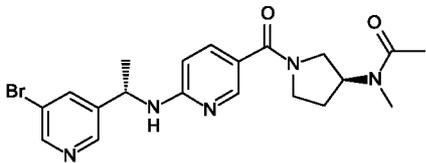
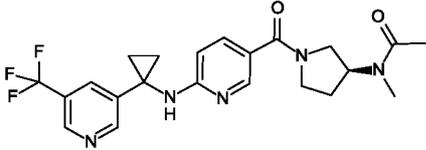
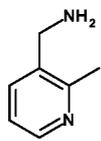
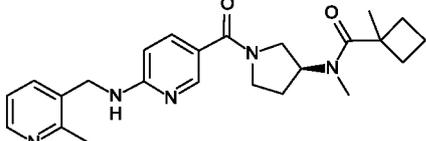
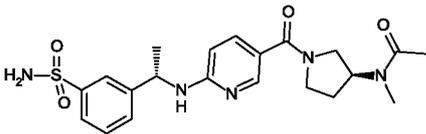
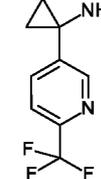
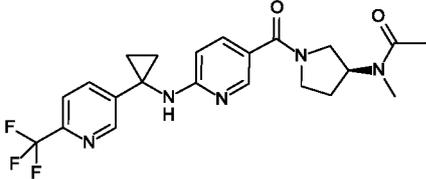
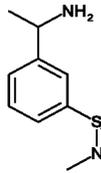
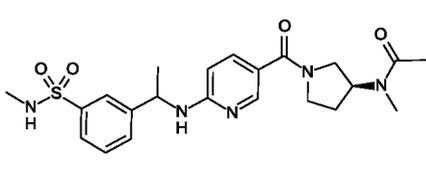
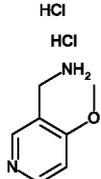
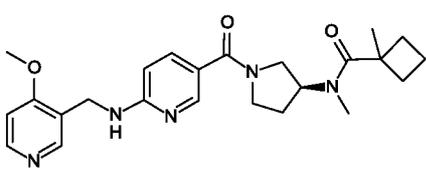
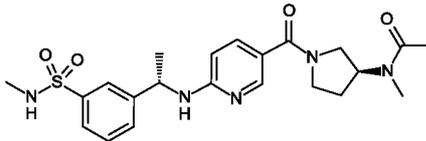
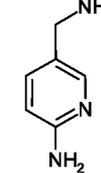
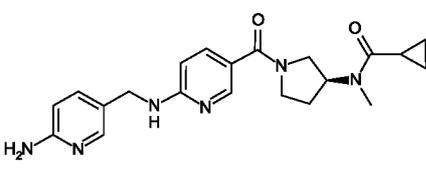
- 5 $C_{21}H_{23}N_5O_2$ (M = 377,44)
 ЭРИ-МС: 378 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ) 0,77 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (Пример 1.1), описанной выше:

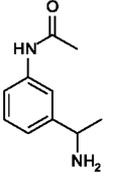
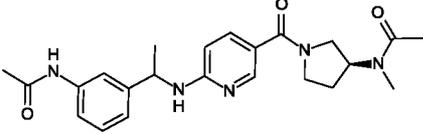
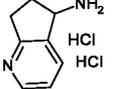
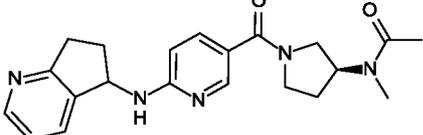
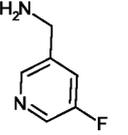
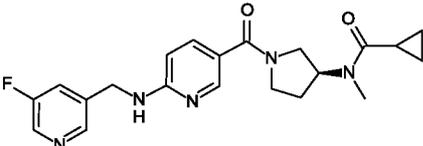
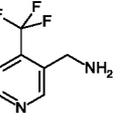
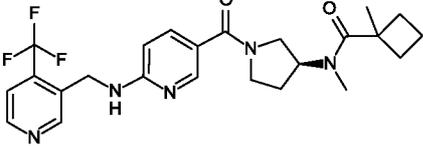
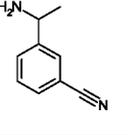
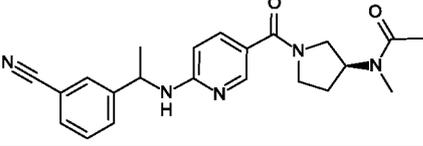
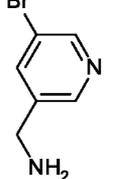
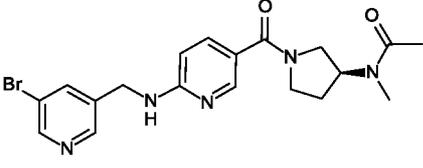
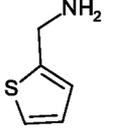
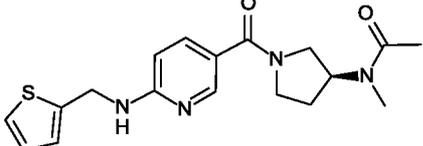
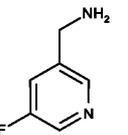
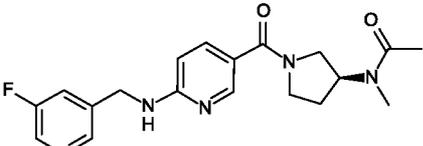
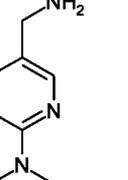
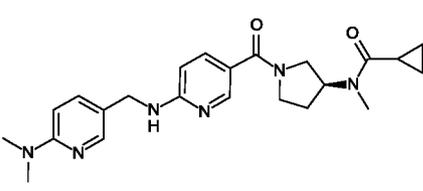
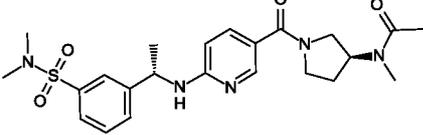
10

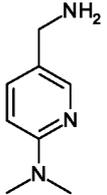
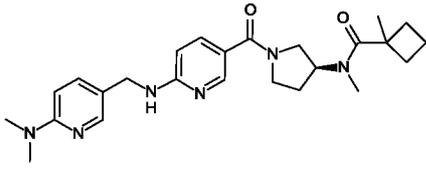
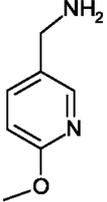
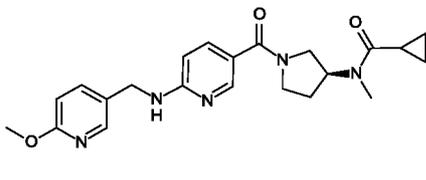
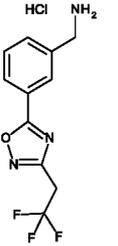
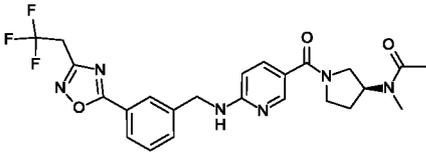
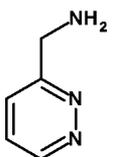
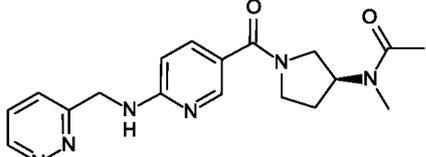
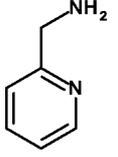
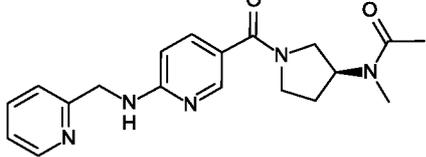
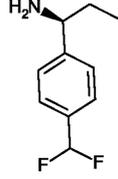
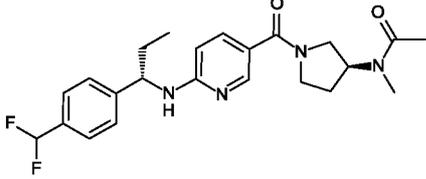
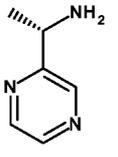
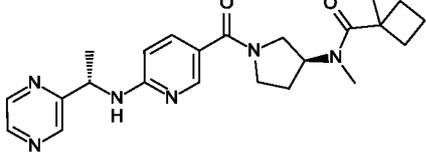
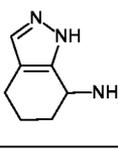
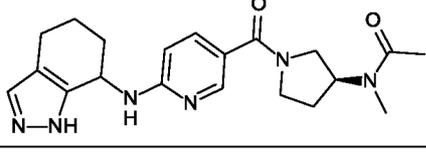
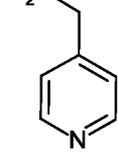
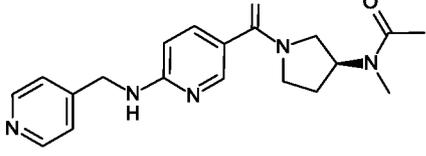
Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
1.2	I.1 			367 [M+H] ⁺	0,73 (А)
1.3	I.1 		4 экв амина; 3,5 DIPEA	387 [M+H] ⁺	0,76 (В)
1.4	I.1 		4 экв амина; 3,5 DIPEA	387 [M+H] ⁺	0,75 (В)
1.5	III.1 			394 [M+H] ⁺	0,77 (С)
1.6	I.1 		130°C; 15 ч	353 [M+H] ⁺	0,80 (С)

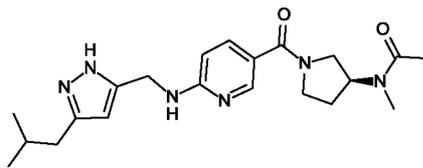
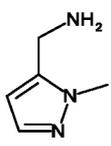
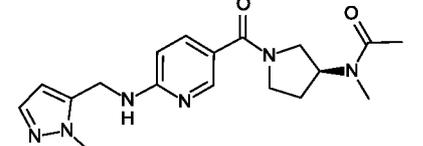
1.7	XVI.1				442 [M+H] ⁺	0,86 (C)
1.8	III.1				380 [M+H] ⁺	0,56 (A)
1.9	XVI.1				422 [M+H] ⁺	0,83 (C)
1.10	III.1				410 [M+H] ⁺	0,76 (C)
1.11	I.1			2 д	402 [M+H] ⁺	0,79 (C)
1.12	I.1			2 д	392 [M+H] ⁺	0,80 (C)
1.13	III.1			1,3 экв амин	414 [M+H] ⁺	0,81 (C)
1.14	XVI.1			2 ч	408 [M+H] ⁺	0,64 (A)

1.15	III.1				394 [M+H] ⁺	0,75 (C)
1.16	I.1				394 [M+H] ⁺	0,75 (C)
1.17	I.1	XXVI.1		120°C в течение ночи и 140°C в течение ночи	448 [M+H] ⁺	0,71 (A)
1.18	XVI.1				422 [M+H] ⁺	0,82 (C)
1.19	I.1	XXV.1		1,5 экв амина; 3,0 экв DIPEA; 100°C, 2 д	446 [M+H] ⁺	0,60 (C)
1.20	I.1			120°C в течение ночи и 140°C в течение ночи	448 [M+H] ⁺	0,72 (A)
1.21	I.1			1,5 экв амина; 6,0 экв DIPEA	460 [M+H] ⁺	0,74 (C)
1.22	XVI.1				438 [M+H] ⁺	0,83 (C)
1.23	I.1	XXV.2		120°C; 2 д	460 [M+H] ⁺	0,65 (A)
1.24	III.1				395 [M+H] ⁺	0,72 (C)

1.25	I.1	XXV.3			424 [M+H] ⁺	0,73 (C)
1.26	XVI.1	X.3			423 [M+H] ⁺	0,78 (C)
1.27	I.1			1,3 экв амина; 6,0 экв DIPEA	446 [M+H] ⁺	0,66 (C)
1.28	XVI.1			1,3 экв амина; 5,0 экв DIPEA	442 [M+H] ⁺	0,87 (C)
1.29	I.1			1,48 экв амина; 6,0 экв DIPEA	425 [M+H] ⁺	0,84 (C)
1.30	XVI.1				423 [M+H] ⁺	0,81 (C)
1.31	XVI.1				423 [M+H] ⁺	0,64 (A)
1.33	III.1				448 [M+H] ⁺	0,85 (C)
1.34	I.1				369 [M+H] ⁺	0,65 (C)
1.35	I.1	X.4		1,5 экв амина; 6,0 экв DIPEA; 100°C; 4 д	369 [M+H] ⁺	0,65 (C)

1.36	I.1			1,5 экв амина; 6,0 экв DIPEA	424 [M+H] ⁺	0,74 (C)
1.37	I.1			1,5 экв амина; 6,0 экв DIPEA; 100°C; 3 д	380 [M+H] ⁺	0,71 (C)
1.38	III.1				398 [M+H] ⁺	0,76 (C)
1.39	XVI.1				476 [M+H] ⁺	0,91 (C)
1.40	I.1				392 [M+H] ⁺	0,79 (C)
1.41	I.1				432 [M+H] ⁺	0,76 (C)
1.42	I.1			1,5 экв амина; 6,0 экв DIPEA; 100°C; в течение ночи	359 [M+H] ⁺	0,77 (C)
1.43	I.1				372 [M+H] ⁺	0,71 (C)
1.44	III.1				423 [M+H] ⁺	0,82 (C)
1.45	I.1	XXV.4			474 [M+H] ⁺	0,81 (C)

1.46	XVI.1				451 [M+H] ⁺	0,65 (A)
1.47	III.1				410 [M+H] ⁺	0,80 (C)
1.48	I.1			2,25 экв амина; 6,0 экв DIPEA; 100°C; 4 д	503 [M+H] ⁺	0,90 (C)
1.49	I.1			6 экв амина; 120°C; в течение ночи; 100°C; 5 д	355 [M+H] ⁺	0,62 (C)
1.56	I.1			6 ч	354 [M+H] ⁺	0,67 (C)
1.62	I.1				431 [M+H] ⁺	0,91 (C)
1.76	XVI.1			4,5 экв DIPEA	423 [M+H] ⁺	0,82 (C)
1.81	I.1			1,5 экв амина; 6,0 DIPEA; 10 0°C, в течение ночи	383 [M+H] ⁺	0,74 (C)
1.87	I.1			6 ч	354 [M+H] ⁺	0,65 (C)

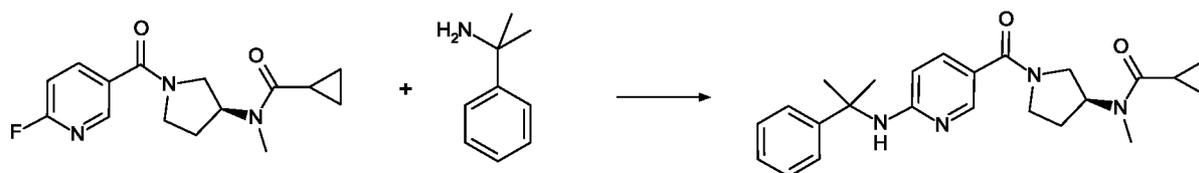
1.88	I.1	XXXXII.1		3 ч	399 [M+H] ⁺	0,79 (C)
1.90	I.1			1,2 экв амина; 3,0 экв DIPEA; 100°C; в течение ночи	357 [M+H] ⁺	0,29 (P)

* Стереохимию в хиральном центре энантимерно и диастеремерно чистого соединения не определяли.

Пример 2

5 Пример 2.1 (общий путь)

N-Метил-*N*-[(3*S*)-1-{6-[(2-фенилпропан-2-ил)амино]пиридин-3-карбонил}пирролидин-3-ил]циклопропанкарбоксамид



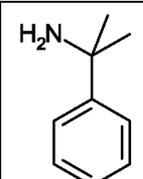
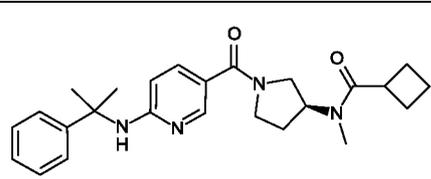
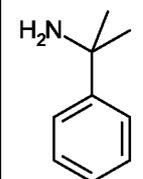
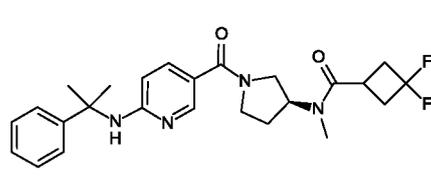
Смесь 70 мг (0,24 ммоль) *N*-[(3*S*)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилциклопропанкарбоксамид (пр. III.1) и 0,14 мл (0,96 ммоль) кумиламина (CAS № 585-32-0) в 2 мл NMP перемешивали под воздействием микроволн при 190°C в течение 24 ч. После этого ее фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

$C_{24}H_{30}N_4O_2$ (M = 406,52)

15 ЭРИ-МС: 407 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ) 0,75 мин (метод А)

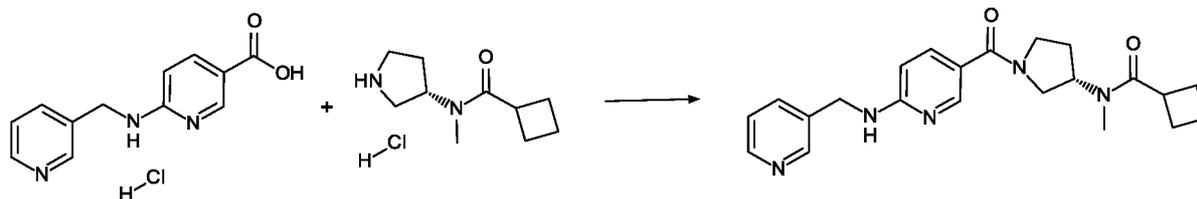
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример 2.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
2.2	III.2			в термостате	421 [M+H] ⁺	0,96 (С)
2.3	III.3			в термостате	457 [M+H] ⁺	0,97 (С)

Пример 3

5 Пример 3.1 (общий путь)

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



К смеси 26,6 мг (0,10 ммоль) гидрохлорида 6-{{(пиридин-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоновой кислоты (пр. V.1), 21,9 мг (0,10 ммоль) гидрохлорида *N*-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид (пр. VI.1) и 56,8 мкл (0,33 ммоль) DIPEA в 1 мл ДМФА добавляли 41,8 мг (0,11 ммоль) HATU. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

$C_{22}H_{27}N_5O_2$ (M = 393,48)

ЭРИ-МС: 394 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ) 0,50 мин (метод D)

Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример 3.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
3.2	XXIII.1	X.1			335 [M+H] ⁺	0,90 (С)
3.3	V.1	X.1			322 [M+H] ⁺	0,70 (С)

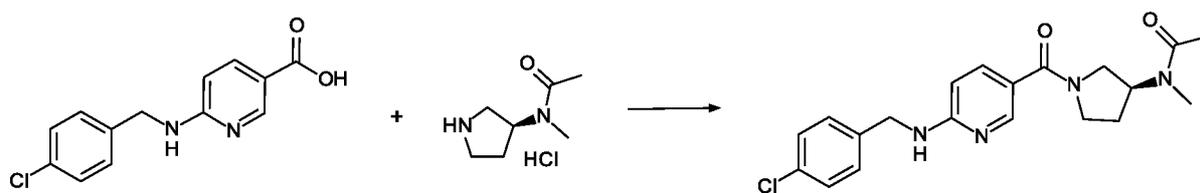
* Стереохимию в хиральном центре энантимерно и диастеремерно чистого соединения не определяли.

5

Пример 4

Пример 4.1 (общий путь)

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



10

К смеси 1,25 г (4,76 ммоль) 6-{{(4-хлорфенил)метил}амино}пиридин-3-карбоновой кислоты (пр. VII.1), 1,02 г (5,71 ммоль) гидрохлорида *N*-метил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]ацетамида (CAS № 1215264-39-3) и 3,25 мл (19,03 ммоль) DIPEA в 10 мл ДМФА добавляли 1,60 г (5,00 ммоль) TBTU. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

15

$C_{20}H_{23}ClN_4O_2$

(M = 386,88)

ЭРИ-МС:

387 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ)

0,88 мин (метод С)

20

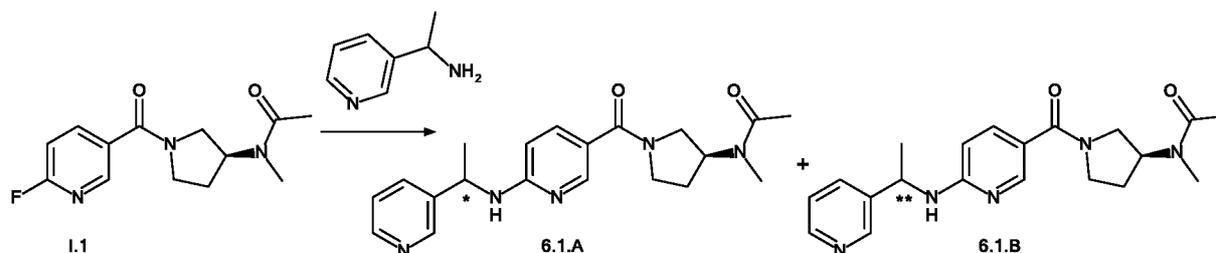
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример 4.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
4.2	XI.1	XII.1			393 [M+H] ⁺	0,72 (A)
4.3	XI.1	XII.2		1,1 экв амина; 1,15 экв TBTU; 3 экв DIPEA; 15 ч	395 [M+H] ⁺	0,71 (A)
4.4	XI.1				381 [M+H] ⁺	0,67 (C)
4.5	XI.1	X.2		1,1 экв амина; 1,15 экв TBTU; 3 экв DIPEA; 15 ч	432 [M+H] ⁺	0,53 (D)
4.6	XI.2			1,01 экв амина; 1,02 экв TBTU, 2,33 экв DIPEA; 15 ч	393 [M+H] ⁺	0,74 (A)
4.7	XI.3			1,05 экв амина; 1,10 TBTU; 3 экв DIPEA; КТ; 15 ч	415 [M+H] ⁺	0,77 (A)

Пример 6**Пример 6.1.А и Пример 6.1.В**

N-Метил-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[(1*S*)-1-(пиридин-3-ил)этил]амино}пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]ацетамид

5 *N*-Метил-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[(1*R*)-1-(пиридин-3-ил)этил]амино}пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]ацетамид



300 мг (1,13 ммоль) *N*-[(3*S*)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамида (пр. I.1), 276 мг (2,26 ммоль) 1-пиридин-3-илэтиламина (CAS № 56129-55-6) и 0,97 мл (10,00 ммоль) DIPEA растворяли с 2,5 мл ДМСО и перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в водн. раствор NaHCO₃ и водную фазу два раза экстрагировали с ДХМ. Объединенные органические фазы высушивали с РТК и редуцировали насухо в вакууме. Остаток растворяли с помощью MeOH, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ. Рацемический продукт очищали путем хиральной СФХ (CHIRAL ART® Amylose-SA_10X250 мм; 5 мкл; scCO₂/IPA+20 мМ NH₃ 65:35), получая энантиомерно чистые продукты. Абсолютную стереохимию в хиральном центре энантиомерно и диастереомерно чистого соединения не определяли.

Продукт 6.1.А (первое элюирование)

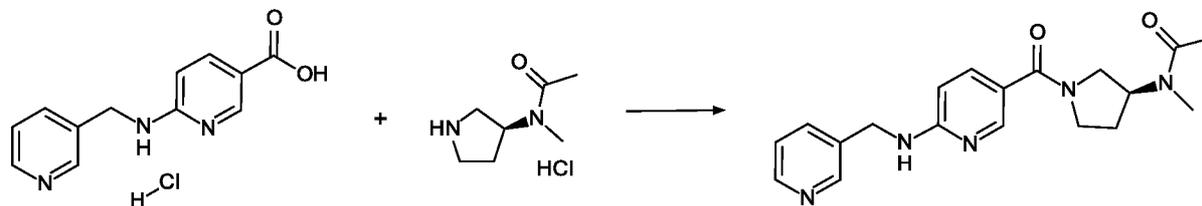
20	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂	(M = 367,45)
	ЭРИ-МС:	368 [M+H] ⁺
	R _t (ВЭЖХ)	0,69 мин (метод С)
	R _t (хиральная СФХ)	5,57 мин (метод L)

Продукт 6.1.В (второе элюирование)

25	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂	(M = 367,45)
	ЭРИ-МС:	368 [M+H] ⁺
	R _t (ВЭЖХ)	0,69 мин (метод С)
	R _t (хиральная СФХ)	5,84 мин (метод L)

Пример 7**Пример 7.1 (общий путь)**

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

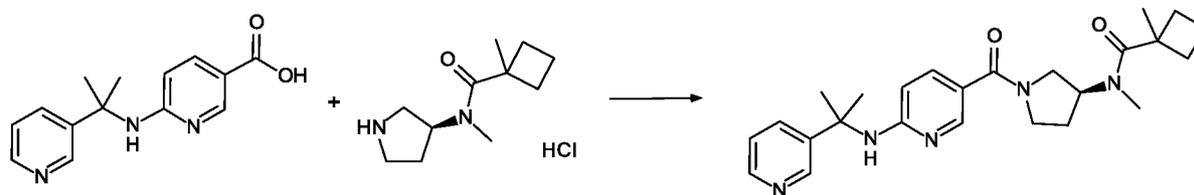


5 0,47 г (1,77 ммоль) гидрохлорида 6-[[[(пиридин-3-ил)метил]амино}пиридин-3-карбонической кислоты (пр. V.1), 0,47 г (2,65 ммоль) *N*-метил-*N*-(*S*)-пирролидин-3-ил-ацетамида хлороводорода (CAS № 1215264-39-3) и 1,21 мл (7,08 ммоль) DIPEA растворяли в 5 мл ДМФА и добавляли 1,01 г (2,65 ммоль) НАТУ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, вливали в водн. раствор NaHCO₃ и водную фазу два раза экстрагировали с ДХМ. Объединенные органические фазы высушивали с РТК и редуцировали насухо в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 2% - 20%), получая продукт.

15 C₁₉H₂₃N₅O₂ (M = 353,42)
ЭРИ-МС: 354 [M+H]⁺
R_t (ВЭЖХ) 0,68 мин (метод С)

Пример 8**Пример 8.1 (общий путь)**

N,1-Диметил-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]циклобутан-1-карбоксамид



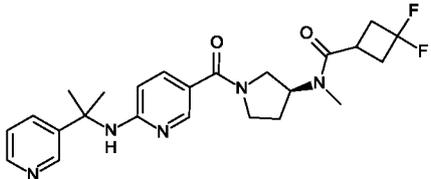
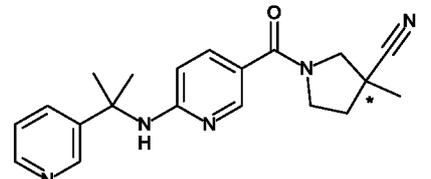
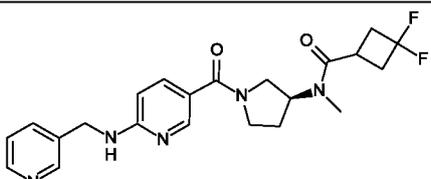
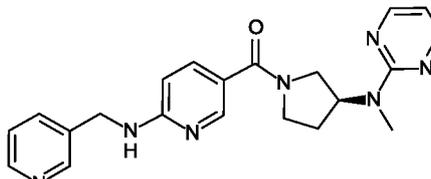
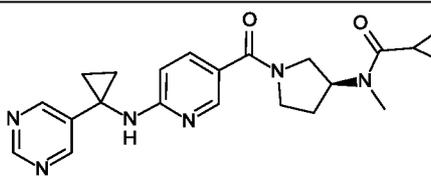
25 26,0 мг (0,10 ммоль) 6-[[[2-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил]амино}пиридин-3-карбонической кислоты (пр. VII.2) и 35,3 мг (0,15 ммоль) гидрохлорида *N*,1-диметил-*N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]циклобутан-1-карбоксамида (пр. XIV.1) разводили с помощью 1 мл ДМФА и добавляли 60,5 мкл (0,35 ммоль) DIPEA.

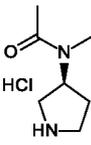
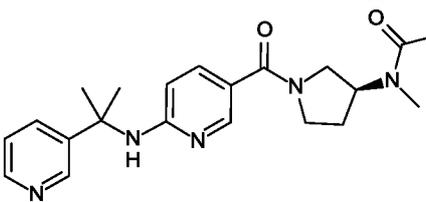
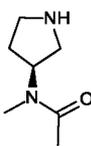
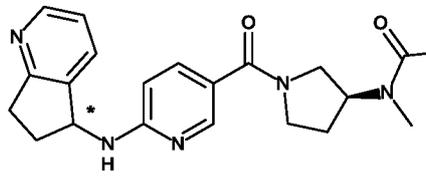
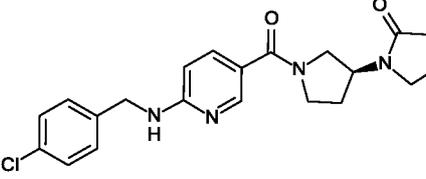
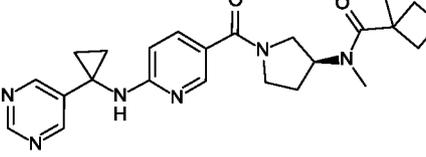
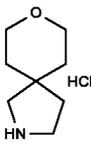
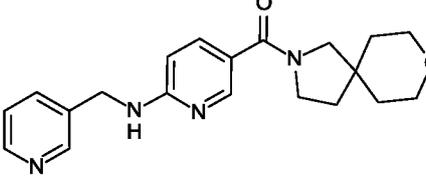
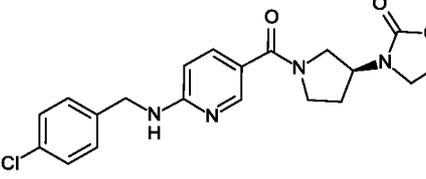
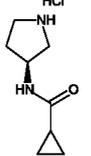
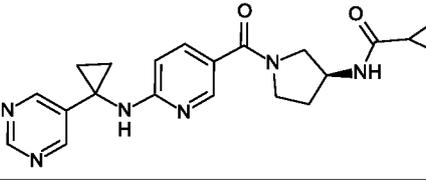
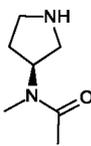
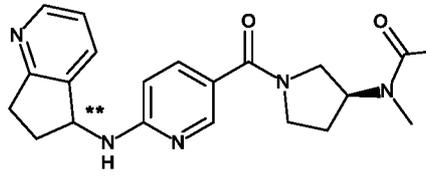
Реакционную смесь обрабатывали с 57,6 мг (0,15 ммоль) НАТУ. После перемешивания при КТ в течение 10 мин реакционную смесь закаливали с помощью MeOH, фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

- 5 $C_{25}H_{33}N_5O_2$ (M = 435,56)
 ЭРИ-МС: 436 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ) 0,86 мин (метод С)

Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (Пример 8.1), описанной выше:

10

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R _t [мин] (метод)
8.2	VII.2	VIII.1			458 [M+H] ⁺	0,85 (С)
8.3	VII.2	X.1		<u>очистка:</u> путем ВЭЖХ (АСН/Н ₂ О/ТФУ) и (АСН/Н ₂ О/Н ₄ О Н)	350 [M+H] ⁺	0,80 (С)
8.4	V.1	VIII.1		<u>очистка:</u> ВЭЖХ (АСН/вода/ТФУ) и колоночная хроматография (силикагель, ДХМ/MeOH)	430 [M+H] ⁺	0,61 (А)
8.5	V.1	XVII.1		4,5 экв DIPEA	390 [M+H] ⁺	0,80 (С)
8.6	VII.3	VI.2			407 [M+H] ⁺	0,72 (С)

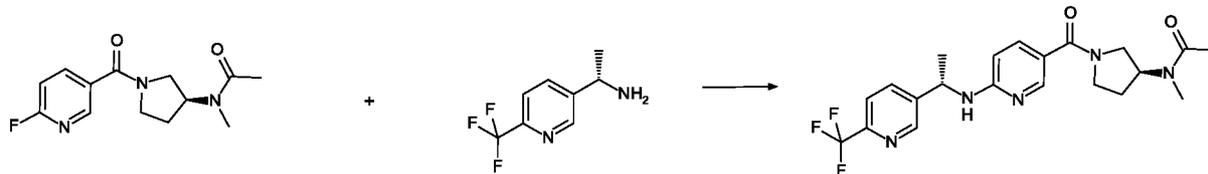
8.7	VII.2			120°C; в течение ночи; <u>очистка</u> : ВЭЖХ (АСН/вода/ NH_4OH) и ВЭЖХ (АСН/вода/ТФУ)	382 [M+H] ⁺	0,56 (A)
8.8	XXII.1			6,0 экв DIPEA, 15 мин	380 [M+H] ⁺	0,70 (C)
8.9	VII.1	XII.1			399 [M+H] ⁺	0,87 (C)
8.10	VII.3	XIV.1			435 [M+H] ⁺	0,80 (C)
8.11	V.1			1,2 экв амина; 1,5 экв HATU; 3,0 экв DIPEA	353 [M+H] ⁺	0,73 (C)
8.12	VII.1	XII.2			401 [M+H] ⁺	0,86 (C)
8.13	VII.3				393 [M+H] ⁺	0,68 (C)
8.14	XXII.2				380 [M+H] ⁺	0,70 (C)

* и **: Стереохимию в хиральном центре энантимерно и диастеремерно чистого соединения не определяли.

Пример 9

Пример 9.1 (общий путь)

N-Метил-*N*-[(3*S*)-1-(6-{[(1*S*)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил]амино} пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]ацетамид



5

50,0 мг (0,19 ммоль) *N*-[(3*S*)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамида (пр. I.1) и 107,5 мг (0,57 ммоль) (1*S*)-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этан-1-амина (CAS № 1071435-52-5) разводили с помощью 1 мл NMP и перемешивали при 130°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

10

$C_{21}H_{24}F_3N_5O_2$ (M = 435.44)

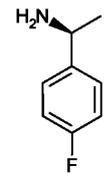
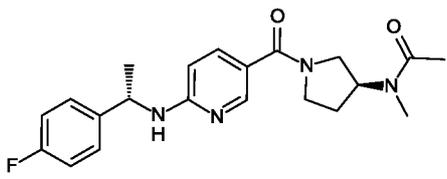
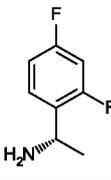
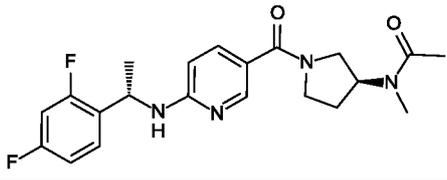
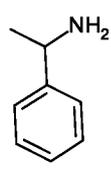
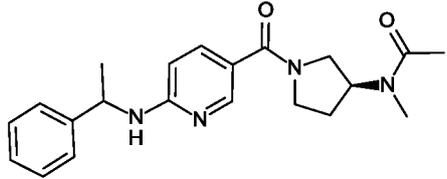
ЭРИ-МС: 436 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ) 0,71 мин (метод А)

15

Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (Пример 9.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
9.2	I.1 		150°C; в течение ночи	427 [M+H] ⁺	0,79 (А)
9.3	I.1 			435 [M+H] ⁺	0,77 (А)
9.4	I.1 		150°C; в течение ночи	401 [M+H] ⁺	0,91 (А)

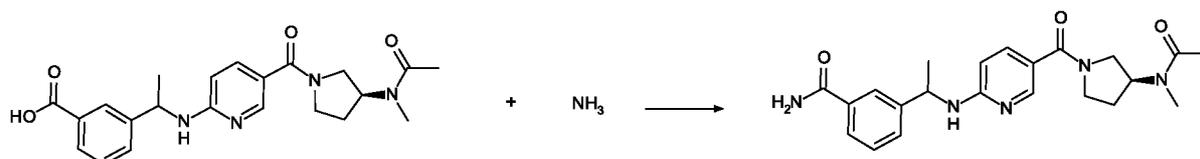
9.5	I.1				385 [M+H] ⁺	0,71 (A)
9.6	I.1			150°C; течение ночи	403 [M+H] ⁺	0,73 (A)
9.7	I.1			2,0 экв амина; 3,5 экв DIPEA; 15 ч	367 [M+H] ⁺	0,74 (B)

Пример 10

Пример 10.1

3-[1-((S)-3-(N-Метилацетида)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-ил}амино)этил]бензамид

5



40,0 мг (0,10 ммоль) 3-[1-((S)-3-(N-Метилацетида)пирролидин-1-карбонил]пиридин-2-ил}амино)этил] бензойной кислоты (пр. XXXI.1) и 20,0 мг (0,10 ммоль) CDI растворяли с ДМФА, перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем охлаждали с помощью ледяной бани и по каплям добавляли 0,19 мл (0,10 ммоль) конц. аммиака. Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч, затем очищали путем ВЭЖХ (ACN/вода/NH₄OH), получая продукт.

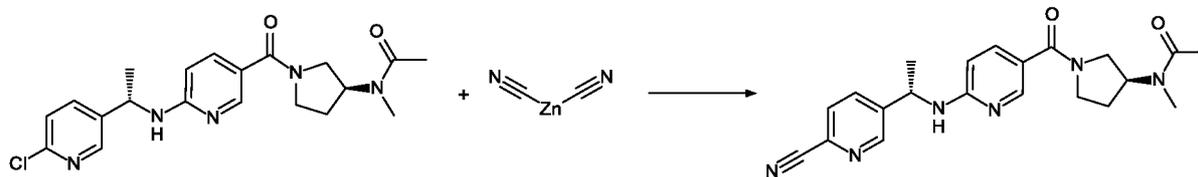
C₂₂H₂₇N₅O₃ (M = 409,48)

ЭРИ-МС: 410 [M+H]⁺

15 R_t (ВЭЖХ) 0,69 мин (метод С)

Пример 11**Пример 11.1**

N-[(3*S*)-1-(6-{{[(1*S*)-1-(6-цианопиридин-3-ил)этил]амино}пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамид



5

Смесь 30,0 мг (0,07 ммоль) *N*-[(3*S*)-1-(6-{{[(1*S*)-1-(6-хлорпиридин-3-ил)этил]-амино}пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-*N*-метилацетамида (пр. 1.11), 5,2 мг (0,04 ммоль) цианида цинка, 3,4 мг (0,01 ммоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) и 4,1 мг (0,01 ммоль) 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена в 2 мл ДМФА перемешивали при 100°C в течение ночи. Для достижения полного превращения, добавляли дополнительное количество цианида цинка (10 мг, 0,08 ммоль), дополнительное количество трис(дибензилиден-ацетон)дипалладия (0) (3,4 мг, 0,01 ммоль) и дополнительное количество 1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцена (4,1 мг, 0,01 ммоль) и дополнительно перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили с помощью ACN, фильтровали через микродисковый шприцевой фильтр и очищали путем ВЭЖХ, получая продукт.

10

15

20

$C_{21}H_{24}N_6O_2$ (M = 392,45)

ЭРИ-МС: 393 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ) 0,64 мин (метод А)

Методы аналитической ВЭЖХ**Метод А**

время (мин)	Об.% вода (вкл. 0,1% ТФУ)	Об.% ACN	Поток [мл/мин]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

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

Метод В

время (мин)	Об.% вода (вкл. 0,1% ТФУ)	Об.% АСН	Поток [мл/мин]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3,0
1,40	0	100	3,0

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

Метод С

время (мин)	Об.% вода (вкл. 0,1% NH ₄ OH)	Об.% АСН	Поток [мл/мин]
0,00	97	3	2,2
0,20	97	3	2,2
1,20	0	100	2,2
1,25	0	100	3
1,40	0	100	3

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

Метод D

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

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

5

Метод E

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противо- давление [фунт на 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

CHIRAL ART® Cellulose SB_4,6 x 250 мм_5 мкм (YMC)

Метод F

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противо- давление [фунт на кв. дюйм]
0,0	95,0	5,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	95,0	5,0	4,0	40,0	2175,0

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

Метод G

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противо- давление [фунт на кв. дюйм]
0,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	65,0	35,0	4,0	40,0	2175,0

5 CHIRAL ART® Amylose SA_4,6 x 250 мм_5 мкм (YMC)

Метод H

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [МЕОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противо- давление [фунт на 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

Lux® Amylose-2_4,6 x 250 мм_5 мкм (Phenomenex)

10 **Метод I**

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	% раств. [ФА [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

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

Метод J

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	% раств. [ФА [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	% раств. FA [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

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

Метод К

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [МЕОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противо- давление [фунт на 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

Lux® Amylose-4_4,6 x 250 мм_5 мкм (Phenomenex)

Метод L

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [МЕОН 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противо- давление [фунт на кв. дюйм]
0,0	95,0	5,0	4,0	40,0	2175,0
9,0	40,0	60,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	40,0	60,0	4,0	40,0	2175,0

5 Chiralpak® IB_4,6 x 250 мм_5 мкм (Daicel)

Метод М

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [вода 0,032% NH ₃]	% раств. [МЕОН]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	40,0
2.	0,0	100,0	1,5	40,0

Препаративная колонка: XBridge C18 (Waters) 3,5 мкм; 4,6 x 50 мм; температура колонки: 40°C

10

Метод N

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	% раств. FA [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

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	FA	% раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
--	--------------------------------------	----	---------------------------	-------------------	-----------

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

Метод О

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	FA	% раств. [MeOH]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	95,0		5,0	4,0	60,0
1,6	0,0		100,0	4,0	60,0
1,85	0,0		100,0	4,0	60,0
1,9	95,0		5,0	4,0	60,0

Аналитическая колонка: Xbridge (Waters) 3,5 мкм; 4,6 x 30 мм; температура колонки: 60°C

Метод Р

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% (об./об.)]	FA	% раств. [Ацетонитрил 0,08% ТФУ (об./об.)]	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

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

5

Описание биологических свойств

Ферментативное исследование Ванина-1:

10 Тестируемые соединения растворяли в 100 % ДМСО при концентрации 10 мМ и на первой стадии разводили в ДМСО до концентрации 5 мМ, после этого осуществляли стадии серийного разведения в 100% ДМСО. Коэффициент разведения и количество стадий разведения могут изменяться в соответствии с потребностями. Типично приготавливали 8 различных концентраций путем 1:5 разведений, осуществляли дальнейшие промежуточные разведения веществ с

буфером для анализа, что приводило к получению 1% конечной концентрации ДМСО в анализе.

0,1 нМ FLAG-меченного Ванина-1 (AA 22-493, T26I, продуцируемого своими силами) и тестируемые соединения инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут в буфере для анализа (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5). Добавляли D-Пантетин (Sigma, № по кат. P2125-5G) в буфере для анализа (конечная концентрация 3 мкМ) и инкубировали дополнительно в течение 30 минут при комнатной температуре. Общий анализируемый объем типично составлял 40 мкл, но он может корректироваться в соответствии с потребностями. Реакцию останавливали путем добавления равного объема стоп-раствора в виде реакционной смеси для достижения 100 нМ HD-пантотеновой кислоты (в качестве внутреннего стандарта) и 1% ТФУ. Анализируемые планшеты центрифугировали в течение 2 минут и образование пантотеновой кислоты обнаруживали с помощью RapidFire Масс-спектрометрии (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), используя C18, 12 мкл картридж (Agilent № по кат. G9205A).

Значения, представленные в Таблице I, являются результатами измерений одного или нескольких образцов. В случае многократных измерений представлены среднегеометрические значения.

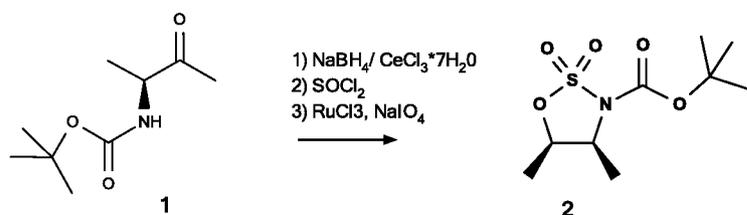
Исследование цельной крови человека: Пантетеиназа (ванин) превращает пантетеин в пантотеновую кислоту и цистеамин. Следовательно, в описанном протоколе активность ванина количественно определяется путем образования пантотеновой кислоты после дополнения пантетеина посредством пантетина. Исследование применимо для идентификации ингибитор ванина. Маточные растворы соединений растворяли в ДМСО при 10 мМ. Дальнейшие разведения осуществляли в RPMI 1640 среде (Gibco, № A-10491-01) и конечные концентрации в исследовании составляли 0,032 нМ – 500 нМ.

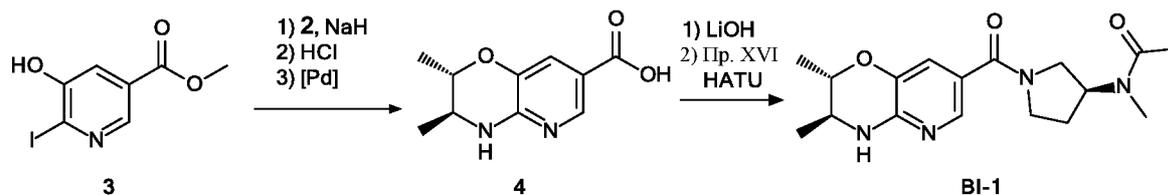
Кровь человека отбирали в пакет для крови (1% гепарин, 50 МЕ/мл). Аликвоты крови вносили в полости планшетов на 96 глубоких лунок в количестве 290 мкл и смешивали с 10 мкл раствора соединения или наполнителем (30 с при 1400 об./мин на шейкере). Уравновешивание осуществляли при комнатной

температуре, 250 об./мин и в течение 30 мин. Анализ начинали путем добавления 10 мкл раствора субстрата (20 мкМ пантетина в 1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5) в каждую лунку, за исключением некоторых холостых лунок, которые получали 10 мл субстратного буфера (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5) только. Образцы интенсивно встряхивали (30 с, 1400 об./мин) и реакции позволяли осуществиться при комнатной температуре, 250 об./мин и в течение 5 мин. реакцию останавливали путем добавления инструментального ингибитора ванина в избытке (**VI-1** общ. конц. 10 мкМ). Центрифугирование планшета осуществляли при 4°C, 665 G в течение 10 мин. Затем образцы плазмы крови (100 мкл) переносили в другой планшет на 96 глубоких лунок и белки осаждали (5 мин на льду) путем добавления 100 мкл ледяного осаждающего раствора (1 мкМ меченой пантотеновой кислоты (ди-β-аланин-13C6,15N2 кальциевая соль, Sigma, № 705837) в ацетонитриле). После этого планшет центрифугировали (4°C, 3220 G, 10 мин) и супернатанты (50 мкл) собирали в другой планшет на 96 глубоких лунок и смешивали (10 с, 1400 об./мин) с 150 мкл ледяной муравьиной кислотой (0,1%, Carl Roth GmbH+Co.KG, № CP03.1). Образование пантотеновой кислоты обнаруживали с помощью RapidFire масс-спектрометрии. TripleQuad 6500+ (ABSciex, Germany) оборудовали LC-1290 системой, RapidFire автоматическим пробоотборником (Agilent, Germany) и C18 картриджем Тип C 12 мкл (Agilent № по кат. G9526-80000). Подвижная фаза А состояла из 0,09% муравьиной кислоты и 0,01% трифторуксусной кислоты в воде и подвижная фаза В из 0,09% муравьиной кислоты и 0,01% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/метаноле/воде = 47,5/47,5/5.

25

Синтез инструментального ингибитора VI-1:





К 70 мл MeOH добавляли 5,40 г (28,8 ммоль) кетона 1 (синтез описан в *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6856) и 12,9 г (34,6 ммоль) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь охлаждали до -15°C , затем порциями добавляли 2,18 г (57,7 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C . Реакцию закаливали путем добавления насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме.

Перемешиваемый раствор 6,29 г (52,8 ммоль) тионилхлорида в 50 мл ацетонитрила охлаждали до -50°C и по каплям добавляли раствор 4 г (21,1 ммоль) в ACN вышеуказанного продукта. После завершения добавления, одной порцией добавляли 258 мг (2,11 ммоль) DMAP. Смесь перемешивали в течение 15 мин, поддерживая температуру ниже -40°C , и затем добавляли 8,36 г (106 ммоль) безводного пиридина, поддерживая наружную температуру при -40°C . Продолжали перемешивать в течение 1 ч. Добавляли EtOAc, перемешивали в течение 5 мин, появлялась суспензия (пиридиновая соль), которую фильтровали и промывали с помощью EtOAc. К фильтрату медленно добавляли 12 мл насыщенного Na_2HPO_4 . Полученный раствор перемешивали в течение 40 минут. Два слоя разделяли. Органический слой промывали с помощью 10 мл 1M NaHSO_4 водный, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем 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 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

R_f (ТШХ, силикагель) 0,4 (PE/EtOAc 3/1)

К раствору 1,00 г (0,004 моль) вышеописанного продукта в 10,000 мл EtOAc добавляли 1,36 г (0,006 моль) NaIO_4 в 10 мл H_2O . Затем добавляли 44 мг (0,2 ммоль) RuCl_3 и смесь перемешивали при $0 - 15^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Смесь закаливали с помощью H_2O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Затем

органическую фазу промывали с помощью соляного раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали насухо. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc=10:1 - 3:1).

5 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ (M = 251,3 г/моль)
 ЭРИ-МС: 252 [M+H]⁺
 R_f (ТШХ, силикагель) 0,55 (PE/EtOAc 3/1)

10 4,00 г (14,3 ммоль) метил 5-гидрокси-6-йодпиридин-3- карбоксилата добавляли к 40 мл ДМФА. К этой смеси добавляли 602 мг (15,1 ммоль) гидрида натрия. После выделения газа, добавляли 5,40 г (21,5 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при 75 С в течение 1,5 ч. После охлаждения до КТ, реакцию смесь разводили с помощью EtOAc и промывали водой. Органические компоненты высушивали, фильтровали, и упаривали.

15 Остаток очищали путем 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]⁺

20 5,00 г (11,1 ммоль) вышеуказанного продукта добавляли к в 50 мл MeOH и 10 мл CH_2Cl_2 . К этой смеси добавляли 50 мл 4 М HCl в диоксане. Через 3 ч летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток использовали без дополнительной очистки.

25 3,28 г (9,37 ммоль) вышеуказанного 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 добавляли 9,16 г (28,1 ммоль) карбоната цезия к 100 мл диоксана и смесь тщательно дегазировали. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере аргона в течение 4 ч. Твердые вещества фильтровали
 30 через пробку Celite® и упаривали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 0-5%MeOH/ CH_2Cl_2).

1,50 г (6,75 ммоль) вышеуказанного продукта добавляли к 5 мл MeOH и 70 мл вода. К этой смеси добавляли 323мг (13,5 ммоль) LiOH и реакцию смесь

перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. Реакцию фильтровали и MeOH удаляли в вакууме. Водный слой нейтрализовали с помощью 1 М HCl. Твердые вещества фильтровали и позволяли высохнуть и использовали без дополнительной очистки.

- 5 $C_{10}H_{12}N_2O_3$ (M = 208,2 г/моль)
 ЭРИ-МС: 209 [M+H]⁺
 Rt (ВЭЖХ): 0,60 мин (метод А)

915 мг (4,39 ммоль) вышеуказанного продукта растворяли в 20 мл ДМФА. К этой смеси добавляли 0,86 г (4,83 ммоль) промежуточного соединения XVI и 1,84 мл (13,2 ммоль) ТЭА), затем 1,84 г (4,83 ммоль) НАТУ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч.

Летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток очищали путем колоночной хроматографии (Biotage KP-Nh картридж, 0-10% MeOH/EtOAc).

- 15 $C_{17}H_{24}N_4O_3$ (M = 332,4 г/моль)
 ЭРИ-МС: 333 [M+H]⁺
 Rt (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А)

Другие характерные особенности и преимущества настоящего изобретения будут становиться понятными из последующих более подробных Примеров, которые иллюстрируют, в качестве примера, сущность изобретения.

Таблица I Биологические свойства типичных представителей согласно настоящему изобретению

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.1	1,27	5,04
1.2	0,20	4,51
1.3	1,02	1,03
1.4	0,48	4,85
1.5	0,07	1,59
1.6	0,81	2,34

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.7	0,12	
1.8	0,12	1,69
1.9	0,12	1,90
1.10	0,14	1,24
1.11	0,15	1,90
1.12	0,16	6,13

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.13	0,17	
1.14	0,18	8,70
1.15	0,21	1,52
1.16	0,21	5,15
1.17	0,21	5,59
1.18	0,22	1,77

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.19	0,22	2,63
1.20	0,23	4,74
1.21	0,24	0,80
1.22	0,24	2,51
1.23	0,26	5,21
1.24	0,27	1,44
1.25	0,27	
1.26	0,29	1,98
1.27	0,30	4,39
1.28	0,32	
1.29	0,34	
1.30	0,40	3,28
1.31	0,44	2,63
1.33	0,46	2,05
1.34	0,47	
1.35	0,53	
1.36	0,54	
1.37	0,61	1,07
1.38	0,65	5,19
1.39	0,66	
1.40	0,67	2,10
1.41	0,77	

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.42	0,85	9,88
1.43	0,86	3,24
1.44	0,91	7,03
1.45	0,94	
1.46	0,96	
1.47	0,97	5,93
1.48	0,98	
1.49	1,04	
1.56	1,65	
1.62	2,36	
1.76	4,33	
1.81	6,99	
1.87	8,45	
1.88	8,83	
1.90	9,37	
2.1	0,06	3,57
2.2	0,07	4,49
2.3	0,09	
3.1	0,07	1,33
3.2	0,19	1,94
3.3	0,24	1,60
4.1	0,68	5,88

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
4.2	0,10	2,43
4.3	0,12	2,32
4.4	0,12	1,34
4.5	0,14	1,27
4.6	0,21	
4.7	0,22	3,68
5.1.A	0,09	1,82
5.1.B	0,94	
6.1.A	0,09	2,59
6.1.B	1,43	
7.1	0,13	1,78
8.1	0,11	
8.2	0,08	1,00
8.3	0,08	0,85
8.4	0,13	1,16
8.5	0,14	16,31
8.6	0,15	1,84
8.7	0,16	3,29
8.8	0,19	1,95
8.9	0,32	4,89
8.10	0,33	2,16
8.11	0,34	3,30

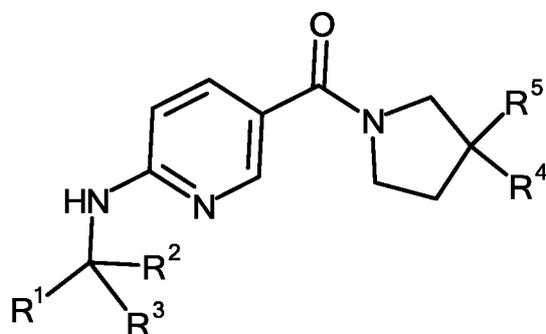
Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
8.12	0,41	10,37
8.13	4,28	
8.14	8,56	76,39
9.1	0,39	2,78
9.2	0,15	

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
9.3	0,17	4,28
9.4	0,27	4,23
9.5	0,40	2,19
9.6	0,42	5,03
9.7	0,72	

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
10.1	0,35	
11.1	0,74	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



I

где

R^1 выбирают из группы, включающей H, фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$,

5-6 членный гетероарил, содержащий 1 - 3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.2}$ и $R^{1.5}$, 5-6 членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.4}$;

где

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, 5-ти членный гетероарил, необязательно замещенный C_{1-3} -алкилом, CF_3 , F_3C-CH_2 , HF_2C- , $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, C_{1-4} -алкил-O-, $H_3C-O-CO-$, H_2N- , $(H_3C)_2N-$, H_2N-CO- и $H_3C-CO-NH-$;

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Br, Cl, F, C_{1-4} -алкил, C_{3-5} -циклоалкил, CF_3 , F_3C-CH_2 , HF_2C- , $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$, C_{1-4} -алкил-O-, $H_3C-O-CO-$, H_2N- , $(H_3C)_2N-$, H_2N-CO- и $H_3C-CO-NH-$;

где в определении $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$ указанный алкил необязательно замещен 1-3 атомами F

$R^{1.3}$ выбирают из группы, включающей H, Cl, F, CN, C₁₋₄-алкил, и C₁₋₄-алкил-О-;

5 $R^{1.4}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Br, Cl, F и C₁₋₄-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами F,

$R^{1.5}$ H или C₁₋₄-алкил,

10 R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и C₁₋₃-алкил,

или

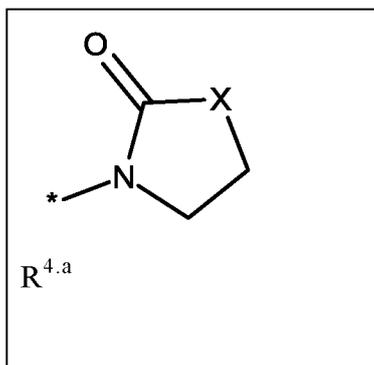
R^2 и R^3 вместе образуют 3-х - 6-ти членный карбоцикл, 4-х - 6-ти членный гетероцикл, содержащий 1 О атом или 1 N атом или 5-ти - 9-ти членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N;

15

R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$ - или NC-;

или

R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$



20

где

X представляет собой CH₂ или O;

25 $R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C₁₋₄-алкил-CO-, 6-членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N, C₃₋₅-циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, Фенил-CO- необязательно замещенный 1-2 атомами галогена, C₁₋₄-алкил-

или $\text{CH}_3\text{-O-}$ и 5-ти - 6-ти членный гетероарил- CO- ,
необязательно замещенный C_{1-4} -алкил- или $\text{CH}_3\text{-O-}$.

где

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

$\text{R}^{4.2}$ представляет собой H или C_{1-3} -алкил;

R^5 представляет собой H или метил;

или

R^4 и R^5 вместе образуют 4-6 членный гетероцикл, содержащий 1-2
гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O ;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по пункту 1,

где

R^1 выбирают из группы, включающей H , пиримидинил, пиразинил,
пиридазинил, тиазолил, тиофенил, фенил, замещенный $\text{R}^{1.1}$ и $\text{R}^{1.3}$,
пиридинил, замещенный $\text{R}^{1.2}$, и пиразолил, замещенный $\text{R}^{1.5}$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по пункту 1 или 2,

где

$\text{R}^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H , $-\text{CN}$, Cl , F , CF_3 , $\text{HF}_2\text{C-}$,
 $\text{H}_2\text{N-S(O)}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-NH-S(O)}_2\text{-}$, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-S(O)}_2\text{-}$, $\text{H}_3\text{C-NH-CO-}$,
 $\text{H}_3\text{C-O-CO-}$, $\text{H}_2\text{N-CO-}$, $\text{H}_3\text{C-CO-NH-}$ и 5-членный гетероарил,
содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы N и O ,
необязательно замещенный CF_3 , $\text{F}_3\text{C-CH}_2$ или $\text{HF}_2\text{C-}$;

$\text{R}^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H , $-\text{CN}$, метил, Br , Cl , F ,
 $\text{H}_3\text{C-O-}$, CF_3 , $\text{H}_2\text{N-}$ и $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N-}$;

$R^{1.3}$ представляет собой H или F;

$R^{1.4}$ представляет собой H или F_3C-CH_2- ;

5 $R^{1.5}$ представляет собой H, метил или бутил;
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 3, где
10 R^2 представляет собой H или C_{1-2} -алкил,
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 4, где
15 R^3 представляет собой H или C_{1-2} -алкил,
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 5, где
20 R^2 и R^3 вместе образуют C_{3-4} -циклоалкил или 8-ми - 9-ти членный
гетероарил, содержащий 1-2 атома N;
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 6, где
25 R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$ или $NC-$;
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 7, где

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-, пиримидинил,
 C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,

где

30 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы,
включающей H, $-CH_3$, F и $-CN$;

$R^{4.2}$ представляет собой H или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 8, где

R^5 представляет собой H или метил;

5 или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по пункту 1, где

R^1 выбирают из группы, включающей H, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тиазолил, тиофенил, фенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$,
10 пиридинил, замещенный $R^{1.2}$, замещенный $R^{1.4}$ и пиразолил, замещенный $R^{1.5}$;

где

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, Cl, F, CF_3 , HF_2C- ,
15 $H_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-S(O)_2-$, $(H_3C)_2N-S(O)_2-$, $H_3C-NH-CO-$,
 $H_3C-O-CO-$, H_2N-CO- , $H_3C-CO-NH-$ и оксадиазолил, необязательно замещенный CF_3 , F_3C-CH_2 или HF_2C- ;

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, -CN, метил, Br, Cl, F,
20 H_3C-O- , CF_3 , H_2N- и $(H_3C)_2N-$;

$R^{1.3}$ представляет собой H или F;

$R^{1.4}$ представляет собой H или F_3C-CH_2- ;

25 $R^{1.5}$ представляет собой H, метил или бутил;

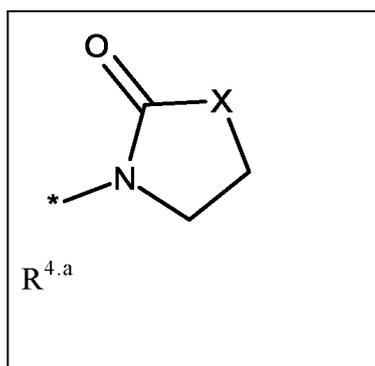
R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей
H и C_{1-2} -алкил,

или

30 R^2 и R^3 вместе образуют C_{3-4} -циклоалкил или 8-ми - 9-ти членный гетероарил, содержащий 1-2 атома N;

R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N-$ или $NC-$;

или R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$



где

X представляет собой CH_2 или O;

5

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей C_{1-4} -алкил-CO-,
пиримидинил, C_{3-4} -циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и
 $R^{4.1.2}$,

где

10 $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы,
включающей H, $-CH_3$, F и $-CN$;

$R^{4.2}$ представляет собой H или метил;

15 R^5 представляет собой H или метил;

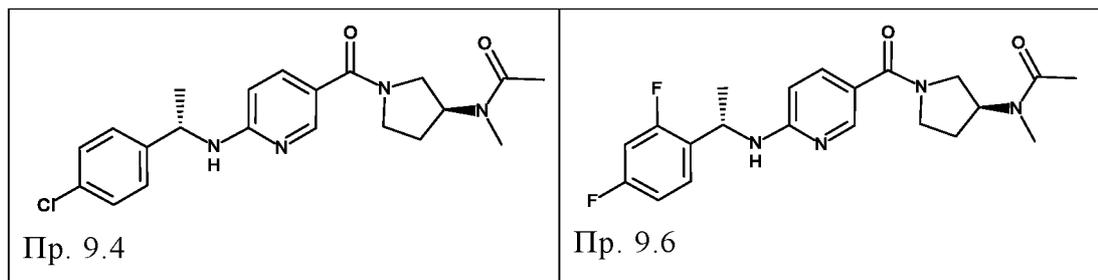
или

R^4 и R^5 вместе образуют оксанил;

20

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение формулы I по пункту 1, выбранное из группы, включающей
примеры 1.11, 1.28, 1.44, 2.2, 2.3, 3.2, 4.1, 4.3, 7.1, 9.3, 9.4 и 9.6.



* Стереохимию в хиральном центре энантимерно и диастеремерно чистого соединения не определяли.

или его фармацевтически приемлемая соль.

5

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

10

13. Соединение по одному или нескольким пунктам 1 - 11, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

15

14. Применение соединения по одному или нескольким пунктам 1 - 11 для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза, хронического заболевания почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза лёгких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, реакции «трансплантат против хозяина», псориатического артрита, гиперлипидемии, рака ободочной и прямой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с

20

25 первые выявленным диабетом

15. Фармацевтическая композиция, содержащая дополнительно к соединению формулы I, фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, включающей иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство или химиотерапевтическое средство.