

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043735

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.19

(21) Номер заявки
202191114

(22) Дата подачи заявки
2019.10.24

(51) Int. Cl. *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНИЛСУЛЬФОАМИДА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 18203196.3

(32) 2018.10.29

(33) EP

(43) 2021.09.22

(86) PCT/EP2019/078992

(87) WO 2020/089026 2020.05.07

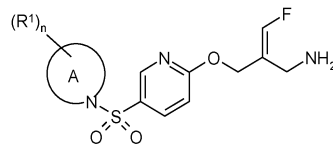
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Хен Йёрг П., Блюм Андреас, Хукке
Оливер, Петерс Штефан (DE)

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

(56) WO-A1-2013163675
WO-A1-2018027892

(57) Изобретение относится к новым производным пиридинилсульфонамида формулы



(I),

в которой R¹, A и n имеют определения, приведенные в описании и формуле изобретения, к их применению в качестве лекарственных средств, к способам их терапевтического применения и к содержащим их фармацевтическим композициям.

043735
B1

043735
B1

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым соединениям, в частности производным пиридинилсульфонамида, к способам получения таких соединений, к их применению в качестве ингибиторов АОСЗ, к способам их терапевтического применения, в частности при заболеваниях и состояниях, опосредованных ингибированием АОСЗ, и к содержащим их фармацевтическим композициям

Предпосылки создания изобретения

Ферментативная активность АОСЗ (аминоксидаза, содержащая медь 3; белок сосудистой адгезии-1) была описана еще в 1967 году как активность моноаминоксидазы в плазме пациентов с хроническим заболеванием печени (Gressner, A. M. и соавт., 1982, *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20: 509-514; McEwen, C. M., Jr. и соавт., 1967, *J. Lab Clin. Med.* 70: 36-47). АОСЗ имеет два близко гомологичных гена в геноме человека: АОС1, который соответствует диаминооксидазе (Chassande, O. и соавт., 1994, *J. Biol. Chem.* 269: 14484-14489) и АОС2, SSAO со специфической экспрессией в сетчатке (Imamura, Y. и соавт., 1997, *Genomics* 40: 277-283). АОС4 представляет собой последовательность, которая не приводит к функциональному продукту гена у человека из-за внутреннего стоп-кодона (Schwelberger, H. G., 2007, *J. Neural Transm.* 114: 757-762). Настоящем изобретении

Фермент содержит окисленный 2,4,5-тригидроксифенилаланинхинон (TPQ) и ион меди в активном центре. Этот характерный каталитический центр классифицирует полукарбазид-чувствительную аминоксидазу (SSAO, медьсодержащий амин:кислород-оксидоредуктаза (дезаминирование)):

мембранный белок типа II относится к семейству медьсодержащих аминоксидаз вместе с несколькими другими диаминами и лизилоксидазами. Однако более поздние ферменты можно отличить от АОСЗ по их предпочтению диаминам и низкой чувствительности к ингибированию полукарбазидом (Dunkel, P. и соавт., 2008, *Curr. Med. Chem.* 15: 1827-1839). С другой стороны, моноаминоксидазы содержат кофактор флавинадениндинуклеотида (FAD) в своем реакционном центре, как моноаминоксидаза А (MAO-A) и моноаминоксидаза В (MAO-B), и поэтому следуют другой схеме реакции.

АОСЗ катализируют двухступенчатый механизм реакции окислительного дезаминирования первичных алифатических и ароматических аминов. В первой реакции первичный амин образует основание Шиффа с карбонильной группой TPQ. После отрыва протона от углерода в α -положении к аминогруппе происходит гидролиз, и в активном центре образуются альдегидная и аминоксинольная форма TPQ. В присутствии кислорода аминоксинольная форма TPQ окисляется и гидролизуется, чтобы повторно генерировать TPQ при образовании аммиака и пероксида с помощью иона меди (Mure, M. и соавт., 2002, *Biochemistry* 41: 9269-9278). Было описано несколько субстратов АОСЗ, таких как физиологические амины метиламин, дофамин или аминоксигетон, продукты окисления которых связаны с сердечно-сосудистыми патологиями (Yu, P. H. и соавт., 1993, *Diabetes* 42: 594-603). Были оптимизированы синтетические амины для их оборота с помощью АОСЗ, такие как производные бензиламина (Yraola, F. и соавт., 2006, *J. Med. Chem.* 49: 6197-6208), С-нафталин-1-метиламин (Marti, L. и соавт., 2004, *J. Med. Chem.* 47: 4865-4874) или производные люциферина (Valley, M. P. и соавт., 2006, *Anal. Biochem.* 359: 238-246). Последний субстрат можно использовать для чувствительного определения активности АОСЗ в плазме, ткани или для биохимической характеристики фермента.

В патофизиологических условиях высокой активности АОСЗ альдегидные продукты обладают высокой реакционной способностью, что приводит к улучшенным конечным продуктам гликозилирования (Mathys, K. C. и соавт., 2002, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 297: 863-869), которые рассматривают как маркеры и драйверы диабета, связанные с воспалительными механизмами.

Кроме того, побочный продукт перекиси водорода воспринимается тканями как посредник воспаления. Этот продукт реакции способен активировать эндотелий и способствует активации лейкоцитов.

Связывание и модификация Siglec-10 в качестве связанного с мембраной субстрата обеспечивает механистическое понимание того, как ферментативная реакция может запускать трансмиграцию лейкоцитов через активированный эндотелий. Связывание Siglec-10 с АОСЗ было показано в нескольких анализах адгезии и привело к увеличению продукции перекиси водорода (Kivi, E. и соавт., 2009, *Blood* 114: 5385-5392). Связывание активированных лейкоцитов с димерным внеклеточным АОСЗ через Siglec-10 порождает временную ассоциацию с активированным эндотелием. Следовательно, скорость качения лейкоцитов снижается, что увеличивает трансмиграцию лейкоцитов в интерстиций воспаленных тканей в интерстиций воспаленных тканей. Кроме того, консервативный мотив RGD на поверхности АОСЗ свидетельствует в пользу его адгезивной роли: делеция этой последовательности снижает рекрутирование лейкоцитов (Salmi, M. и соавт., 2000, *Circ. Res.* 86: 1245-1251), вероятно, из-за отсутствия связывающей активности интегрин $\beta 1$ (Aspinall, A. I. и соавт., 2010, *Hepatology* 51: 2030-2039).

Это открытие коррелирует с фенотипом мышей с нокаутом АОСЗ, которые обладают пониженной способностью к трансмиграции лейкоцитов и лимфоцитов (Stolen, C. M. и соавт., 2005, *Immunity* 22: 105-115) в лимфоидные органы и жировую ткань (Bour, S. и соавт., 2009, *Am. J. Pathol.* 174: 1075-1083).

Активность АОСЗ может быть обнаружена в большинстве тканей и в основном экспрессируется в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и адипоцитах (Boomsma, F. и соавт., 2000, *Comp Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 126: 69-78; O'Sullivan, J. и соавт., 2004, *Neurotoxicology* 25: 303-315).

У людей, в отличие от мышей, активность АОС3 является конститутивной в синусоидальных эндотелиальных клетках печени (McNab, G. и соавт., 1996, *Gastroenterology* 110: 522-528) и экспрессия мРНК дополнительно повышено регулируется при воспалительных условиях в этой ткани (Lalor, P. F. и соавт., 2002, *Immunol. Cell Biol.* 80: 52-64); Bonder, C. S. и соавт., 2005, *Immunity.* 23: 153-163). АОС3 существует не только как мембранный белок, но также может быть обнаружена как растворимая плазменная активность, вероятно, из-за опосредованного металлопротеазой процесса шеддинга (Abella, A. и соавт., 2004, *Diabetologia* 47: 429-438); Boomsma, F. и соавт., 2005, *Diabetologia* 48: 1002-1007; Stolen, C. M. и соавт., 2004, *Circ. Res.* 95: 50-57)). Повышенные уровни растворимого АОС3 наблюдали при диабете (Li, H. Y. и соавт., 2009, *Clin. Chim. Acta* 404: 149-153), ожирении (Meszaros, Z. и соавт., 1999, *Metabolism* 48: 113-117; Weiss, H. G. и соавт., 2003, *Metabolism* 52: 688-692), застойной сердечной недостаточности (Boomsma, F. и соавт., 1997, *Cardiovasc. Res.* 33: 387-391), геморрагическом инсульте (Hernandez-Guillamon, M. и соавт., 2012, *Cerebrovasc. Dis.* 33, 55-63), терминальном заболевании почек (Kurkijarvi, R. и соавт., 2001, *Eur. J. Immunol.* 31: 2876-2884) и воспалительном заболевании печени (Kurkijarvi, R. и соавт., 1998, *J. Immunol.* 161: 1549-1557). Для последнего уровни активности АОС3 в плазме коррелировали с фиброзом печени и служат в качестве предиктора у пациентов с НАЖБП (Weston, C. J. и соавт., 2011, *J. Neural Transm.* 118: 1055-1064). После трансплантации циррозной печени высокие уровни АОС3 в плазме вернулись к нормальным значениям, что свидетельствует о том, что печень является основным источником активности АОС3 в плазме при этом патологическом состоянии (Boomsma, F. и соавт., 2003, *Biochim. Biophys. Acta* 1647: 48-54).

Роль АОС3 в активации воспаления посредством образования перекиси и рекрутирования лейкоцитов в активированный эндотелий делает его привлекательной мишенью для лечения воспалительных компонентов при некоторых заболеваниях. Поэтому различные низкомолекулярные соединения и антитела были протестированы на животных моделях с различными заболеваниями. Среди них ингибирование АОС3 продемонстрировало положительные эффекты на моделях рака меланомы и лимфомы (Marttila-Ichihara, F. и соавт., 2010, *J. Immunol.* 184: 3164-3173), острых и хронических заболеваний суставов (Tabi, T. и соавт., 2013, *J. Neural Transm.* 120: 963-967) или легких (Foot, J. S. и соавт., 2013, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 347: 365-374, Schilter, H. C. и соавт., 2015, *Resp. Res.* 16:42) воспаления, диабетического макулярного отека (Inoue, T. и соавт., 2013, *Bioorg. Med. Chem.* 21: 1219-1233), фиброза почек (Wong, M. и соавт., 2014, *Am. J. Physiol Renal Physiol* 307: F908-F916), отторжения аллотрансплантата печени (Margtelius, T. и соавт., 2004, *Am. J. Pathol.* 165: 1993-2001) и неалкогольного заболевания печени.

Следовательно, разработка сильнодействующего и хорошо переносимого ингибитора АОС3 будет полезна для лечения соответствующих заболеваний человека.

Фермент аминоксидаза, содержащая медь 2 (АОС2), является членом семейства гомодимерных аминоксидаз, чувствительных к ингибированию полукарбазида. Фермент человека разделяет 65% своих аминокислот с ближайшим гомологом АОС3 (Zhang и соавт., 2003, *Gene* 318: 45-53). Рекомбинантная сверхэкспрессия более длинной версии sv1 обеспечивает свидетельство экспрессии на клеточной поверхности и ферментативной активности, тогда как более короткая версия sv2 остается цитоплазматической в системе экспрессии НЕК293 *in vitro*. АОС2 и АОС3 демонстрируют разные профили субстрата из-за структурных различий в активных центрах: АОС2 проявляет высокую распространенность для 2-фенилэтиламина и триптамина, и низкую активность в отношении обмена метиламина или бензиламина по сравнению с ферментативной активностью АОС3. Тем не менее, оба фермента могут образовывать гетеродимеры, которые восстанавливают ферментативные активные центры с сохранением селективности к субстрату. Анализ экспрессии мРНК АОС2 показывает широкую экспрессию двух вариантов сплайсинга sv1 и sv2 гена АОС2 в легких, головном мозге, сердце, печени, почках, поджелудочной железе и лимфоцитах периферической крови (Kaitaniemi и соавт., 2009, *Cellular and Molecular Life* 66: 2743-2757). Согласно ферментативной активности ткани АОС2, единственной тканью человека с высокой активностью, подобной АОС2, является сетчатка, а экспрессия связана с капиллярами сетчатки, как показали иммуногистохимические исследования. У мышей самая высокая экспрессия мРНК АОС2 также обнаруживается в сетчатке мышей, однако сигналы экспрессии мРНК и белка обнаруживаются преимущественно в слое ганглиозных клеток сетчатки. У крысы геномная последовательность гена АОС2 содержит стоп-кодон в области экзона 1, который определяет длину пептида до 17% от белка АОС2 мыши и человека, дающего начало нефункциональному белку (Zhang и соавт., 2003, *Gene* 318: 45-53).

В соответствии с ферментативной функцией и локализацией экспрессии физиологическая функция АОС2 может напоминать гомолог АОС3, который описан как релевантный, например, для нейрососудистого воспаления, воспаления сетчатки и рекрутирования иммунных клеток (Matsuda и соавт., 2017, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 58(7): 3254-3261, Noda и соавт., 2008, *FASEB J.* 4: 1094-103). Данных о фармакологическом ингибировании или генетическом истощении АОС2 пока нет, и поэтому трудно оценить вклад АОС2 в воспаление сетчатки и сосудов.

Тем не менее, по сравнению только с одним ингибированием АОС3, комбинированное ингибирование АОС2 и АОС3 может увеличивать противовоспалительное действие у человека, в частности, для лечения глазных заболеваний.

Ингибиторы АОС3 известны в данной области, например, соединения, раскрытые в WO

2013/163675, WO 2018/027892, WO 2018/148856 и WO 2018/149226. Производные пиридинилсульфонамида в соответствии с настоящим изобретением могут обеспечивать несколько преимуществ, таких как повышенная эффективность, улучшенная селективность, пониженное связывание с белками плазмы, улучшенный профиль фермента СУР (цитохром Р450) и высокая метаболическая стабильность, высокая химическая стабильность, улучшенное распределение в тканях, например уменьшенное воздействие на головной мозг, улучшенный профиль побочных эффектов и/или переносимость и, как следствие, низкая токсичность, снижение риска возникновения нежелательных явлений или нежелательных побочных эффектов и повышенная растворимость.

Пиридинилсульфонамиды в соответствии с настоящим изобретением проявляют повышенное ингибирование АОС2 человека.

Производные пиридинилсульфонамида в соответствии с настоящим изобретением проявляют повышенную селективность в отношении АОС1. Экспрессия и ферментативная активность АОС1 в основном обнаруживаются в кишечнике, плаценте и почках. Фермент катализирует окисление первичных аминов, полуненных с пищей, и защищает человека от кардиометаболических эффектов гистамина, путресцина, триптамина и кадаверина. Ингибирование АОС1 может привести к нарушению толерантности к гистамину, который принимают внутрь, что приведет к повышению уровня гистамина в плазме и тканях, что может вызвать нежелательные явления или нежелательные побочные эффекты, такие как снижение артериального давления и компенсация за счет учащенного сердцебиения, тахикардия, головная боль, приливы, крапивница, зуд, бронхоспазм и остановка сердца (Maintz L. and Novak N. 2007. Am. J. Clin. Nutr. 85: 1185-96). Последствия ингибирования АОС1 в сочетании с приемом гистамина были продемонстрированы в экспериментах на свиньях: после применения ингибитора АОС1 аминоксидина (100 мг/кг) и зондирования гистамина (2 мг/кг) у животных наблюдали повышение уровня гистамина в крови, сопровождаемое падением артериального давления, учащением пульса, приливом, рвотой и смертью (3 из 15 животных) (Sattler J. 1988. Agents and Actions, 23: 361-365) в условиях эксперимента. Непереносимость гистамина у людей была связана с мутациями в промоторной области АОС1, что приводило к снижению экспрессии мРНК и активности АОС1 в плазме (Maintz и соавт. 2011. Allergy 66: 893-902).

Задача настоящего изобретения

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить новые соединения, в частности, новые производные пиридинилсульфонамида, которые активны в отношении АОС2 и АОС3.

Еще одной задачей настоящего изобретения является обеспечение новых соединений, в частности новых производных пиридинилсульфонамида, которые обладают ингибирующим действием на АОС2 и АОС3 *in vitro* и/или *in vivo*, и обладают пригодными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами для использования их в качестве лекарственных средств.

Еще одной задачей настоящего изобретения является предоставление эффективных двойных ингибиторов АОС2 и АОС3, в частности, для лечения различных заболеваний, например рака, НАСГ (неалкогольного стеатогепатита), легочного фиброза, ретинопатии, нефропатии и инсульта, в частности геморрагического инсульта.

Другой задачей настоящего изобретения является предоставление эффективных двойных ингибиторов АОС2 и АОС3 для лечения метаболических нарушений, таких как рак, НАСГ (неалкогольный стеатогепатит), фиброз легких, ретинопатия, нефропатия и инсульт, в частности геморрагический инсульт.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способов лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием АОС2 и АОС3 у пациента.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение согласно изобретению.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение комбинации по меньшей мере одного соединения согласно изобретению с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение способов синтеза новых соединений, в частности, производных пиридинилсульфонамида.

Другой задачей настоящего изобретения является обеспечение исходных и/или промежуточных соединений, пригодных для способов синтеза новых соединений.

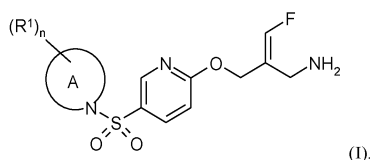
Другие задачи настоящего изобретения станут очевидны специалисту в данной области из приведенного выше и ниже описания, а также из примеров.

Объект изобретения

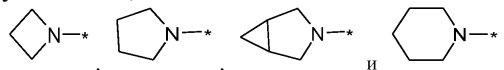
В рамках настоящего изобретения неожиданно было обнаружено, что новые соединения общей формулы (I), описанные ниже, проявляют ингибирующую активность в отношении АОС2 и АОС3.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения было обнаружено, что новые соединения общей формулы (I), описанные ниже, проявляют ингибирующую активность в отношении АОС3.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению общей формулы



в которой
кольцо А выбирают из группы А-Г1, состоящей из:



R^1 выбирают из группы R^1 -G1, состоящей из H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_{1-4} -алкил, -O- $(C_{1-4}$ -алкил), $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-4}$ -алкил), -C(=O)-гетероцикл, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}$ -алкил), $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-4}$ -алкил) $_2$, -C(=O)-NH- C_{3-6} -циклоалкил, -C(=O)-NH-гетероцикл, $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1-3}$ -алкил), -N(C_{1-3} -алкил)-C(=O)- $(C_{1-4}$ -алкил), -N(C_{1-3} -алкил)-C(=O)- NH_2 , -NH-C(=O)-NH- $(C_{1-4}$ -алкил), гетероцикл и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O- $(C_{1-3}$ -алкильной) группой; и

где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей в себя азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C_{1-3} -алкил, -C(=O)- CH_3 и -C(=O)-циклопропил; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2; и

n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

где в любом определении, упомянутом выше, если не указано иное, любая алкильная группа или подгруппа может быть линейной или разветвленной и необязательно замещена 1 или несколькими атомами F,

его таутомер или стереоизомеры,

или его соль,

или его сольват или гидрат.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединения общей формулы (I) и к новым промежуточным соединениям в этих способах.

Другой аспект изобретения относится к соли соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, в частности, к их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или несколько соединений общей формулы (I) или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей согласно изобретению, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием активности АОСЗ у пациента, нуждающегося в этом, отличающемуся тем, что соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту.

В соответствии с другим аспектом изобретения предложен способ лечения рака, НАСГ (неалкогольного стеатогепатита), легочного фиброза, ретинопатии, нефропатии или инсульта у пациента, нуждающегося в этом, отличающемуся тем, что соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту.

В соответствии с другим аспектом изобретения предложено применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для терапевтического способа, как описано выше или ниже.

В соответствии с другим аспектом изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом способе, как описано выше или ниже.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием АОСЗ у пациента, который включает стадию введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами для лечения или предупреждения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием АОСЗ.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение согласно общей формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или

несколько дополнительных терапевтических средств, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Другие аспекты изобретения станут очевидны специалисту в данной области из описания и экспериментальной части, как описано в настоящем изобретении выше и ниже.

Подробное описание

Если не указано иное, группы, остатки и заместители, в частности A , R^1 и R^2 , имеют определения, приведенные выше и ниже. Если остатки, заместители или группы встречаются в соединении несколько раз, как, например, R^2 , то они могут иметь одинаковые или разные значения. Некоторые предпочтительные значения отдельных групп и заместителей соединений в соответствии с изобретением будут приведены ниже. Любое и каждое из этих определений можно сочетать друг с другом.

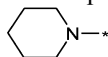
A.

A-G1.

Кольцо A предпочтительно выбирают из группы A-G1, как определено выше.

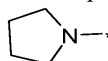
A-G2.

В другом варианте осуществления кольцо A выбирают из группы A-G2, состоящей из



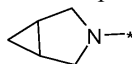
A-G3.

В другом варианте осуществления кольцо A выбирают из группы A-G3, состоящей из



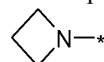
A-G4.

В другом варианте осуществления кольцо A выбирают из группы A-G4, состоящей из



A-G5.

В другом варианте осуществления кольцо A выбирают из группы A-G5, состоящей из



R^1 .

R^1 -G1.

Группу R^1 предпочтительно выбирают из группы R^1 -G1, как определено выше.

R^1 -G1a.

В одном варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G1a, включающей в себя:

H, F, Cl, -OH, $C_{1,4}$ -алкил, -O-($C_{1,2}$ -алкил), $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1,2}$ -алкил), -C(=O)-гетероцикл, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1,4}$ -алкил), $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)(C_{1,3}$ -алкил), -C(=O)-NH-циклопропил, -C(=O)-NH-гетероцикл, $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-(C_{1,3}$ -алкил), -N($C_{1,2}$ -алкил)-C(=O)-(C_{1,2}-алкил), -N($C_{1,2}$ -алкил)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-($C_{1,2}$ -алкил), гетероцикл и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH или -O-($C_{1,2}$ -алкильной) группой; и

где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей в себя азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, $C_{1,2}$ -алкил, -C(=O)-CH₃ и -C(=O)-циклопропил; и

где m означает 0 или 1; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R^1 -G1b.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G1b, включающей в себя:

H, F, -OH, -CH₃, -CF₃, -O-CH₃, -COOH, $-(CH_2)_m-C(=O)-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$, -C(=O)-NH-($C_{1,3}$ -алкил), $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, -C(=O)-NH-циклопропил, 1-(циклопропилкарбонил)-пиперидин-4-ил и 3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-ил,

где каждая этильная группа или подгруппа необязательно замещена в положении 2 одним атомом F, одной OH или одной -O-CH₃ группой; и

где каждая пропильная группа или подгруппа необязательно замещена в положении 2 или 3 от 1 до 3 атомами F; и

где m означает 0 или 1; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

Если n означает 2, то вторую R^1 группу из R^1 -G1, R^1 -G1a или R^1 -G1b предпочтительно выбирают из группы, включающей в себя F, CH₃, CF₃ и фенил.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G2, включающей в себя:

H, F, -OH, $C_{1,4}$ -алкил, -O-($C_{1,4}$ -алкил), $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1,4}$ -алкил), -C(=O)-гетероцикл, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1,4}$ -алкил), $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1,4}$ -алкил)₂, -C(=O)-

NH-C₃₋₆-циклоалкил, -C(=O)-NH-гетероциклил, -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C₁₋₃-алкил), -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-(C₁₋₄-алкил), -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), гетероциклил и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O-(C₁₋₃-алкильной) группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей в себя азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C₁₋₃-алкил, -C(=O)-CH₃ и -C(=O)-циклопропил; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R¹-G2a.

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G2a, включающей в себя:

H, -OH, C₁₋₂-алкил, -O-(C₁₋₂-алкил), -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-C(=O)-O-(C₁₋₂-алкил), -C(=O)-гетероциклил, -(CH₂)_m-C(=O)-NH₂, -(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), -(CH₂)_m-C(=O)-N(C₁₋₂-алкил)₂, -C(=O)-NH-C₃₋₆-циклопропил, -C(=O)-NH-гетероциклил, -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C₁₋₃-алкил), -N(CH₃)-C(=O)-(C₁₋₂-алкил), -N(CH₃)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁₋₃-алкил), гетероциклил и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH или -O-CH₃ группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей в себя азетидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C₁₋₃-алкил и -C(=O)-CH₃; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R¹-G2b.

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G2b, состоящей из:

H, -OH, C₁₋₂-алкил, -O-CH₃, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-C(=O)-O-CH₃, -C(=O)-гетероциклил, -(CH₂)_m-C(=O)-NH₂, -(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), -(CH₂)_m-C(=O)-N(CH₃)₂, -C(=O)-NH-C₃₋₆-циклопропил, -C(=O)-NH-тетрагидропиранил, -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C₁₋₂-алкил), -N(CH₃)-C(=O)-CH₃, -N(CH₃)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-CH₃, имидазолидинил и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH группой; и

где имидазолидинильная группа необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо и CH₃, и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей в себя азетидинил и морфолинил и необязательно замещен одной CH₃; и

где m означает 0 или 1; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

Группы R¹-G2, R¹-G2a и R¹-G2b предпочтительно комбинировать с группой A-G2.

если n означает 2, то вторую R¹ группу из R¹-G2, R¹-G2a или R¹-G2b предпочтительно выбирают из группы, включающей в себя CH₃, CF₃ и фенил.

R¹-G3.

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G3, включающей в себя:

H, F, Cl, -OH, -O-(C₁₋₄-алкил), -C(=O)-гетероциклил, -(CH₂)_m-C(=O)-NH₂, -(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), -(CH₂)_m-C(=O)-N(C₁₋₄-алкил)₂, -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C₁₋₃-алкил) и -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-(C₁₋₄-алкил),

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O-(C₁₋₃-алкильной) группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей в себя азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной оксо или C₁₋₃-алкильной группой; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R¹-G3a.

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G3a, включающей в себя:

H, F, -OH, -O-(C₁₋₂-алкил), -C(=O)-морфолинил, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), -C(=O)-N(C₁₋₃-алкил)₂, -NH-C(=O)-(C₁₋₂-алкил) и -N(CH₃)-C(=O)-(C₁₋₂-алкил),

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH или -O-(C₁₋₃-алкильной) группой; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R¹-G3b.

В другом варианте осуществления группу R¹ выбирают из группы R¹-G3b, включающей в себя:

H, F, -OH, -O-CH₃, -C(=O)-морфолинил, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), -C(=O)-N(CH₃)₂ и -NH-C(=O)-CH₃,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена одной OH группой; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

Группы R¹-G3, R¹-G3a и R¹-G3b предпочтительно комбинировать с группой A-G3.

если n означает 2, то вторая группа R¹ из R¹-G3, R¹-G3a или R¹-G3b предпочтительно означает F.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G4, включающей в себя:

H, $-(CH_2)_m-COOH$, $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1.4}\text{-алкил})$, $-C(=O)$ -гетероциклил, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1.4}\text{-алкил})$ и $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1.4}\text{-алкил})_2$,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или $-O-(C_{1.3}\text{-алкильной})$ группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей в себя азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной оксо или $C_{1.3}$ -алкильной группой; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R^1 -G4a.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G4a, включающей в себя:

H, $-COOH$, $-C(=O)-O-(C_{1.2}\text{-алкил})$, $-C(=O)$ -морфолинил, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-(C_{1.4}\text{-алкил})$ и $-C(=O)-N(C_{1.4}\text{-алкил})_2$,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH или $-O-(C_{1.3}\text{-алкильной})$ группой; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R^1 -G4b.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G4b, включающей в себя:

H, $-COOH$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)$ -морфолинил, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-(C_{1.4}\text{-алкил})$ и $-C(=O)-N(CH_3)(C_{1.4}\text{-алкил})$,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена одной группой $-O-CH_3$.

Группы R^1 -G4, R^1 -G4a и R^1 -G4b предпочтительно комбинировать с группой A-G4.

Если A выбирают из A-G4, то n предпочтительно означает 1.

R^1 -G5.

В одном варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G5, состоящей из:

H, F, Cl, Br, CN, $-OH$, $C_{1.4}$ -алкил, $-O-(C_{1.4}\text{-алкил})$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-(C_{1.4}\text{-алкил})$, $-C(=O)-N(C_{1.4}\text{-алкил})_2$ и гетероциклил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или $-O-(C_{1.3}\text{-алкильной})$ группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей в себя азетидинил и пиперидинил, и необязательно замещенной одной $C_{1.3}$ -алкильной, $-C(=O)-CH_3$ или $-C(=O)$ -циклопропильной группой; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R^1 -G5a.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G5a, включающей в себя:

H, F, $-OH$, $C_{1.4}$ -алкил, $-O-(C_{1.2}\text{-алкил})$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-(C_{1.2}\text{-алкил})$, $-C(=O)-N(C_{1.2}\text{-алкил})_2$ и пиперидинил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH группой; и

где пиперидинильная группа необязательно замещена одной $-C(=O)-CH_3$ или $-C(=O)$ -циклопропильной группой; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

R^1 -G5b.

В другом варианте осуществления группу R^1 выбирают из группы R^1 -G5b, включающей в себя:

H, F, $-OH$, $C_{1.4}$ -алкил, $-O-CH_3$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-(CH_3)$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$ и пиперидинил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена одной OH группой; и

где пиперидинильная группа необязательно замещена одной $-C(=O)$ -циклопропильной группой; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2.

Группы R^1 -G5, R^1 -G5a и R^1 -G5b предпочтительно комбинировать с группой A-G5.

если n означает 2, то вторую группу R^1 из R^1 -G5, R^1 -G5a или R^1 -G5b предпочтительно выбирают из группы, включающей в себя F и CH_3 .

n.

В одном варианте осуществления n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

Предпочтительно n означает 1.

В другом варианте осуществления n означает 2.

m.

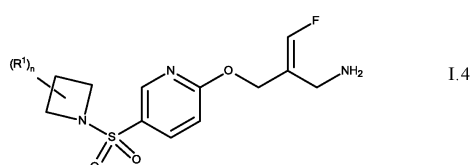
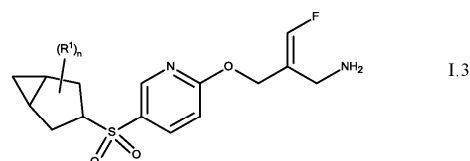
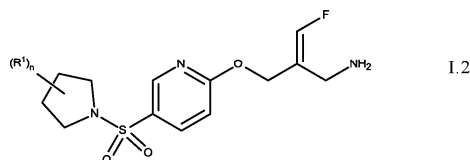
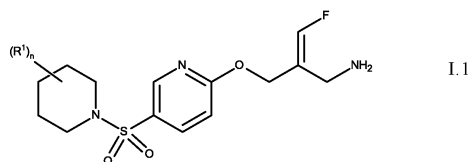
В одном варианте осуществления m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

Предпочтительно m означает 0 или 1.

В другом варианте осуществления m означает 0.

В еще одном варианте осуществления m означает 1.

Следующие предпочтительные варианты осуществления соединений формулы I описаны с использованием общих формул I.1-I.4, в которые включены любые их таутомеры, сольваты, гидраты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли.



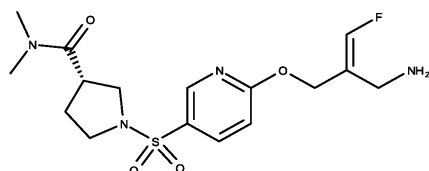
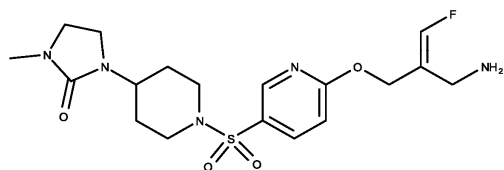
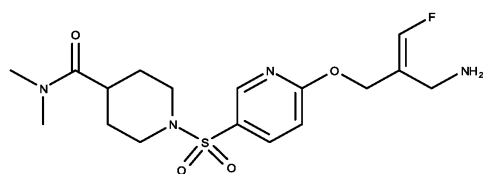
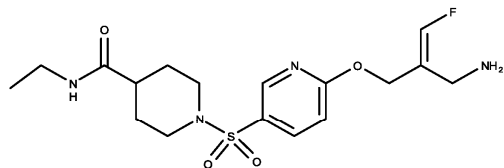
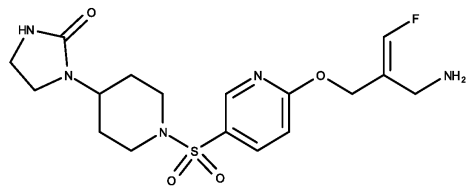
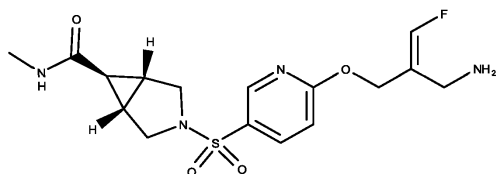
В приведенных выше формулах (I.1)-(I.4), n и группа R¹ имеют приведенные выше определения.

Примеры предпочтительных подродовых вариантов осуществления (E) в соответствии с настоящим изобретением изложены в следующей таблице, в которой каждая группа заместителей для каждого варианта осуществления определена в соответствии с определениями, изложенными выше:

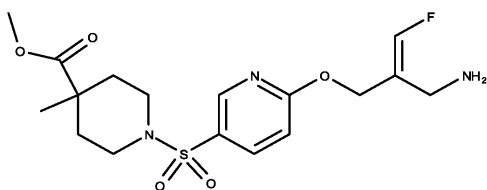
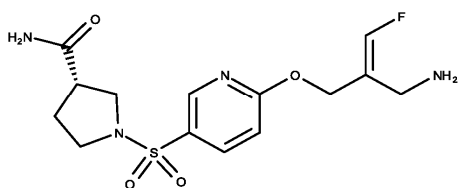
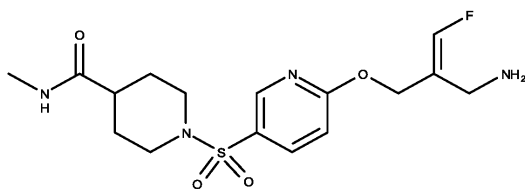
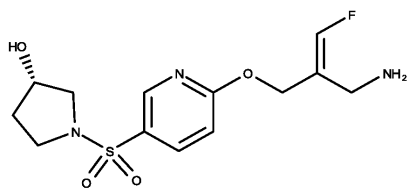
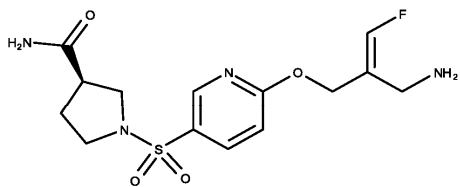
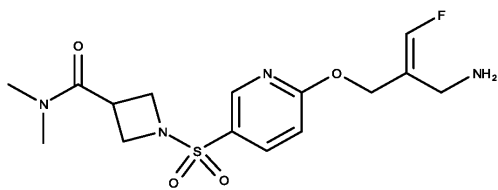
Вариант осуществления	Формула	A	R ¹	n
E1	I	A-G1	R ¹ -G1	1 или 2
E2	I	A-G1	R ¹ -G1	1
E3	I	A-G1	R ¹ -G1a	1 или 2
E4	I	A-G1	R ¹ -G1a	1
E5	I	A-G1	R ¹ -G1b	1 или 2
E6	I	A-G1	R ¹ -G1b	1
E7	I	A-G2	R ¹ -G2	1 или 2
E8	I	A-G2	R ¹ -G2	1
E9	I	A-G2	R ¹ -G2a	1 или 2
E10	I	A-G2	R ¹ -G2a	1
E11	I	A-G2	R ¹ -G2b	1 или 2
E12	I	A-G2	R ¹ -G2b	1
E13	I	A-G3	R ¹ -G3	1 или 2
E14	I	A-G3	R ¹ -G3	1
E15	I	A-G3	R ¹ -G3a	1 или 2
E16	I	A-G3	R ¹ -G3a	1
E17	I	A-G3	R ¹ -G3b	1 или 2
E18	I	A-G3	R ¹ -G3b	1
E19	I	A-G4	R ¹ -G4	1 или 2
E20	I	A-G4	R ¹ -G4	1
E21	I	A-G4	R ¹ -G4a	1 или 2
E22	I	A-G4	R ¹ -G4a	1
E23	I	A-G4	R ¹ -G4b	1
E24	I	A-G5	R ¹ -G5	1 или 2
E25	I	A-G5	R ¹ -G5	1
E26	I	A-G5	R ¹ -G5a	1 или 2
E27	I	A-G5	R ¹ -G5a	1
E28	I	A-G5	R ¹ -G5b	1 или 2
E29	I	A-G5	R ¹ -G5b	1

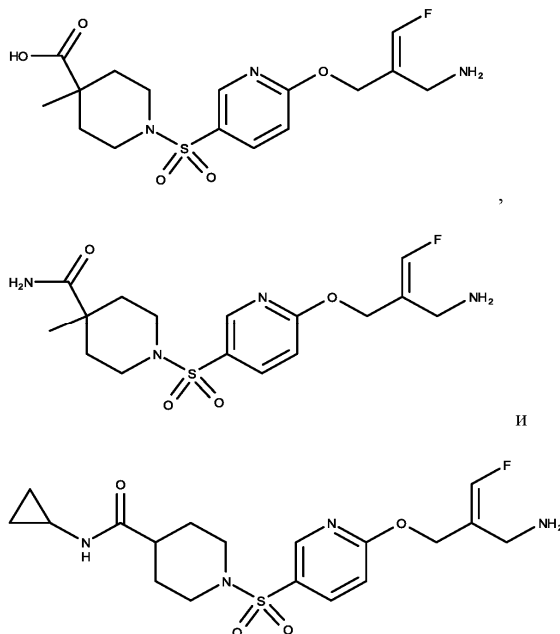
К предпочтительным соединениям в соответствии с изобретением относят:

043735



043735





и их соли, предпочтительно их фармацевтически приемлемые соли.

Особенно предпочтительные соединения, включая их таутомеры и стереоизомеры, их соли или любые их сольваты или гидраты, описаны в экспериментальном разделе ниже.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены с использованием способов синтеза, которые известны специалисту в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу. Предпочтительно соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным ниже, в частности, как описано в экспериментальном разделе.

Понятия и определения.

Терминам, конкретно не определенным в настоящем изобретении, следует придавать значения, которые будут даны им специалистом в данной области в свете раскрытия и контекста. Однако, как они использованы в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение, и соблюдаются следующие соглашения.

Термины "соединение(я) в соответствии с настоящим изобретением", "соединение(я) формулы (I)", "соединение(я) согласно изобретению" и тому подобное обозначают соединения формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, включая их таутомеры, стереоизомеры и их смеси и их соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты таких соединений, включая сольваты и гидраты таких таутомеров, стереоизомеров и их солей.

Несмотря на вышесказанное, предлагаемые в изобретении соединения всегда имеют E-конфигурацию во фрагменте винилфторида.

Термины "лечение" и "лечить" охватывают как предупредительное, то есть профилактическое, так и терапевтическое, т.е. лечебное и/или паллиативное лечение. Таким образом, термины "лечение" и "лечить" относятся к терапевтическому лечению пациентов, у которых уже развилось указанное состояние, в частности, в явной форме. Терапевтическое лечение может быть симптоматическим лечением для облегчения симптомов конкретного показания или причинного лечения для того, чтобы полностью или частично изменить условия показания или для остановки или замедления прогрессирования заболевания. Таким образом, композиции и способы в соответствии с настоящим изобретением можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для длительной терапии. Кроме того, термины "лечение" и "лечить" включают профилактическое лечение, то есть лечение пациентов с риском развития состояния, упомянутого выше, таким образом снижая указанный риск.

Если настоящее изобретение относится к пациентам, нуждающимся в лечении, то в первую очередь оно относится к лечению млекопитающих, в частности людей.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, которое (I) лечит или предотвращает конкретное заболевание или состояние, (II) смягчает, ослабляет или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания или состояния или (III) предотвращает или задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанного в настоящем изобретении.

Используемые в настоящем изобретении термины "модулированный" или "модулирующий", или "модулировать (модулирует)", если не указано иное, относится к ингибированию АОСЗ одним или несколькими соединениями в соответствии с настоящим изобретением.

Используемые в настоящем изобретении термины "опосредованный" или "опосредование" или "опосредствовать", если не указано иное, относятся к (I) лечению, включая предупреждение конкретного заболевания или состояния, (II) ослабление, улучшение или устранение одного или большего количества симптомов конкретного заболевания или состояния, или (III) предотвращение или задержку появления одного или большего количества симптомов конкретного заболевания или состояния, описанных в настоящем изобретении.

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

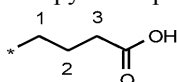
В определенных ниже группах, радикалах или фрагментах число атомов углерода часто указывают перед группой, например, C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Как правило, для групп, включающих две или несколько подгрупп, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикала, например, заместитель "арил-C_{1,3}-алкил-" означает арильную группу, которая связана с группой C_{1,3}-алкила, последняя из которых связана с ядром или с группой, к которой присоединен заместитель.

В случае, когда соединение в соответствии с настоящим изобретением изображено в форме химического названия и в виде формулы, в случае любого расхождения преимущественную силу имеет формула.

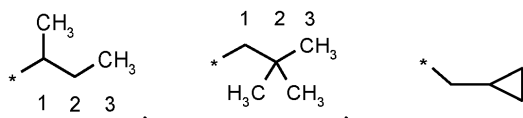
Звездочка может быть использована в подформулах для обозначения связи, которая связана с основной молекулой, как определено.

Нумерация атомов заместителя начинается с атома, который находится ближе всего к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

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



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



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

В определении группы выражение "где каждая группа X, Y и Z необязательно замещена посредством" и тому подобное означает, что каждая группа X, каждая группа Y и каждая группа Z, или каждая в виде отдельной группы, или каждая в виде части составной группы может быть замещена, как определено. Например, определение "R^{ex}" означает H, C_{1,3}-алкил, C_{3,6}-циклоалкил, C_{3,6}-циклоалкил-C_{1,3}-алкил или C_{1,3}-алкил-O-, причем каждая алкильная группа необязательно замещена посредством одного или большего количества L^{ex}, или подобное означает, что в каждой из вышеупомянутых групп, которые включают термин алкил, т.е. в каждой из групп C_{1,3}-алкил, C_{3,6}-циклоалкил-C_{1,3}-алкил и C_{1,3}-алкил-O-, алкильный фрагмент может быть замещен посредством L^{ex}, как определено.

В дальнейшем термин "бициклический" включает спироциклический.

Если не указано конкретно, то во всем описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных соотношениях отдельных энантиомеров, смесей диастереомеров или смесей любой из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения. Несмотря на вышесказанное, предлагаемые в изобретении соединения всегда имеют E-конфигурацию во фрагменте винилфторида.

Используемое в настоящем изобретении выражение "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые с медицинской точки зрения, пригодны к применению при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа или другой трудности, или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как

амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное.

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

Соли других кислот, отличающихся от упомянутых выше, которые, например, применимы для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, соли трифторацетата), также являются частью изобретения.

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

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

Термин " C_{3-n} -циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n , или отдельно, или в сочетании с другим радикалом, означает циклический насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с от 3 до n атомами С. Циклическая группа может быть моно-, би-, три- или спироциклической, наиболее предпочтительно моноциклической. Примеры таких циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклододецил, бицикло[3.2.1]октил, спиро[4.5]децил, норпинил, норбонил, норкарил, адамантил и т.д.

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

Все остатки и заместители, как определено выше и ниже, могут быть замещены одним или несколькими атомами F.

Фармакологическая активность.

Активность соединений может быть показана с использованием нижеследующего анализа АОСЗ.

Биохимический анализ АОСЗ.

Анализ MAO-Glo™ (коммерчески доступный от PROMEGA, #V1402) обеспечивает чувствительный метод измерения активности моноаминоксидазы (MAO) (Valley, M. P. и соавт., 2006, Anal. Biochem. 359: 238-246) из различных тканей, биологических жидкостей или рекомбинантных экспрессированных или очищенных ферментов. В качестве субстрата используют производное люциферина жука ((4S)-4,5-дигидро-2-(6-гидроксibenзотиазол-4-тиазол-карбоновой кислоты), которое окисляется по фрагменту первичного амина. После спонтанного удаления и катализируемой реакцией эстеразы оборот люциферина люциферазой регистрируют как сигнал активности АОСЗ.

Для определения активности АОСЗ или ингибирующей эффективности соединения, ингибирующие соединения растворяют в ДМСО и доводят до соответствующей концентрации для анализа с помощью реакционного буфера (50 мМ HEPES, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1,4 мМ MgCl₂, 120 мМ NaCl, 0,001% (об./об.) Tween 20, 100 мкМ TCEP, pH 7,4). Аликвоту 3 мкл разведения соединения добавляют в 384-луночный планшет (Optiplate, PS, с плоским дном, белый, PERKIN ELMER, #6007290) с конечной концентрацией ДМСО 6,6%. Рекомбинантные клетки CHO, сверхэкспрессирующие фермент АОСЗ человека (1500 клеток/луночка), мыши (1000 клеток/луночка) или крысы (500 клеток/луночка) разбавляют в реакционном буфере и добавляют в лунки в объеме 15 мкл. После инкубации в течение 20 мин при 37°C добавляют 2 мкл субстрата MAO (растворенного в ДМСО при 16 мМ, доведенного до аналитической концентрации в реакционном буфере до конечной аналитической концентрации 20 мкМ) и дополнительно инкубируют в течение 60 мин при 37°C. Оборот субстрата определяют добавлением 20 мкл смеси для обнаружения, которая была получена добавлением восстанавливающего буфера с эстеразой (PROMEGA, #V1402) к реагенту для обнаружения люциферина (PROMEGA, #V1402). После 20-минутного инкубационного периода люминесцентный сигнал измеряют с помощью считывающего устройства Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER).

Альтернативными анализами для определения ферментативной активности АОСЗ могут быть экстракция продукта реакции с бензиламином, меченным ¹⁴C или реакция моноаминоксидазы Amplex Red (Molecular Probes, Нидерланды), как описано в Gella и соавт. (Gella, A. и соавт., 2013, J. Neural Transm. 120: 1015-1018).

Соединения общей формулы (I) согласно изобретению, например, имеют значения IC₅₀ ниже 5000, особенно ниже 1000, предпочтительно ниже 300, наиболее предпочтительно ниже 100 нМ.

Биохимический анализ АОСЗ.

Amplex® Red Assay (коммерчески доступный от Thermo Fisher Scientific) обеспечивает чувстви-

тельный метод обнаружения H_2O_2 образующегося во время ферментативных реакций, таких как окисление амина, катализируемое АОС2. Реагент для анализа представляет собой бесцветный субстрат (N-ацетил-3,7-дигидроксибензоксазин), который реагирует в стехиометрии 1:1 с пероксидом водорода (H_2O_2) с образованием флуоресцентного красителя резорруфина (7-гидроксибензоксазин-3-он, максимумы возбуждение/испускание = 570/585 нм).

Для определения активности АОС2 или эффективности ингибирования соединения АОС2, ингибирующие соединения растворяют в ДМСО и доводят до соответствующей 20-кратной концентрации с помощью реакционного буфера (100 мМ фосфат натрия, 0,05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich, pH 7,4). Аликвоту 5 мкл разведения соединения добавляют в 96-луночный планшет (плоское дно F, черный, GREINER bio-one, #655900) в концентрации ДМСО 2%.

Фермент АОС2, содержащий клеточный гомогенат, получают путем временной трансфекции 6x10⁶ клеток HEK293 на флакон (T75) с 9 мкг pCMV-SPORT6-АОС2 (BC142641rc, #pCS6(BC142641)-seq-TCHS1003-GVO-TRI, BioCat) в 750 мкл культуральной среды EMEM (#BE12-611F, Lonza) и 33,75 мкл Attractene (#301005, Qiagen). Клетки культивируют в течение 3 дней в культуральной среде EMEM, содержащей 10% ТФС (#04-00-1A, Biological Industries). После двукратной промывки ледяным ФСБ клетки лизируют механической гомогенизацией и очищенные супернатанты подвергают шоковой заморозке в жидком азоте и хранят при -80°C.

Для определения ферментативной активности АОС2 лизаты клеток размораживают на льду и добавляют 1:1 реакционным буфером. Аликвоту 45 мкл добавляют к разведенному соединению и инкубируют в течение 30 мин при 37°C. Ферментативная реакция начинается с добавления 50 мкл реакционной смеси Amplex® Red (конечная концентрация анализа: 100 мМ фосфата натрия, 120 мкМ реагента Amplex® Red (#A22177 Molecular Probes), 1,5 Ед/мл пероксидазы хрена (#P8375 Sigma-Aldrich), 2 мМ фенилэтиламина (#P6513-25G Sigma-Aldrich), 0,05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7,4, 37°C).

Оборот субстрата за время определяют непосредственно с помощью флуоресцентного ридера (Ex 540 нм/Em 590 нм), такого как Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER) в течение 60 мин. (см. Anal Biochem (1997) 253:169-174; Anal Biochem (1997) 253:162-168).

Биохимический анализ АОС1.

Amplex® Red Assay (доступный от Thermo Fisher Scientific) представляет собой чувствительный метод обнаружения H_2O_2 , образующегося во время ферментативных реакций, таких как окисление амина, катализируемое АОС1. Реагент для анализа представляет собой бесцветный субстрат (N-ацетил-3,7-дигидроксибензоксазин), который реагирует в стехиометрии 1:1 с пероксидом водорода (H_2O_2) с образованием флуоресцентного красителя резорруфина (7-гидроксибензоксазин-3-он, максимумы возбуждение/испускание = 570/585 нм).

Для определения активности АОС1 или ингибирующей АОС1 эффективности соединения ингибирующие соединения растворяют в ДМСО и доводят до соответствующей концентрации с помощью реакционного буфера (100 мМ фосфат натрия, 0,05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7,4). Аликвоту 3 мкл разведения соединения добавляют в 384-луночный планшет (Optiplate, PS, плоское дно F, черный, PERKIN ELMER, #6007270) в концентрации ДМСО 6,6%.

Аликвоту фермента АОС1 (#8297-AO-010, R&D Systems) размораживают на льду, разбавляют в реакционном буфере и добавляют в объеме 7 мкл в лунки, чтобы получить конечную концентрацию для анализа 1 нг/лунку. После инкубации ингибитора и фермента в течение 30 мин при 37°C ферментативная реакция начинается с добавления 10 мкл реакционной смеси Amplex® Red (конечная концентрация анализа: 100 мМ фосфат натрия, 120 мкМ реагента Amplex® Red (#A22177 Molecular Probes), 1,5 Ед/мл пероксидазы хрена (#P8375 Sigma-Aldrich), 200 мкМ путресцина (#P7505 Sigma-Aldrich), 0,05% Pluronic F-127 (#P3000MP Sigma-Aldrich), pH 7,4, 37°C).

После инкубации в течение 30 минут при 37°C оборот субстрата определяют непосредственно (или после добавления избытка ингибитора аминоксидазы) с помощью флуоресцентного ридера (Ex 540 нм/Em 590 нм), такого как Envision 2104 Multilabel Reader (PERKIN ELMER).

В приведенной ниже таблице представлена активность, выраженная в виде IC_{50} (нМ) соединений в соответствии с изобретением, где значения IC_{50} определены в анализах АОС3, АОС2 и АОС1, как описано выше. Термин "Пример" относится к номерам примеров согласно следующему экспериментальному разделу.

Биологические данные соединений в соответствии с настоящим изобретением, полученные в анализах АОС3, АОС2 и АОС1. н.о. = не определено.

Пример	АОС3 IC ₅₀	АОС2 IC ₅₀	АОС1 IC ₅₀
01	12 нМ	162 нМ	43370 нМ
02	33 нМ	1139 нМ	>49992 нМ
03	25 нМ	1022 нМ	23641 нМ
04	49 нМ	806 нМ	>50000 нМ
05	73 нМ	629 нМ	>50000 нМ
06	61 нМ	593 нМ	>50000 нМ
07	37 нМ	531 нМ	>50000 нМ
08	37 нМ	524 нМ	>50000 нМ
09	39 нМ	489 нМ	6174 нМ
10	52 нМ	407 нМ	>50000 нМ
11	12 нМ	401 нМ	>49954 нМ
12	38 нМ	385 нМ	>49980 нМ
13	43 нМ	358 нМ	>50000 нМ
14	41 нМ	306 нМ	14255 нМ
15	38 нМ	263 нМ	>50000 нМ
16	30 нМ	262 нМ	>50000 нМ
17	8 нМ	251 нМ	>50000 нМ
18	37 нМ	244 нМ	>50000 нМ
19	32 нМ	214 нМ	>50000 нМ
20	54 нМ	192 нМ	>50000 нМ
21	20 нМ	190 нМ	>49974 нМ
22	11 нМ	188 нМ	>50000 нМ
23	62 нМ	180 нМ	>50000 нМ
24	28 нМ	165 нМ	>50000 нМ
25	36 нМ	164 нМ	26661 нМ
26	45 нМ	164 нМ	>50000 нМ
27	51 нМ	160 нМ	>50000 нМ
28	42 нМ	158 нМ	>49948 нМ
29	36 нМ	151 нМ	>49966 нМ

30	46 нМ	126 нМ	11387 нМ
31	21 нМ	121 нМ	>49970 нМ
32	17 нМ	73 нМ	39500 нМ
33	15 нМ	49 нМ	33032 нМ
34	14 нМ	14 нМ	15847 нМ
35	38 нМ	207 нМ	>50000 нМ
36	67 нМ	551 нМ	>50000 нМ
37	15 нМ	451 нМ	22572 нМ
38	13 нМ	278 нМ	>49976 нМ
39	19 нМ	262 нМ	16975 нМ
40	26 нМ	125 нМ	>50000 нМ
41	5 нМ	123 нМ	25390 нМ
42	20 нМ	87 нМ	>49973 нМ
43	16 нМ	69 нМ	36481 нМ
44	14 нМ	574 нМ	>50000 нМ
45	10 нМ	307 нМ	11399 нМ
46	10 нМ	234 нМ	>49993 нМ
47	5 нМ	144 нМ	23169 нМ
48	24 нМ	67 нМ	1485 нМ
49	21 нМ	50 нМ	>50000 нМ
50	20 нМ	24 нМ	>50000 нМ
51	13 нМ	325 нМ	48005 нМ
52	9 нМ	315 нМ	41750 нМ
53	15 нМ	19 нМ	>50000 нМ
54	308 нМ	4 нМ	>50000 нМ
55	391 нМ	50 нМ	>49957 нМ
56	89 нМ	34 нМ	34674 нМ
57	2690 нМ	6 нМ	>50000 нМ
58	114 нМ	363 нМ	>49945 нМ
59	18 нМ	н.о.	27250 нМ
60	21 нМ	92 нМ	>50000 нМ
61	26 нМ	61 нМ	>50000 нМ
62	18 нМ	н.о.	>50000 нМ
63	19 нМ	н.о.	>50000 нМ
64	17 нМ	н.о.	>50000 нМ
65	11 нМ	н.о.	>50000 нМ
66	23 нМ	н.о.	31003 нМ

Согласно ферментативной активности ткани АОС2, единственной тканью человека с высокой активностью, подобной АОС2, является сетчатка, а экспрессия связана с капиллярами сетчатки, как показали иммуногистохимические исследования. В соответствии с ферментативной функцией и локализацией экспрессии физиологическая функция АОС2 может напоминать гомолог АОС3, который описан как релевантный, например, для нейрососудистого воспаления, воспаления сетчатки и рекрутирования иммунных клеток (Matsuda и соавт. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017, 58(7): 3254-3261, Noda и соавт. FASEB J. 2008, 4: 1094-103). Данных о фармакологическом ингибировании или генетическом истощении АОС2

пока нет, и поэтому трудно оценить вклад АОС2 в воспаление сетчатки и сосудов.

Тем не менее, по сравнению с одним только ингибированием АОС3, комбинированное ингибирование АОС2 и АОС3 может увеличивать противовоспалительное действие у человека, в частности, при лечении глазных заболеваний.

Следовательно, задача изобретения состояла в том, чтобы предоставить соединения с высокой активностью в отношении АОС3 и АОС2 для достижения желаемых фармакологических эффектов.

Теперь же было обнаружено, что неожиданным образом соединения согласно настоящему изобретению являются более активными ингибиторами АОС2, чем соответствующие соединения из предшествующего уровня техники, как, например, описанные в WO 2013/163675 и WO 2018/027892, т.е. замена фенильного фрагмента пиридинильным фрагментом и введение азетидинил-, пирролидинил- или пиперидинилсульфонамидов приводит к соединениям с улучшенной ингибирующей активностью в отношении АОС2, не влияя на активность в отношении АОС3.

Поскольку оно имеет заместитель вторичного амина в сульфонамидной группе, соединение 14 из заявки WO 2013/163675 представляет собой наиболее близкое по структуре сравнительное соединение в отличие от заявляемых в настоящем изобретении циклических аминов в том же положении. Соединение 14 из WO 2013/163675 содержит диметиламиносульфонамидную группу по сравнению с циклическими азетидинил-, пирролидинил- или пиперидинилсульфонамидами, раскрытыми в настоящем изобретении. Кроме того, соединение 14 из WO 2013/163675 содержит фенильную группу, тогда как соединения, раскрытые в настоящем изобретении, содержат пиридинильную группу. Хотя соединение 14 из WO 2013/163675 является слабым ингибитором АОС2 ($IC_{50} = 1164$ нМ, прибл. в 145 раз выше, чем IC_{50} в отношении АОС3), соединение в соответствии с настоящим изобретением проявляет улучшенную ингибирующую активность в отношении АОС2, как показано в примерах 42, 35, 40 (каждый примерно в 5 раз менее активен в отношении АОС2 по сравнению с АОС3) и 45 (прибл. в 30 раз менее активен в отношении АОС2 по сравнению с АОС3) в следующей таблице.

Эталонные соединения А и В, которые структурно отличаются от примеров 42 и 35 в соответствии с настоящим изобретением только фенильной группой по сравнению с пиридинильной группой, могут быть получены аналогично синтезу, описанному в WO 2013/163675. Для сравнения, производные пиридинила в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют повышенную ингибирующую способность в отношении АОС2. Контрольное соединение А в 22 раза (соотношение IC_{50} АОС2 / IC_{50} АОС3) менее активно в отношении АОС2 по сравнению с АОС3, в то время как аналог пиридинила из примера 42 только в 4 раза менее активен в отношении АОС2. Контрольное соединение В в 92 раза менее активно в отношении АОС2 по сравнению с АОС3, в то время как аналог пиридинила из примера 42 только в 5 раз менее активен в отношении АОС2.

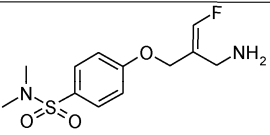
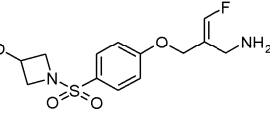
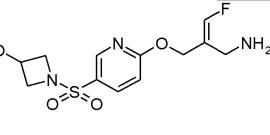
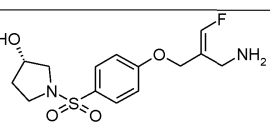
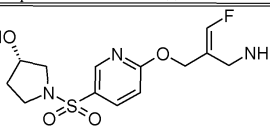
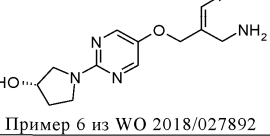
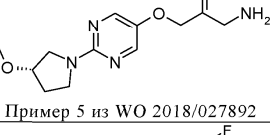
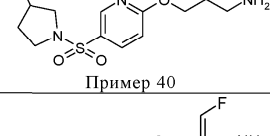
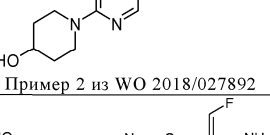
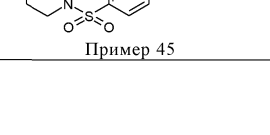
Экспрессия и ферментативная активность АОС1 в основном обнаруживаются в кишечнике, плаценте и почках. Фермент катализирует окисление первичных аминов, полученных с пищей, и защищает человека от кардиометаболических эффектов гистамина, путресцина, триптамина и кадаверина. Ингибирование АОС1 может привести к нарушению толерантности к гистамину, который принимают внутрь, что приведет к повышению уровня гистамина в плазме и тканях, что может вызвать нежелательные явления или нежелательные побочные эффекты, такие как снижение артериального давления и компенсацию за счет учащенного сердцебиения, тахикардия, головная боль, приливы, крапивница, зуд, бронхоспазм и остановка сердца (Maintz L. and Novak N. 2007. *Am. J. Clin. Nutr.* 85: 1185-96). Последствия ингибирования АОС1 в сочетании с приемом гистамина были продемонстрированы в экспериментах на свиньях: после применения ингибитора АОС1 аминогуанидина (100 мг/кг) и зондирования гистамина (2 мг/кг) у животных наблюдали повышение уровня гистамина в крови, сопровождаемое падением артериального давления, учащением пульса, приливом, рвотой и смертью (3 из 15 животных) (Sattler J. 1988. *Agents and Actions*, 23: 361-365) в условиях эксперимента. Непереносимость гистамина у людей была связана с мутациями в промоторной области АОС1, что приводило к снижению экспрессии мРНК и активности АОС1 в плазме (Maintz и соавт. 2011. *Allergy* 66: 893-902).

Следовательно, задача изобретения состояла в том, чтобы предоставить соединения с низкой активностью в отношении АОС1 во избежание таких нежелательных побочных эффектов.

В настоящее время было обнаружено, что неожиданным образом соединения в соответствии с настоящим изобретением проявляют повышенную селективность в отношении АОС1 по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники, в частности, с соединениями, раскрытыми в WO 2018/027892. Примеры 6, 5 и 2 из заявки WO 2018/027892 отличаются от примеров 35, 40 и 45, соответственно пиридинильной группой по сравнению с пиридинильной группой и отсутствием сульфонильной группы. В то время как пример 6 из WO 2018/027892 и пиридинилсульфонильный аналог из примера 35 в соответствии с настоящим изобретением одинаково эффективны в отношении АОС3, Пример 35 показывает гораздо более высокое IC_{50} в отношении АОС1. Пример 5 из WO 2018/027892 и рацемический пиридинилсульфонильный аналог из примера 40 в соответствии с настоящим изобретением одинаково эффективны в отношении АОС3, однако пример 40 показывает гораздо более высокое IC_{50} в отношении АОС1. Кроме того, пример 2 из WO 2018/027892 и пиридинилсульфонильный аналог из примера 45 в соответствии с настоящим изобретением одинаково эффективны в отношении АОС3, тем не менее,

пример 45 показывает гораздо более высокое IC_{50} в отношении АОС1.

Сравнение биологических данных некоторых соединений, полученных в анализах АОС3, АОС2 и АОС1, как описано выше.

Структура	IC_{50} АОС3	IC_{50} АОС2	IC_{50} АОС1
 Соединение 14 из WO 2013/163675	8 нМ	1164 нМ	>50000 нМ
 Сравнительное соединение А	13 нМ	287 нМ	>49978 мкМ
 Пример 42	20 нМ	87 нМ	>49973 нМ
 Сравнительное соединение В	27 нМ	2515 нМ	>50000 мкМ
 Пример 35	38 нМ	207 нМ	>50000 мкМ
 Пример 6 из WO 2018/027892	59 нМ	1118 нМ	1171 нМ
 Пример 5 из WO 2018/027892	13 нМ	497 нМ	268 нМ
 Пример 40	26 нМ	125 нМ	>50000 мкМ
 Пример 2 из WO 2018/027892	20 нМ	1085 нМ	269 нМ
 Пример 45	10 нМ	307 нМ	11399 нМ

Ввиду их способности ингибировать АОСЗ и АОС2 соединения общей формулы (I) в соответствии с изобретением и их соответствующие соли подходят для лечения, включая профилактическое лечение всех тех заболеваний или состояний, которые могут быть затронуты или которые опосредуются ингибированием активности АОСЗ и АОС2.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют отток *in vitro* от умеренного до высокого и/или низкую внутреннюю проницаемость в анализе MDCK p-GP. Следовательно, ожидается, что соединения в соответствии с настоящим изобретением будут демонстрировать более низкую свободную концентрацию в головном мозге, чем в крови (Liu, H. и соавт., 2018, *Drug Discovery Today* 23 (7): 1357-1372).

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I) в качестве лекарственного средства.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I) для лечения и/или предотвращения заболеваний или состояний, которые опосредованы ингибированием АОСЗ у пациента, предпочтительно у человека.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, включая предотвращение заболевания или состояния, опосредованного ингибированием АОСЗ у млекопитающего, который включает стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтической композиции.

Заболевания и состояния, опосредованные ингибиторами АОСЗ, включают рак, НАСГ (неалкогольный стеатогепатит), легочный фиброз, ретинопатию, нефропатию и инсульт.

Согласно одному аспекту соединения в соответствии с настоящим изобретением особенно пригодны для лечения воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания сосудов, артрит, острое и хроническое воспаление суставов; экзема, такая как атопическая экзема, язвенный псориаз и ревматоидный псориаз; боль, особенно скелетно-мышечная или ноцицептивная боль; воспалительное заболевание кишечника, в особенности неинфекционное воспалительное заболевание кишечника; рассеянный склероз; склеродермия, легочные заболевания, такие как респираторный дистресс-синдром, астма, легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и идиопатическое воспалительное заболевание; нефропатия, диабетическая протеинурия, фиброз почек; диабетическая ретинопатия или диабетический отек, такой как макулярный диабетический отек; рак, в частности, меланома и лимфома; гепатоцеллюлярная карцинома, неспецифический колит, ревматоидный артрит, болезнь Крона, колит, заболевания желчевыводящих путей, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени, фиброз печени, цирроз печени; язвенное реперфузионное повреждение, церебральная ишемия и отторжение трансплантата.

Согласно другому аспекту соединения в соответствии с настоящим изобретением в особенности пригодны для лечения воспалительных заболеваний, таких как воспалительные заболевания сосудов, артрит и воспалительное заболевание кишечника, особенно неинфекционное воспалительное заболевание кишечника; легочный фиброз и идиопатический легочный фиброз; ; диабетическая ретинопатия или диабетический отек, такой как макулярный диабетический отек; неспецифический колит, ревматоидный артрит, болезнь Крона, колит; заболевания желчевыводящих путей, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени, фиброз печени и цирроз печени.

Диапазон доз соединений общей формулы (I), применимый в сутки, обычно составляет от 0,001 до 10 мг на кг массы тела пациента, предпочтительно от 0,01 до 8 мг на кг массы тела пациента. Каждая дозированная единица может обычно содержать от 0,1 до 1000 мг активного вещества, предпочтительно от 0,5 до 500 мг активного вещества.

Конечно же, фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае комбинацию следует вводить в дозах и путем, который позволяет доставить фармацевтически эффективное количество в соответствии с конкретным состоянием пациента.

Фармацевтические композиции.

Подходящие препараты для введения соединений формулы (I) будут очевидны для специалистов в данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, таблетки для рассасывания, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, впрыскиваемые лекарственные средства, ингаляционные средства, порошки и т.д. Содержимое фармацевтически активного (ых) соединения (й) преимущественно находится в диапазоне от 0,1 до 90, например от 1 до 70 мас.% композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или нескольких соединений формулы (I) с известными эксципиентами, например, инертными разбавителями, носителями, дезинтегрантами, адьювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или смазывающими веществами. Таблетки также могут состоять из нескольких слоев.

Комбинированная терапия.

Соединения в соответствии с изобретением можно дополнительно комбинировать с одним или несколькими, предпочтительно с одним дополнительным терапевтическим средством. Согласно одному варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство выбирают из группы терапевтических средств, применимых при лечении заболеваний или состояний, связанных с метаболическим синдромом, диабетом, ожирением, сердечнососудистыми заболеваниями, раком НАСГ (неалкогольный стеатогепатит), фиброзом легких, ретинопатией, нефропатией и/или инсультом.

Следовательно, соединение в соответствии с изобретением можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из средств против ожирения (включая подавители аппетита), средств, снижающих уровень глюкозы в крови, противодиабетических средств, средств для лечения дислипидемий, таких как липидснижающие средства, антигипертензивные средства, антиатеросклеротические средства, противовоспалительные активные вещества, противомикробные средства, средства для лечения злокачественных опухолей, антитромботические средства, средства против ангиогенеза, средства для лечения сердечной недостаточности и средства для лечения осложнений, вызванных диабетом или связанными с диабетом.

Предпочтительно соединения в соответствии с настоящим изобретением и/или фармацевтические композиции, содержащие соединение в соответствии с настоящим изобретением, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами вводят в совокупности с упражнениями и/или режимом питания.

Следовательно, в другом аспекте данное изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, описанными выше и ниже, для лечения или профилактики заболеваний или состояний, на которые могут повлиять или которые опосредованы ингибированием АОСЗ, в частности, заболеваний или состояний, описанных выше и ниже.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, включая предупреждение заболевания или состояния, опосредованного ингибированием АОСЗ у пациента, причем указанный способ включает в себя стадию введения пациенту, предпочтительно человеку, который нуждается в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением в сочетании с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, описанных выше и ниже.

Применение соединения в соответствии с изобретением в комбинации с дополнительным терапевтическим средством может происходить одновременно или с перерывами во времени.

Соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут оба присутствовать вместе в одном составе или отдельно в двух одинаковых или разных составах, например, в виде так называемого набора компонентов.

Следовательно, в другом аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает соединение в соответствии с изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, описанных в настоящем изобретении выше и ниже, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

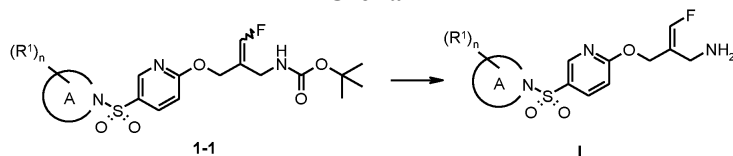
Схемы синтеза.

Типичные способы получения соединений изобретения описаны в экспериментальном разделе.

Сильный ингибирующий эффект соединений в соответствии с изобретением можно определить с помощью ферментных анализов *in vitro*, как описано в экспериментальном разделе.

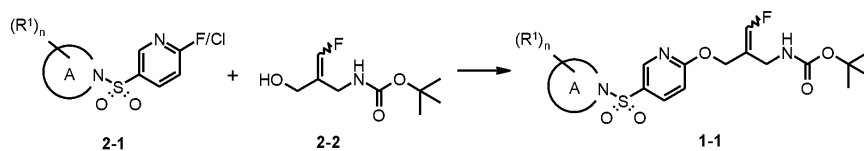
Соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть получены способами, известными в данной области, включая способы, описанные ниже и включая варианты, доступные специалистам в данной области.

Схема 1



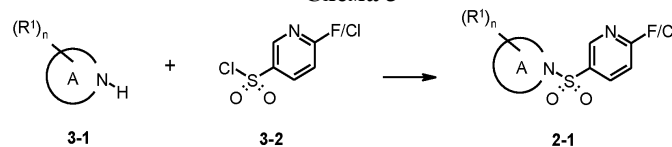
Соединения общей формулы I, в которой A и R¹ имеют приведенные ранее определения, могут быть получены с помощью способа, описанного на схеме 1 с использованием соединения общей формулы 1-1. Снятие защиты с трет-бутоксикарбонильной (=BOC) группы может быть осуществлено обработкой кислотой, такой как соляная кислота или трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как метанол, диоксан или дихлорметан, при температуре от -20 до 100°C. Если 1-1 применяют в виде смеси E/Z-изомеров, винилфторидные E/Z-изомеры соединений общей формулы I могут быть разделены препаративной ВЭЖХ или колоночной хроматографией на силикагеле, которая дает соединения общей формулы I в изомерно чистом виде.

Схема 2



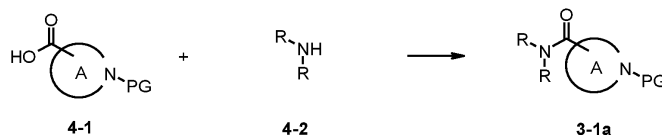
Промежуточные соединения общей формулы 1-1, в которой А и R¹ имеют приведенные ранее определения, могут быть получены с помощью способа, описанного на Схеме 2 с использованием 6-фтор- или 6-хлорзамещенного пиридинилсульфонамидного соединения общей формулы 2-1, в которой А и R¹ имеют приведенные ранее определения, а спирт 2-2 либо в виде чистого Е-изомера или в виде смеси Е/З, и основание, такое как трет-бутоксид натрия или гидрид натрия в пригодном растворителе, таком как ТГФ, ДМСО или толуол при температуре от -20 до 100°C.

Схема 3



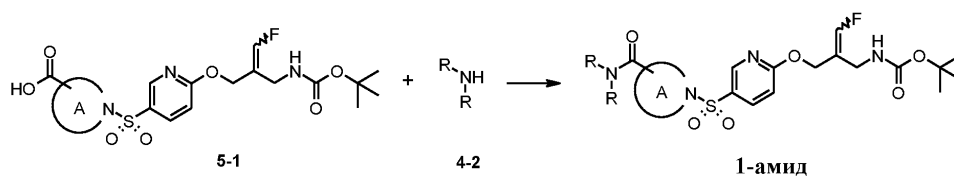
Промежуточные соединения общей формулы 2-1, в которой А и R¹ имеют приведенные ранее определения, могут быть получены с помощью способа, описанного на схеме 3 с использованием аминсоединения общей формулы 3-1, в которой А и R¹ имеют приведенные ранее определения, и 6-фтор- или 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид и основание, такое как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, НМП, ТГФ, ДМСО или их смеси при температуре от -20 до 100°C.

Схема 4



Промежуточные соединения общей формулы 3-1a, в которой заместители амина R выбирают, как ранее определено для амидов из заместителя R¹, могут быть получены с помощью способа, описанного на схеме 4 с использованием карбоновой кислоты общей формулы 4-1, первичного или вторичного амина общей формулы 4-2, в которой заместители амина R выбраны, как ранее определено для амидов из заместителя R¹, реагента сочетания амидов, такого как циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты или НАТУ, и основания, такого как триэтиламин или DIPEA в пригодном растворителе, таком как ТГФ или ДМФА при температуре от -20 до 100°C.

Схема 5



Соединения общей формулы 1-амид, которые имеют амидную группу в соответствии с определениями для R¹, также могут быть получены из карбоновых кислот общей формулы 5-1, первичного или вторичного амина общей формулы 4-2, где аминные заместители R выбирают, как ранее определено для амидов из заместителя R¹, реагента сочетания амидов, такого как циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты, ТСФН или НАТУ, и основания, такого как триэтиламин или DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФА при температуре от -20 до 100°C. Карбоновые кислоты общей формулы 5-1 доступны из соответствующих сложных алкиловых эфиров путем омыления гидроксидом натрия или лития в растворителе, таком как метанол или ТГФ при температуре от -20 до 100°C.

Представленные пути синтеза могут быть основаны на использовании защитных групп. Например, присутствующие реакционноспособные группы, такие как гидроксид, карбонил, карбокси, амина, алкамина или имино, могут быть защищены во время реакции обычными защитными группами, которые снова отщепляются после реакции. Подходящие защитные группы для соответствующих функциональных групп и их удаление хорошо известны специалистам в данной области и описаны в литературных источниках по органическому синтезу.

Соединения общей формулы I можно разделить на их энантиомеры и/или диастереомеры, как упомянулось ранее.

Соединения общей формулы I, которые встречаются в виде рацематов, могут быть разделены из-

вестными методами на их оптические антиподы, и диастереомерные смеси соединений общей формулы I могут быть разделены на их диастереомеры, используя их различные физико-химические свойства с применением как таковых известных методов, например, хроматографии и/или фракционной кристаллизации; если полученные после этого соединения являются рацематами, то они могут быть разделены на энантиомеры, как указано ниже.

Рацематы предпочтительно разделяют с помощью колоночной хроматографии на хиральных фазах или путем кристаллизации из оптически активного растворителя или путем взаимодействия с оптически активным веществом, которое образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, с рацемическим соединением. Соли могут быть образованы с энантиомерно чистыми кислотами для основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями для кислотных соединений.

Диастереомерные производные образуются с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например, кислоты, их активированные производные или спирты. Разделение полученной таким образом диастереомерной смеси солей или производных может быть достигнуто за счет использования их различных физико-химических свойств, например, различия в растворимости; свободные антиподы могут высвободиться из чистых диастереомерных солей или производных под действием пригодных средств. Оптически активные кислоты, обычно используемые для такой цели, а также оптически активные спирты, применимые в качестве вспомогательных остатков, известны специалистам в данной области.

Как указано выше, соединения формулы I могут быть превращены в соли, в частности, для фармацевтического применения, в фармацевтически приемлемые соли. Используемый в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей.

Экспериментальный раздел.

Следующие ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его.

Общие определения.

Список сокращений.

A	кислота
ACN	ацетонитрил
водн.	водный

В	основание
ВOC	трет -бутоксикарбонил
°C	градус по Цельсию
Cbz	бензиолксикарбонил
d	день
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMFA	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент
ЭРИ-МС	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
изб.	избыток
г	грамм
ч	час
НАТУ	гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IBCF	изобутилхлорформиат
iPrOH	изо-пропиловый спирт
л	литр
М	молярный (моль/л)
MeOH	метанол
мин	минута
мг	миллиграмм
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
МС	масс-спектрометрия
MTBE	2- метокси-2-метилпропан
N	нормальный = 1 молярный = 1 моль/л
NMP	N-метил-2-пирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

Pd/C	палладий на угле
фунт/кв. дюйм	фунт-сила на квадратный дюйм
ОФ	обратная фаза
КТ	комнатная температура (приблизительно 22 °С)
Ву	время удерживания
S	растворитель
нас.	насыщенный
T	температура
t	время
TBTU	тетрафторборат бензотриазолилтетраметилурония
TSCN	гексафторфосфат хлор-N,N,N',N' - тетраметилформамидиния
TСХ	тонкослойная хроматография
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТНР	тетрагидропиран
Тол	толуол

Общие методы.

Если не указано иное, все реакции проводят при комнатной температуре (около 22°C), в инертной атмосфере (например, аргоне, N₂) в безводных условиях. Все соединения характеризуются по меньшей мере одним из следующих методов: ¹H ЯМР, ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС или температура плавления.

Обычно за ходом реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или ВЭЖХ-МС. Промежуточные соединения и продукты очищают с использованием по меньшей мере одного из следующих методов:

Перекристаллизация, колоночная хроматография на силикагеле или обращённо-фазовая ВЭЖХ с использованием полупрепаративной колонки C18, элюируя градиентом:

АСN и H₂O + 0,1% ТФУ

АСN и H₂O + 0,1% NH₄OH

Аналитические данные.

Приведенные данные масс-спектрометрии (МС) соответствуют наблюдаемым масс-сигналам (например, [M+H]⁺). Методы ВЭЖХ, используемые для характеристики соединений в соответствии с изобретением, описаны в следующих таблицах.

Методы ВЭЖХ.

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-1	0,1% ТФУ в воде	АСН	0.0	99.0	1.0	1.6	XBridge ВЕН C18_2.1 x 30 мм_1.7 мкм диаметр частиц	60°C
			0.02	99.0	1.0			
			1.0	0.0	100.0			
			1.1	0.0	100.0			

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-2	0,1% ТФУ в воде	АСН	0.0	99.0	1.0	1.5	Sunfire C18_2.1 x 30 мм_2.5 мкм диаметр частиц	60°C
			0.02	99.0	1.0			
			1.0	0.0	100.0			
			1.1	0.0	100.0			

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-3	0,1% ТФУ в воде	АСН	0.0	50.0	50.0	1.5	Sunfire C18_2.1 x 30 мм_2.5 мкм диаметр частиц	60°C
			0.02	50.0	50.0			
			1.0	0.0	100.0			
			1.1	0.0	100.0			

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-4	0,1% NH ₃ в воде	АСN	0.0	97.0	3.0	2.2	XBridge C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкМ диаметр частиц	60°C
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-5	0,1% ТФУ в воде	АСN	0.0	97.0	3.0	2.2	XBridge C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкМ диаметр частиц	60°C
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-6	0,1% ТФУ в воде	АСN	0.0	97.0	3.0	2.2	Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкМ диаметр частиц	60°C
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-7	0,1% ТФУ в воде	0.08% ТФУ в АСN	0.0	95.0	5.0	1.5	Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкМ	60°C
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		

			1.6	95.0	5.0	1.5	диаметр частиц	
--	--	--	-----	------	-----	-----	----------------	--

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-8	0,1% NH ₃ в воде	АСN	0.0	95.0	5.0	1.5	XBridge C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм диаметр частиц	60°C
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-9	0,1% ТФУ в воде	0.08% ТФУ в АСN	0.0	95.0	5.0	1.5	Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм диаметр частиц	60°C
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

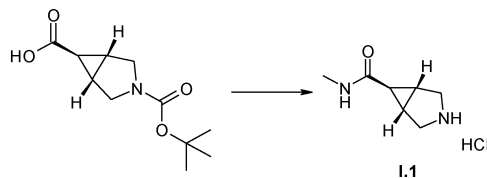
Метод	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В	Градиент			Поток (мл/мин)	Колонка	Температура
			Время (мин)	%А	%В			
ВЭЖХ-10	0,1% ТФУ в воде	АСN	0.0	97.0	3.0	4.0	Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм диаметр частиц	60°C
			0.15	97.0	3.0	3.0		
			2.15	0.0	100.0	3.0		
			2.2	0.0	100.0	4.5		
			2.4	0.0	100.0	4.5		

Синтетические промежуточные соединения/примеры.

Промежуточные соединения и примеры, которые следуют ниже, являются иллюстративными, и, как признает специалист в данной области, конкретные реагенты или условия могут быть изменены по мере необходимости для отдельных соединений без излишнего экспериментирования.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены общими способами и примерами, представленными ниже, и способами, известными специалистам в данной области. Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температуры, давления и другие условия реакции специалист в данной области техники может выбрать легко. Конкретные процедуры представлены в разделе синтеза. Неописанные промежуточные соединения, используемые в приведенных ниже синтезах, либо коммерчески доступны, либо могут быть легко получены методами, известными специалистам в данной области. За ходом реакции можно следить обычными методами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ) или жидкостная хроматография высокого давления-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС). Промежуточные соединения и продукты могут быть очищены способами, известными в данной области, включая колоночную хроматографию, ВЭЖХ, препаративную ТСХ или перекристаллизацию.

Промежуточное соединение I.1. Гидрохлорид метиламида транс-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты.



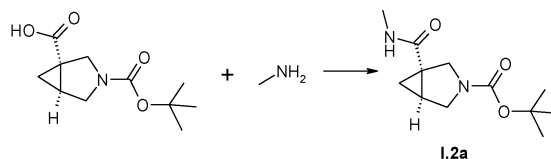
Стадия 1 - амидное сочетание. К раствору 3-трет-бутилового эфира транс-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоновой кислоты (1.00 г; 4.40 ммоль) и ТЕА (4.94 мл; 35.20 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли метиламин (2М в ТГФ; 4.40 мл; 8.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин. и добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ТГФ; 5,14 мл; 8.80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 45 мин., разбавляли с водн. 4 N NaOH (25 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2×25 мл). Объединенные органические фазы сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха.

Стадия 2 - снятие защиты ВОС. Сырое вещество из стадии 1 ресуспендировали в EtOAc (20 мл) и добавляли MeOH (20 мл) и хлорид водорода (4 N в 1,4-диоксане; 5 мл; 20.00 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при КТ в течение ночи и сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить промежуточное соединение 1.1.

Выход: 882 мг (80%), ЭРИ-МС: $m/z = 141 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.12 мин (ВЭЖХ-6).

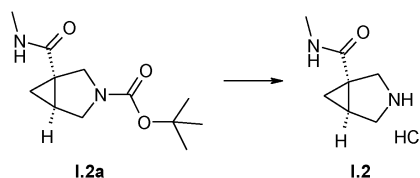
Промежуточное соединение 1.2. Гидрохлорид метиламида транс-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1-карбоновой кислоты. Амидное сочетание.



3-Трет-бутиловый эфир транс-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1,3-дикарбоновой кислоты (1.00 г; 4.40 ммоль) и НАТУ (1.90 г; 4.84 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и DIPEA (1.89 мл; 11.00 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли метиламин (2М в ТГФ; 4.40 мл; 8.80 ммоль), и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством водн. 1 N NaOH, сушили и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСН/ вода+ТФУ), чтобы получить промежуточное соединение 1.2a.

Выход: 0,95 г (90%), ЭРИ-МС: $m/z = 185 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0,87 мин (ВЭЖХ-6).

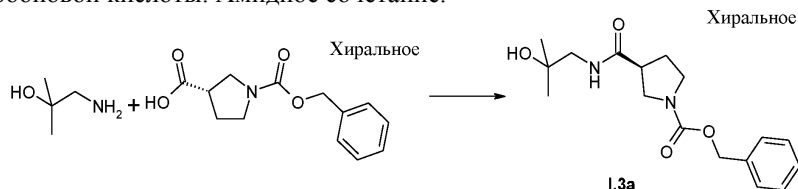
Снятие защиты ВОС.



Промежуточное соединение 1.2a (0.94 мг; 3.89 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли хлорид водорода (4 N в 1,4-диоксане; 5.00 мл; 20.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. 40 мин, затем уменьшали в вакууме и выпаривали совместно с MeOH, чтобы получить промежуточное соединение 1.2.

Выход: 0,65 г (95%), ЭРИ-МС: $m/z = 191 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.09 мин (ВЭЖХ-10).

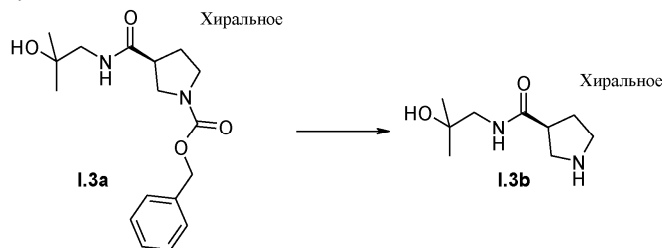
Промежуточное соединение 1.3. [2-Метил-2-(тетрагидро-пиран-2-илокси)пропил]амид (S)-пирролидин-3-карбоновой кислоты. Амидное сочетание.



1-Бензиловый эфир (S)-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (2.00 г; 8.02 ммоль) растворяли в ТГФ (20.00 мл) и TEA (9.01 мл; 64.19 ммоль) и добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (0.83 г; 8.83 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ТГФ; 7.03 мл; 12.04 ммоль). Ее перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с водн. 4 N NaOH (20 мл) и два раза экстрагировали с помощью МТВЕ (30 мл). Объединенные органические фазы сушили и упаривали с получением сырого промежуточного соединения 1.3 а.

Выход: 2.51 г (98%), ЭРИ-МС: $m/z = 321 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.90 мин (ВЭЖХ-6).

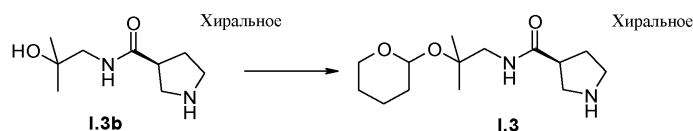
Снятие защиты Cbz.



Смесь промежуточного соединения 1.3a (2.51 г; 7.83 ммоль) и 10% Pd/C (0.25 г) в MeOH (50 мл) обрабатывали водородом (50 фунт/кв. дюйм) при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, промывали посредством MeOH и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 1.3b.

Выход: 1.47 г (99%), ЭРИ-МС: $m/z = 187 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.12 мин (ВЭЖХ-6).

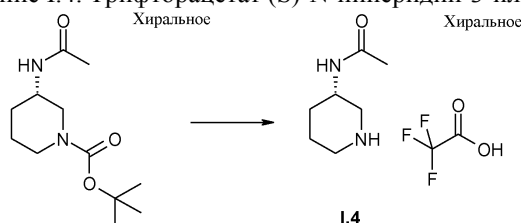
Защита ТНР.



Промежуточное соединение 1.3b (1,47 г; 7,89 ммоль) разбавляли с 3,4-дигидро-2H-пираном (10,00 мл; 108,28 ммоль) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,15 г; 0,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение трех дней и концентрировали в вакууме для получения неочищенного промежуточного соединения 1.3.

Выход: 2,54 г (99%), ЭРИ-МС: $m/z = 271 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0,75 мин (ВЭЖХ-4)

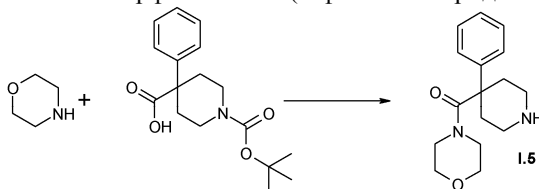
Промежуточное соединение 1.4. Трифторацетат (S)-N-пиперидин-3-ил-ацетамида.



Трет-бутиловый эфир (S)-3-ацетиламино-пиперидин-1-карбоновой кислоты (3,00 г; 12,38 ммоль), трифторуксусную кислоту (9,54 мл; 123,80 ммоль) и ДХМ (80 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь упаривали и выпаривали совместно с EtOH два раза с получением промежуточного соединения 1.4.

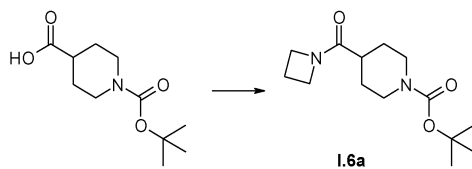
Выход: 4,20 г (колич.), ЭРИ-МС: $m/z = 143 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 1.5. Морфолин-4-ил-(4-фенил-пиперидин-4-ил)метанон.



Промежуточное соединение 1.5 может быть получено в соответствии с процедурой, описанной в WO 98/27086, сс. 38-40. Исходные вещества представляли собой морфолин и моно-трет-бутиловый эфир 4-фенил-пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты.

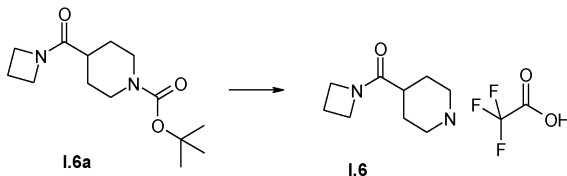
Промежуточное соединение 1.6. Трифторацетат азетидин-1-ил-пиперидин-4-ил-метанона. Амидное сочетание.



Моно-трет-бутиловый эфир пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (2,00 г; 8,72 ммоль), ТВТУ (2,89 г; 9,00 ммоль) и ТЕА (1,25 мл; 9,00 ммоль) растворяли в ТГФ и перемешивали при КТ в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли азетидин (0,61 мл; 9,00 ммоль) и ТЕА (1,25 мл; 9,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили посредством Na_2SO_4 и уменьшали в вакууме с получением сырого промежуточного соединения 1.6a.

Выход: 2,00 г (85%), ЭРИ-МС: $m/z = 269 [M+H]^+$.

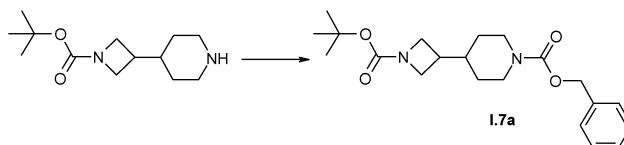
Снятие защиты ВОС.



Промежуточное соединение 1.6a (2,00 г; 7,45 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли ТФУ (2,23 мл; 30,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и уменьшали в вакууме. Остаток ресуспендировали в ДХМ, фильтровали через HCO_3 -картридж и фильтрат упаривали при пониженном давлении, чтобы получить промежуточное соединение 1.6. Выход: 2,80 г (колич.), ЭРИ-МС: $m/z = 169 [M+H]^+$.

1.7. 1-(3-Пиперидин-4-ил-азетидин-1-ил)этанон.

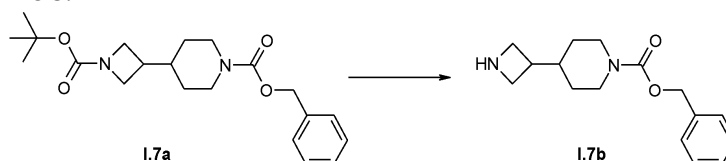
Защита Cbz.



Трет-бутиловый эфир 3-пиперидин-4-ил-азетидин-1-карбоновой кислоты (500 мг; 2.08 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мг), обрабатывали посредством ТЕА (348 мкл; 2.50 ммоль) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси по каплям добавляли бензилхлорформиат (322 мкл; 2,29 ммоль), и после этого реакционную смесь нагревали до КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разбавляли с ДХМ и два раза экстрагировали с помощью воды. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (циклогексан/ЕtОАС), чтобы получить промежуточное соединение 1.7а.

Выход: 220 мг (28%), ЭРИ-МС: $m/z = 375 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.81 мин (ВЭЖХ-2).

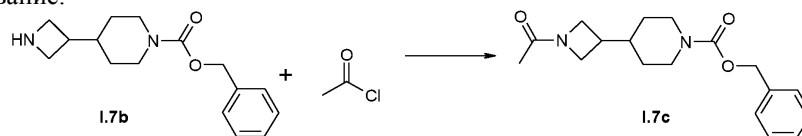
Снятие защиты ВОС.



К раствору промежуточного соединения 1.7а (220 мг; 0.59 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (453 мкл; 5.87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, растворитель упаривали при пониженном давлении, а остаток промывали один раз водой и один раз водн. раствором NaHCO_3 . Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением сырого промежуточного соединения 1.7b.

Выход: 170 мг (100%), ЭРИ-МС: $m/z = 275 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.43 мин (ВЭЖХ-2).

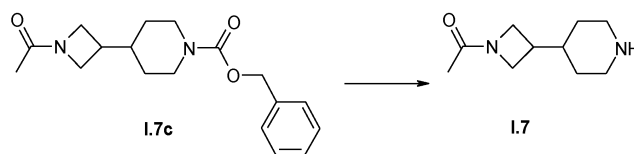
Ацетилирование.



Промежуточное соединение 1.7b (170 мг; 0.62 ммоль) растворяли в ДХМ (3.00 мл) и обрабатывали посредством ТЕА (258 мкл; 1.86 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли ацетилхлорид (53 мкл; 0.74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, нагревали до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь промывали посредством воды два раза. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 1.7с.

Выход: 190 мг (97%), ЭРИ-МС: $m/z = 317 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.60 мин (ВЭЖХ-2).

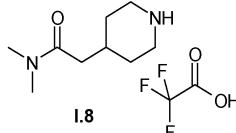
Снятие защиты Cbz.



Смесь промежуточного соединения 1.7с (190 мг; 0.60 ммоль) и 10% Pd/C (50 мг) в MeOH (5 мл) обрабатывали водородом (50 фунт на кв. дюйм) при КТ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения 1.7.

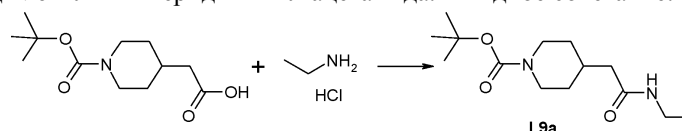
Выход: 90 мг (82%), ЭРИ-МС: $m/z = 183 [M+H]^+$.

Промежуточное соединение 1.8. Трифторацетат N,N-диметил-2-пиперидин-4-ил-ацетамида.



Промежуточное соединение 1.8 получали в соответствии с методикой, описанной в WO 2008/071646, сс. 81-82.

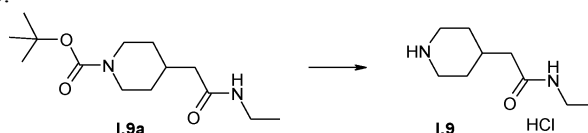
1.9. Гидрохлорид N-этил-2-пиперидин-4-ил-ацетамида. Амидное сочетание.



Трет-бутиловый эфир 4-карбоксиметил-пиперидин-1-карбоновой кислоты (3.00 г; 12.33 ммоль), TBTU (3.96 г; 12.33 ммоль) и ТЕА (5.19 мл; 36.99 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл). Раствор перемешивали при КТ в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли гидрохлорид этиламина (1.01 г; 12.33 ммоль), и ее перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли TBTU и после 5 мин. перемешивания при КТ добавляли гидрохлорид этиламина (0.5 г; 6.15 ммоль). После 4 ч. перемешивания при КТ реакционную смесь экстрагировали посредством EtOAc. Органические фазы концентрировали в вакууме. Сырое вещество растворяли в ДХМ, фильтровали через основной картридж Aloх, а фильтрат промывали посредством водн. 0,1 N HCl и упаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I.9a.

Выход: 3,3 г (99%), ЭРИ-МС: $m/z = 271 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.75 мин (ВЭЖХ-4).

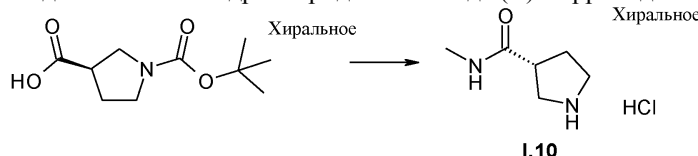
Снятие защиты ВОС.



Промежуточное соединение I.9a (3.30 г; 12.21 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл), и добавляли раствор 4 N хлорида водорода в 1,4-диоксане (6,10 мл; 24.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли раствор 4 N хлорида водорода в 1,4-диоксане (6.10 мл; 24.41 ммоль) и ее перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с диэтиловым эфиром и осадок фильтровали, чтобы получить промежуточное соединение I.9.

Выход: 2.52 г (100%), ЭРИ-МС: $m/z = 171 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.78 мин (ВЭЖХ-6)

Промежуточное соединение I.10. Гидрохлорид метиламида (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты.



Стадия 1 - амидное сочетание. 1-Трет-бутиловый эфир (R)-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (800 мг, 3.61 ммоль) растворяли в ТГФ (5.00 мл) и ТЕА (4.05 мл; 28.84 ммоль) и добавляли раствор метиламина в ТГФ (2 M; 3.61 мл; 7.21 ммоль). К реакционной смеси добавляли раствор циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ТГФ; 4.21 мл; 7.21 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. и разбавляли с 4 N водн. гидроксидом натрия (20 мл). Водн. фазу экстрагировали посредством МТВЕ (2×20 мл) и объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Стадия 2 - снятие защиты ВОС. Неочищенное вещество из стадии 1 разбавляли с EtOAc (20 мл) и обрабатывали посредством 4 N HCl в 1,4-диоксане (2 мл; 8.00 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, чтобы получить промежуточное соединение I.10.

Выход: 755 мг (99%), ЭРИ-МС: $m/z = 129 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.12 мин (ВЭЖХ-6).

Промежуточное соединение I.11. Гидрохлорид морфолин-4-ил-(S)-пирролидин-3-ил-метанона.



Стадия 1 - амидное сочетание. К раствору 1-трет-бутилового эфира (S)-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (500 мг; 2.32 ммоль) и ТЕА (2.61 мл; 18.58 ммоль) в ТГФ (4,5 мл) добавляли раствор морфолина (220 мг; 2.56 ммоль) в ТГФ (0.8 мл) и после этого добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ТГФ; 2.71 мл; 4.65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, разбавляли с водн. 4 N NaOH (20 мл) и экстрагировали с помощью МТВЕ (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха.

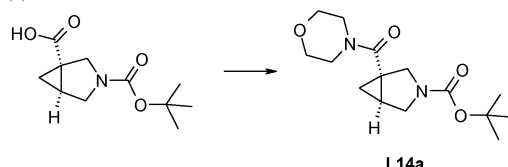
Стадия 2 - снятие защиты ВОС. Сырое вещество из стадии 1 ресуспендировали в MeOH (20 мл) и добавляли хлорид водорода (4 N в 1,4-диоксане; 5 мл; 20.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и выпаривали совместно с толуолом, чтобы получить промежуточное соединение I.11.

Выход: 527 мг (82%), ЭРИ-МС: $m/z = 185 [M+H]^+$, V_u (ВЭЖХ): 0.12 мин (ВЭЖХ-6).

Следующее промежуточное соединение получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ. Об изменениях в этой процедуре "комментарий к синтезу".

Промежуточное соединение	Структура	Исходные вещества	V _y [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
I.12		Хиральное 2 М диметил-амин ТГФ	0.12 (ВЭЖХ-6)	143	Стадия 1: 2 экв. амин
I.13		Хиральное 2 М метил-амин ТГФ	0.12 (ВЭЖХ-6)	129	Стадия 1: 2 экв. амин

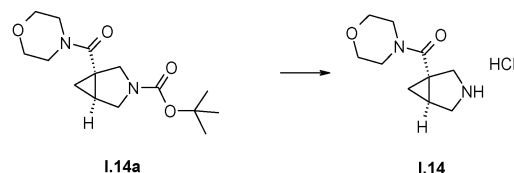
Промежуточное соединение I.14. Рацемический гидрохлорид цис-3-аза-бицикло[3.1.0]гекс-1-ил-морфолин-4-ил-метанона. Амидное сочетание.



Рацемический 3-трет-бутиловый эфир цис-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-1,3-дикарбоновой кислоты (1.00 г; 4.40 ммоль) и НАТУ (1.90 г; 4.84 ммоль) суспендировали в ДМФА и добавляли DIPEA (1.89 мл; 11.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли морфолин (0,77 мл; 8.80 ммоль), и раствор перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством водн. 1 N NaOH (20 мл), сушили и концентрировали в вакууме. Сырое вещество очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (C18, 50°C, ацетонитрил+0,1% ТФУ в воде), чтобы получить промежуточное соединение I.14a.

Выход: 1,17 г (90%), ЭРИ-МС: $m/z = 241 [M+H]^+$, V_y (ВЭЖХ): 0.90 мин (ВЭЖХ-6).

Снятие защиты ВОС.

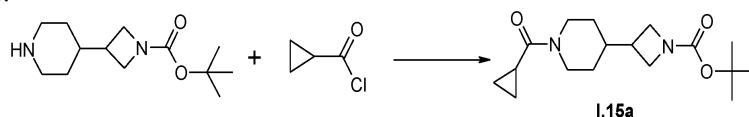


Промежуточное соединение I.14a (0.76 г; 2.56 ммоль) растворяли в MeOH (2.00 мл) и добавляли хлорид водорода (4 N в 1,4-диоксане; 5.00 мл; 20.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с МТВЕ, осадок фильтровали и промывали посредством МТВЕ. Растворителю дали испариться, чтобы получить промежуточное соединение I.14 в виде сухого твердого вещества.

Выход: 0,53 г (89%), ЭРИ-МС: $m/z = 197 [M+H]^+$, V_y (ВЭЖХ): 0.20 мин (ВЭЖХ-1).

I.15. (4-Азетидин-3-ил-пиперидин-1-ил)циклопропил-метанон.

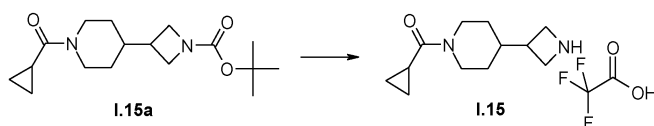
Ацилирование.



Трет-бутиловый эфир 3-пиперидин-4-ил-азетидин-1-карбоновой кислоты (530 мг; 2.21 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли TEA (0.71 мл; 5.07 ммоль). Раствор охлаждали ледяной баней и добавляли циклопропанкарбонилхлорид (300 мг; 2.87 ммоль), растворенный в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при 15°C перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ и один раз промывали посредством нас. водн. раствора NaHCO₃, два раза посредством водн. 0,5 N раствора HCl и один раз раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения I.15a.

Выход: 690 мг (91%), ЭРИ-МС: $m/z = 309 [M+H]^+$, V_y (ВЭЖХ): 0.64 мин (ВЭЖХ-2).

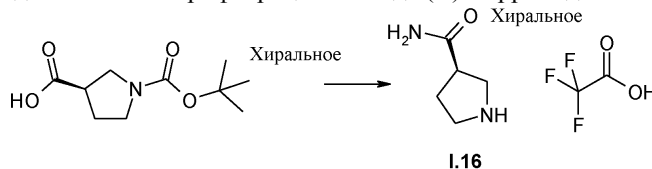
Снятие защиты ВОС.



Промежуточное соединение I.15a (690 мг; 3.01 ммоль), ТФУ (0.62 мл; 8.05 ммоль) и ДХМ (20 мл) перемешивали при КТ в течение ночи и упаривали с получением промежуточного соединения I.15.

Выход: 500 мг (77%), ЭРИ-МС: $m/z = 209 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.26 мин (ВЭЖХ-2).

Промежуточное соединение I.16. Трифторацетат амида (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты.

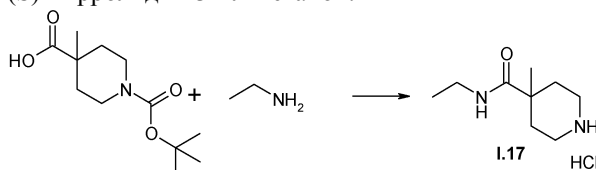


Стадия 1 - амидное сочетание. 1-Трет-бутиловый эфир (R)-пирролидин-1,3-дикарбоновой кислоты (800 мг; 3.61 ммоль) разбавляли с ДХМ (8 мл) и добавляли N-метилморфолин (0,45 мл; 3.97 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли IBCF (0.5 мл; 3.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, нагревали до КТ и перемешивали в течение 1 ч. при КТ. После добавления водн. NH₄OH (32%; 0.67 мл; 5.41 ммоль) реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 80 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические фазы промывали посредством нас. водн. раствора NaHCO₃, сушили и упаривали при пониженном давлении.

Стадия 2 - снятие защиты ВОС. Сырое вещество из стадии 1 растворяли в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (0.83 мл; 10.81 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли ТФУ (0.83 мл; 10.81 ммоль) и ее перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, чтобы получить промежуточное соединение I.16.

Выход: 1,19 г (100%), ЭРИ-МС: $m/z = 115 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.11 мин (ВЭЖХ-6).

I.17. Морфолин-4-ил-(S)-пирролидин-3-ил-метанон.

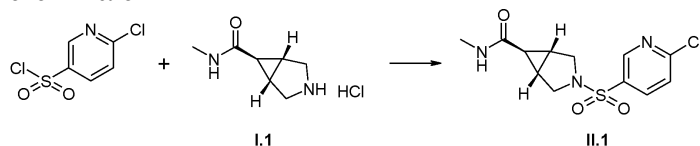


Стадия 1 - амидное сочетание. Моно-трет-бутиловый эфир 4-метил-пиперидин-1,4-дикарбоновой кислоты (500 мг, 1.99 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и ТЕА (2.24 мл; 15.95 ммоль), и добавляли раствор этиламина в ТГФ (2 М; 1.99 мл; 3.99 ммоль). К реакционной смеси добавляли раствор циклического ангидрида 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ТГФ; 2.33 мл; 3.99 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. и разбавляли с 4 N водн. гидроксидом натрия (20 мл). Водн. фазу экстрагировали посредством МТВЕ (2×20 мл), и объединенные органические фазы промывали рассолом (20 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Стадия 2 - снятие защиты ВОС. Сырое вещество из стадии 1 разбавляли с EtOAc (20 мл) и обрабатывали посредством 4 N HCl в 1,4-диоксане (1 мл; 4.00 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, чтобы получить промежуточное соединение I.17.

Выход: 236 мг (46%), ЭРИ-МС: $m/z = 171 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0,13 мин (ВЭЖХ-6).

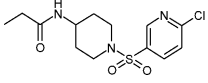

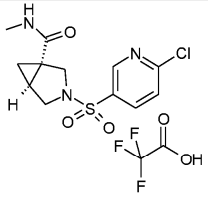
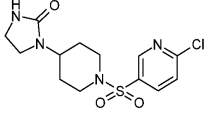
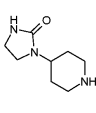
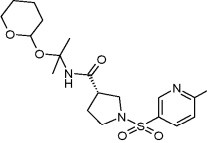

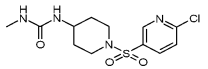

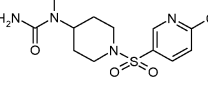

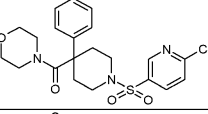
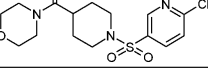

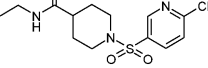

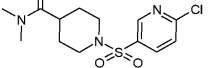

Промежуточное соединение II.1. Метиламид транс-3-(6-хлор-пиридин-3-сульфонил-3-аза-бицикло [3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты

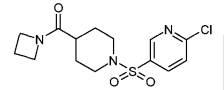
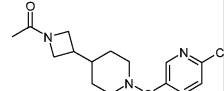
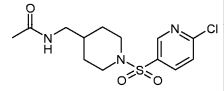

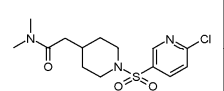
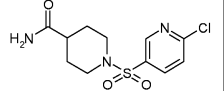

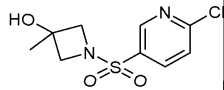

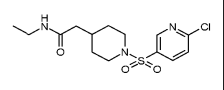


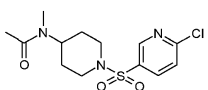

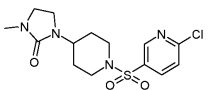

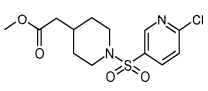

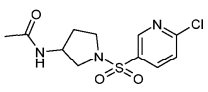

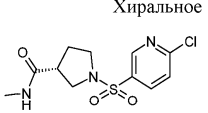
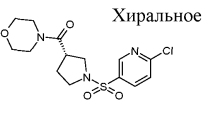
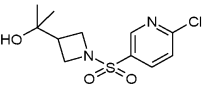

Смесь промежуточного соединения I.1 (550 мг; 2.49 ммоль) и ТЕА (1.91 мл; 13.58 ммоль) в ДХМ (15 мл) охлаждали до 0-5°C. К реакционной смеси добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (500 мг; 2.26 ммоль) и ее перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем нагревали до КТ и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ и промывали посредством воды и 1 N водн. HCl. Органическую фазу сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и уменьшали в вакууме. Сырое вещество растирали с диизопропиловым эфиром, твердое вещество отфильтровывали, промывали посредством диизопропилового эфира и сушили при 60°C в вакууме с получением промежуточного соединения II.1.

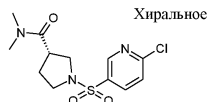
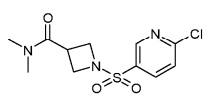
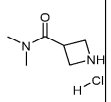
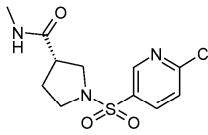
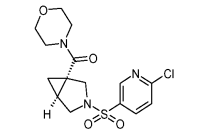
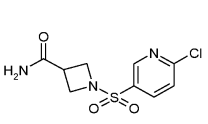
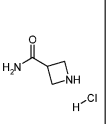
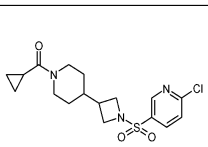
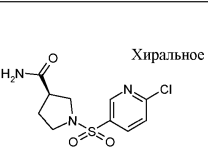
Выход: 507 мг (71%), ЭРИ-МС: $m/z = 316 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0,83 мин (ВЭЖХ-6).

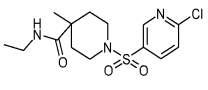
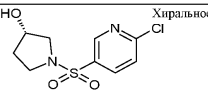

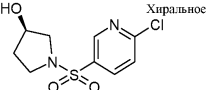

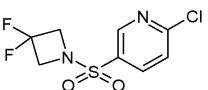

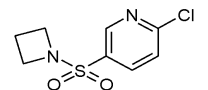

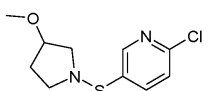

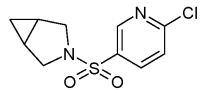

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше методике с использованием 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида и соответствующего исходного вещества. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

Промежуточное соединение	Структура	Исходное вещество	V _y [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
II.2					3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч; используют как таковое в следующей стадии
II.3		I.2	0.47 (ВЭЖХ-1)	315	1 ч; <u>обработка:</u> экстракция водой; неочищенное вещество, растертое с динизопропиловым эфиром
II.4					3 экв. TEA; NMP; 1 ч; используют как таковое в
					следующей стадии
II.5		I.3	0.84 (ВЭЖХ-6)	362	3 экв. TEA; КТ; 30 мин; используют как таковое в следующей стадии
II.6	 Хиральное	I.4			3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч; используют как таковое в следующей стадии
II.7					3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч; используют как таковое в следующей стадии
II.8			0.83 (ВЭЖХ-6)	333	2 экв. TEA; 1 ч; <u>обработка:</u> нейтральн. экстракция; сушка при 50°C
II.9		I.5	1.06 (ВЭЖХ-6)	450	3 экв. TEA;
II.10			0.87 (ВЭЖХ-6)	374	
II.11			0.88 (ВЭЖХ-6)	332	
II.12			0.88 (ВЭЖХ-6)	332	

II.13		I.6			3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.14		I.7			1.5 экв. TEA; <u>обработка</u> . водн. экстракция
II.15					3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.16		I.8			3 экв. TEA; ЯМР; 1 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.17			0.79 (ВЭЖХ-6)	304	3 экв. TEA; 1 ч 20 мин
II.18					3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.19		I.9			3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии

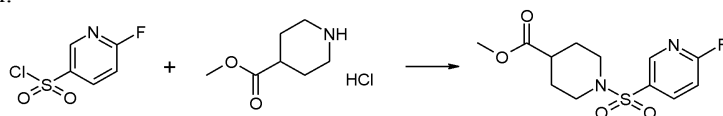
II.20					3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.21					3 экв. TEA; NMP; 1 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.22			0.60 (ВЭЖХ-1)	332	2 экв. TEA; КТ; 1.5 ч обработка: водн. кислотная экстракция
II.23					1.5 экв. TEA; NMP; 1 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.24	Хиральное 	I.10	0.81 (ВЭЖХ-6)	304	4.00 экв. TEA; КТ 40 мин; используют как такое в следующей стадии
II.25	Хиральное 	I.11	0.87 (ВЭЖХ-6)	360	3.00 экв. TEA; ТГФ/ ДМСО; 440 мин; используют как такое в следующей стадии
II.26					3 экв. TEA; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии

II.27	 Хиральнос	I.12	0.87 (ВЭЖХ-6)	318	ДМСО; 40 мин; используют как такое в следующей стадии
II.28			0.84 (ВЭЖХ-6)	304	ТГФ; 37 мин; используют как такое в следующей стадии
II.29	 Chiral	I.13	0.81 (ВЭЖХ-6)	304	ТГФ/ ДМСО; 40 мин; используют как такое в следующей стадии
II.30		I.14	0.48 (ВЭЖХ-1)	371	КТ; <u>обработка</u> ; нейтральн. водн. экстракция; очистка с ОФ- ВЭЖХ (АСН/ вода + ТФУ)
II.31			0.73 (ВЭЖХ-6)	276	2.10 экв. ТЕА; ТГФ; КТ; 36 мин; используют как такое в следующей стадии
II.32		I.15			3 экв. ТЕА; NMP; КТ; 2 ч ; используют как такое в следующей стадии
II.33	 Хиральнос	I.16	0.77 (ВЭЖХ-6)	290	5 экв. ТЕА; <u>обработка</u> ; нейтральн. водн. экстракция; осадок фильтруют, выпаривают совместно с iPrOH, Тол

II.34		I.17	0.93 (ВЭЖХ-6)	346	4 экв. ТЕА; ДМСО/ ТГФ; КТ; 25 мин; используют как такое в следующей стадии
II.35		HO Хиральное 	0.78 (ВЭЖХ-6)	263	2 экв. ТЕА; 1.5 ч
II.36		HO Хиральное 	0.78 (ВЭЖХ-6)	263	
II.37		 HCl	0.51 (ВЭЖХ-1)	269	КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> нейтральн. водн. экстракция; неочищенное вещество, растертое с диизопропиловым эфиром
II.38			0.43 (ВЭЖХ-1)	233	2 экв. ТЕА; КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> нейтральн. водн. экстракция; неочищенное вещество, растертое с диизопропиловым эфиром
II.39		 HCl	0.47 (ВЭЖХ-1)	277	2 экв. ТЕА; КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> нейтральн. водн. экстракция
II.40		 HCl			КТ; 1 ч , <u>обработка:</u> нейтральн. водн. экстракция; неочищенное вещество,

					растертое с диизопропиловым эфиром
II.41			0.44 (ВЭЖХ-1)	263	2 экв. ТЕА; КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> водн. нейтральн. экстракция; неочищенное вещество, растертое с диизопропиловым эфиром
II.42			0.53 (ВЭЖХ-1)	283	3 экв. ТЕА; КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> водн. нейтральн. экстракция; неочищенное вещество, растертое с диизопропиловым эфиром
II.43			0.82 (ВЭЖХ-6)	318	3 экв. ТЕА
II.44			0.81 (ВЭЖХ-6)	277	3 экв. ТЕА
II.45			0.53 (ВЭЖХ-1)	291	2 экв. ТЕА; КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> нейтральн. водн. экстракция посредством ДХМ;
II.46			0.58 (ВЭЖХ-1)	261	2 экв. ТЕА; КТ; 1 ч ; <u>обработка:</u> промывание водой; неочищенное вещество, растертое с
					диизопропиловым эфиром
II.47					3 экв. ТЕА
II.48			0.43 (ВЭЖХ-2)	290	3 экв. ТЕА
II.49			0.63 (ВЭЖХ-2)	345	3 экв. ТЕА

Промежуточное соединение III.1. Метилловый эфир 1-(6-фторпиридин-3-сульфонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.



III.1

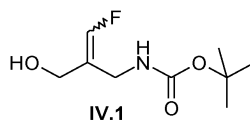
Гидрохлорид метилового эфира пиперидин-4-карбоновой кислоты (1.15 г; 6.39 ммоль) суспендировали в ДХМ (40 мл) и ТЕА (3.56 мл; 25.56 ммоль) добавляли. К реакционной смеси добавляли раствор 6-фторпиридин-3-сульфонилхлорида (1.25 г; 6.39 ммоль) в ДХМ (10 мл). Ее перемешивали при КТ в течение 45 мин, затем разбавляли с ДХМ (50 мл) и промывали посредством воды (2×40 мл). Объединенные органические фазы сушили посредством Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Сырое вещество суспендировали в МТВЕ и оставшееся твердое вещество фильтровали, чтобы получить промежуточное соединение III.1.

Выход: 1.4 г (73%), ЭРИ-МС: $m/z = 302$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, V_{y} (ВЭЖХ): 0.52 мин (ВЭЖХ-1).

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше методике с использованием 6-фторпиридин-3-сульфонилхлорида и соответствующего исходного вещества. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

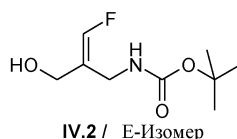
Промежуточное соединение	Структура	Исходное вещество	V _y [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
III.2			0.53 (ВЭЖХ-1)	301	2 экв. ТЕА; КТ; 1.5 ч
III.3			0.53 (ВЭЖХ-1)	301	2 экв. ТЕА; КТ; 2.5 ч;
III.4			0.67 (ВЭЖХ-1)	317	2 экв. ТЕА; 3.5 ч

Промежуточное соединение IV.1. Трет-бутил-N-[2-(фторметилен)-3-гидроксипропил]карбамат (смесь E/Z).



Смесь E/Z спирта (промежуточное соединение IV.1) получали в соответствии с методикой, описанной в WO 2013/163675, сс. 50-53.

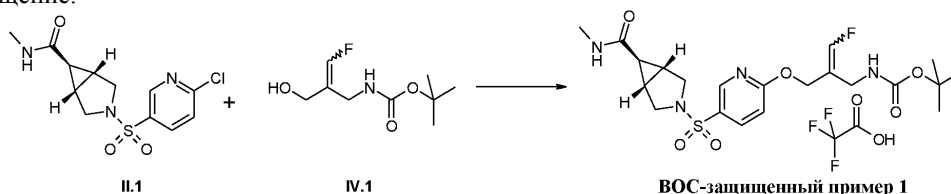
Промежуточное соединение IV.2. Трет-бутиловый эфир ((E)-3-фтор-2-гидроксиметилаллил)карбаминовой кислоты.



Промежуточное соединение IV.1 (4.00 г; 19,49 ммоль) очищали три раза колоночной хроматографией на силикагеле с получением единственного E-изомера IV.2 (1,95 г; 9,50 ммоль; 49%).

Пример 1. Трифторацетат метиламида транс-3-[6-((E)-2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты.

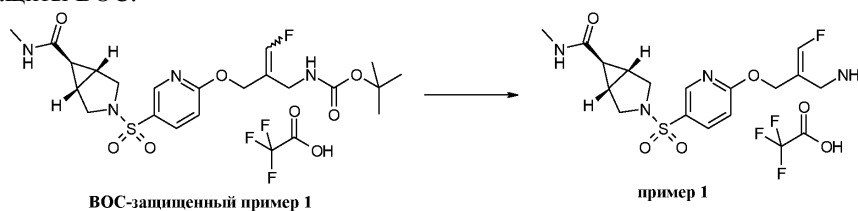
Замещение.



Промежуточное соединение II.1 (326 мг; 85% чистота; 0,88 ммоль) и промежуточное соединение IV.1 (216 мг; 1,05 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл; S) и ДМСО (1 мл; S) и охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли трет-бутоксид натрия (2M в ТГФ; 0,53 мл; 1,05 ммоль; B) и через 5 мин при 0°C смесь перемешивали при КТ (T) в течение 35 мин (t). Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+ТФУ) с получением ВОС-защищенного примера 1.

Выход: 410 мг (96%), ЭРИ-МС: m/z = 385 [M+H]⁺, V_y (ВЭЖХ): 1.05 мин (ВЭЖХ-6).

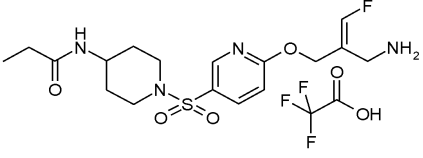
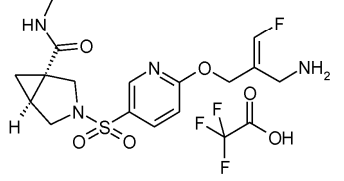
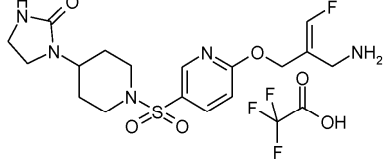
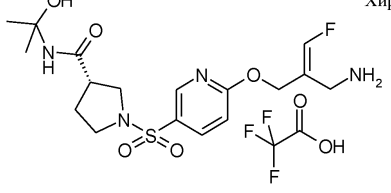
Снятие защиты ВОС.



ВОС-защищенное соединение примера 1 в виде смеси E/Z (410 мг; 0,85 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл; S) и добавляли ТФУ (266 мкл; 3,45 ммоль; A). Реакционную смесь перемешивали при КТ (T) в течение 2,5 ч (t), затем упаривали при пониженном давлении, растворяли в MeOH (5 мл) и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода+ТФУ) с получением примера 1.

Выход: 160 мг (38%), ЭРИ-МС: m/z = 385 [M+H]⁺, V_y (ВЭЖХ): 0.64 мин (ВЭЖХ-5).

Нижеследующие примеры (номер примера указан в колонке №) получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ. Подробная информация о двух стадиях приведена в колонке "комментарий к синтезу", время удерживания и масса (ЭРИ-МС , $m/z = [\text{M}+\text{H}]^+$), определенные посредством ВЭЖХ-МС указаны в колонках КТ и МС.

№	Структура
2	
3	
4	
5	

6	<p>Хиральнос</p>
7	
8	
9	
10	
11	

12	<chem>CN(C)C(=O)C1CCN(S(=O)(=O)c2cc(OCC(F)=C)nc2)CC1</chem>
13	<chem>C1CCN(C1)C(=O)N2CCN(S(=O)(=O)c3cc(OCC(F)=C)nc3)CC2</chem>
14	<chem>CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)N2CCN(S(=O)(=O)c3cc(OCC(F)=C)nc3)CC2</chem>
15	<chem>CC(=O)NCC1CCN(S(=O)(=O)c2cc(OCC(F)=C)nc2)CC1</chem>
16	<chem>CN(C)C(=O)CC1CCN(S(=O)(=O)c2cc(OCC(F)=C)nc2)CC1</chem>
17	<chem>NC(=O)C1CCN(S(=O)(=O)c2cc(OCC(F)=C)nc2)CC1</chem>

18	
19	
20	
21	
22	
23	

24	<p>Хиральное</p>
25	<p>Хиральное</p>
26	<p>Хиральное</p>
27	<p>Хиральное</p>
28	<p>Хиральное</p>
29	<p>Хиральное</p>

30	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCOCC2S(=O)(=O)N3C=CC=C(C=C3)OC(=C)C(F)=CNC(=O)C(F)(F)F</chem>
31	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)OC(=C)C(F)=CNC(=O)C(F)(F)F</chem>
32	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)OC(=C)C(F)=CNC(=O)C(F)(F)F</chem>
33	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)OC(=C)C(F)=CNC(=O)C(F)(F)F</chem> Хиральнос
34	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2C=CC=C(C=C2)OC(=C)C(F)=CNC(=O)C(F)(F)F</chem>

№	Замещение				Снятие защиты ВОС		
	Исходные вещества	V _y [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу	V _y [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
2	II.2; IV.1	0.77 (ВЭЖХ-8)	501	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°C до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода + NH ₄ OH)	0.40 (ВЭЖХ-7)	401	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
3	II.3; IV.1	0.61 (ВЭЖХ-1)	485	S: ТГФ/ NMP В: 4.00 экв. Т: КТ t: 30 мин <u>обработка:</u> выпаривание; без очистки	0.37 (ВЭЖХ-1)	385	S: ДХМ А: 13 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
4	II.4; IV.1	0.96 (ВЭЖХ-4)	414	S: ТГФ/ NMP В: 4.00 экв. Т: от 0°C до КТ t: 2 ч	0.70 (ВЭЖХ-6)	414	S: ДХМ А: 23 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
5	II.5; IV.1	1.01 (ВЭЖХ-6)	531	S: ДХМ В: 4.00 экв. Т: КТ t: 45 мин	0.69 (ВЭЖХ-6)	431	S: ДХМ А: 6 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
6	II.6; IV.1	0.74 (ВЭЖХ-8)	487	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°C до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода + NH ₄ OH)	0.36 (ВЭЖХ-7)	387	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
7	II.7; IV.1	0.71 (ВЭЖХ-8)	502	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°C до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ-ВЭЖХ (ACN/вода + NH ₄ OH)	0.36 (ВЭЖХ-7)	402	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч

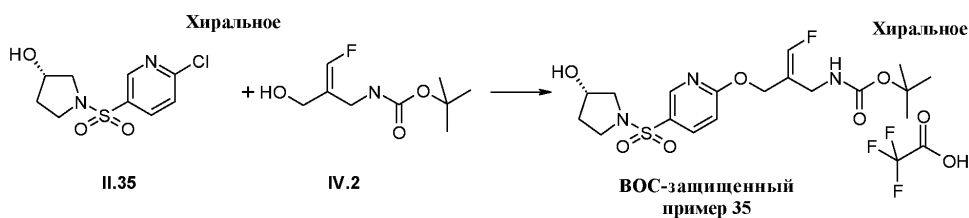
8	II.8; IV.1	0.94 (ВЭЖХ-4)	402	S: ТГФ/ NMP В: 4.00 экв. Т: от 0°С до КТ t: 2 ч	0.68 (ВЭЖХ-6)	402	S: ДХМ А: 14 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
9	II.9; IV.1	1.15 (ВЭЖХ-6)	519	S: ТГФ/ ДМСО В: 1.05 экв. Т: от 0°С до КТ t: 80 мин ч	0.84 (ВЭЖХ-6)	519	S: ДХМ А: 7 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
10	II.10; IV.1	1.07 (ВЭЖХ-6)	443	S: ТГФ/ ДМСО В: 1.05 экв. Т: от 0°С до КТ t: 35 мин ч	0.72 (ВЭЖХ-6)	443	S: ДХМ А: 26 экв. ТФУ Т: КТ
11	II.11; IV.1	1.07 (ВЭЖХ-6)	401	S: ТГФ/ ДМСО В: 1.05 экв. Т: от 0°С до КТ t: 40 мин ч	0.71 (ВЭЖХ-6)	401	S: ДХМ А: 8 экв. ТФУ Т: КТ
12	II.12; IV.1	1.08 (ВЭЖХ-6)	401	S: ТГФ/ ДМСО В: 1.05 экв. Т: от 0°С до КТ t: 40 мин	0.71 (ВЭЖХ-6)	401	S: ДХМ А: 25 экв. ТФУ Т: КТ
13	II.13; IV.1	0.77 (ВЭЖХ-8)	513	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка: ОФ-</u> ВЭЖХ (АСН/вода + NH ₄ OH)	0.40 (ВЭЖХ-7)	413	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч

14	II.14; IV.1			S: ДХМ В: 6.00 экв. Т: от 0°С до КТ t: 2 д <u>обработка:</u> водн. экстракция; без очистки	0.38 (ВЭЖХ-2)	427	S: ДХМ А: 5 экв. ТФУ Т: КТ t: в тсч. ночи
15	II.15; IV.1	0.77 (ВЭЖХ-8)	513	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ- ВЭЖХ (АСN/вода + NH ₄ OH)	0.37 (ВЭЖХ-7)	401	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
16	II.16; IV.1	1.05 (ВЭЖХ-6)	515	S: ТГФ/ NMP В: 4.00 экв. Т: от 0°С до КТ t: 2 ч	0.74 (ВЭЖХ-6)	415	S: ДХМ А: 44 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
17	II.17; IV.1	0.97 (ВЭЖХ-6)	373	S: ТГФ/ ДМСО В: 1.05 экв. Т: от 0°С до КТ t: 35 мин	0.66 (ВЭЖХ-6)	373	S: ДХМ А: 19 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
18	II.18; IV.1	0.74 (ВЭЖХ-8)	432	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ- ВЭЖХ (АСN/вода + NH ₄ OH)	0.34 (ВЭЖХ-7)	332	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
19	II.19; IV.1	0.78 (ВЭЖХ-8)	515	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ- ВЭЖХ (АСN/вода + NH ₄ OH)	0.41 (ВЭЖХ-7)	415	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч

20	II.20; IV.1	0.76 (ВЭЖХ-8)	501	S: ТГФ/ NMP В: 4.10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка</u> : ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + NH ₄ OH)	0.40 (ВЭЖХ-7)	401	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
21	II.21; IV.1	1.05 (ВЭЖХ-6)	528	S: ТГФ/ NMP В: 4.00 экв. Т: от 0°С до КТ t: 2 ч	0.73 (ВЭЖХ-6)	428	S: ДХМ А: 44 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
22	II.22; IV.1	0.71 (ВЭЖХ-1)	502	S: Тол В: 2.50 экв. в виде твердого вещества Т: от 0°С до КТ t: 3 ч <u>обработка</u> : води. кислотная экстракция; очистка с ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + ТФУ)	0.44 (ВЭЖХ-1)	402	S: 1.4-диоксан А: 60 экв. НС1 Т: КТ t: 1 ч
23	II.23; IV.1	0.98 (ВЭЖХ-6)	473	S: ТГФ/ NMP В: 3.00 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи	0.64 (ВЭЖХ-6)	373	S: ДХМ А: 44 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
24	II.24; IV.1	1.00 (ВЭЖХ-6)	473	S: ДХМ В: 4.00 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0.65 (ВЭЖХ-6)	373	S: ДХМ А: 30 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч

25	II.25; IV.1	1,04 (ВЭЖХ-6)	529	S: ТГФ/ ДМСО В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: 1,5 ч	0,70 (ВЭЖХ-6)	429	S: ДХМ А: 7 экв. ТФУ Т: КТ
26	II.26; IV.1	0,87 (ВЭЖХ-8)	460	S: ТГФ/ NMP В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ- ВЭЖХ (АСN/ вода + NH ₄ OH)	0,38 (ВЭЖХ-7)	360	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
27	II.27; IV.1	1,04 (ВЭЖХ-6)	487	S: ТГФ/ ДМСО В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: 1,5 ч	0,70 (ВЭЖХ-6)	387	S: ДХМ А: 9 экв. ТФУ Т: КТ t: 75 мин
28	II.28; IV.1	1,03 (ВЭЖХ-6)	473	S: ТГФ/ ДМСО В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: 1,5 ч	0,67 (ВЭЖХ-6)	373	S: ДХМ А: 9 экв. ТФУ Т: КТ
29	II.29; IV.1	1,01 (ВЭЖХ-6)	473	S: ТГФ/ ДМСО В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: 1,5 ч	0,66 (ВЭЖХ-6)	373	S: ДХМ А: 11 экв. ТФУ Т: КТ
30	II.30; IV.1	0,63 (ВЭЖХ-1)	541	S: ТГФ В: 4,00 экв. Т: КТ t: 40 мин	0,43 (ВЭЖХ-1)	441	S: ДХМ А: 13 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
31	II.31; IV.1	0,97 (ВЭЖХ-6)	445	S: ТГФ/ ДМСО В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: 2,5 ч	0,62 (ВЭЖХ-6)	345	S: ДХМ А: 60 экв. ТФУ Т: КТ
32	II.32; IV.1	0,84 (ВЭЖХ-8)	553	S: ТГФ/ NMP В: 4,10 экв. Т: от 0°С до КТ t: в течение ночи <u>очистка:</u> ОФ- ВЭЖХ (АСN/ вода + NH ₄ OH)	0,49 (ВЭЖХ-7)	453	S: ДХМ А: 51 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
33	II.33; IV.1	0,96 (ВЭЖХ-6)	459	S: ДМСО В: 1,05 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0,63 (ВЭЖХ-6)	359	S: ДХМ А: 18 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
34	II.34; IV.1	1,07 (ВЭЖХ-6)	515	S: ТГФ/ ДМСО/ ДХМ В: 4,00 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0,74 (ВЭЖХ-6)	415	S: ДХМ А: 5 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч

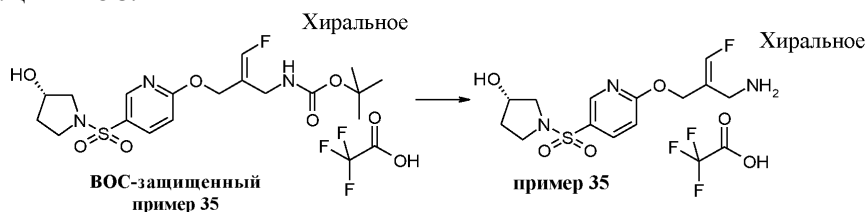
Пример 35. (S)-1-[6-((E)-2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]пирролидин-3-ол.
Замещение.



Промежуточное соединение IV.2 (176 мг; 0.86 ммоль) разбавляли с ТГФ (6 мл; S) и при КТ добавляли гидрид натрия (55%; 75 мг; 1.72 ммоль; В). После перемешивания при КТ (Т) в течение 10 мин (t) добавляли промежуточное соединение II.35 (226 мг; 0.86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ (Т) в течение ночи (t) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода+ТФУ) с получением ВОС-защищенного примера 35.

Выход: 139 мг (38%), ЭРИ-МС: $m/z = 432 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.63 мин (ВЭЖХ-2).

Снятие защиты ВОС.

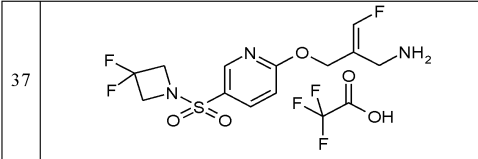
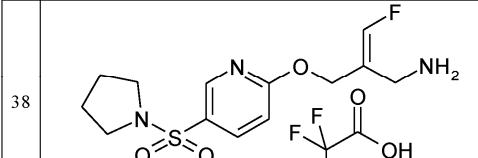
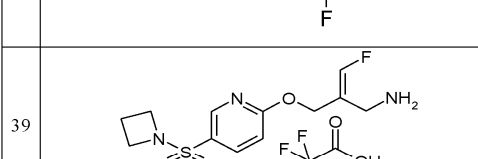
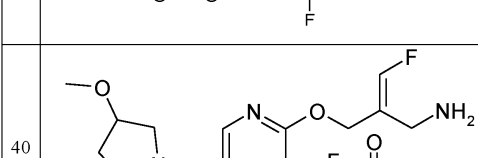
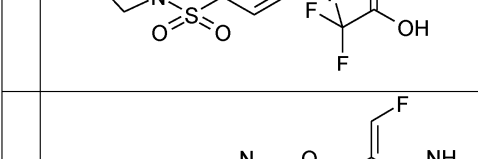
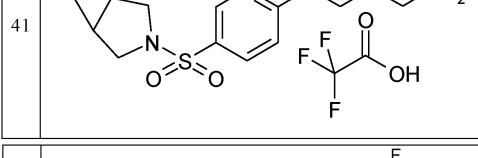
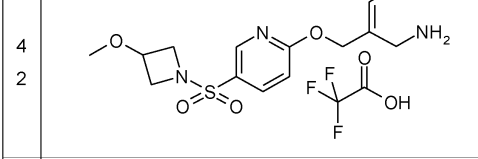



ВОС-защищенное соединение примера 35 (139 мг; 0.32 ммоль) разбавляли с ДХМ (4 мл; S) и добавляли ТФУ (1,5 мл; 195 ммоль; А). Реакционную смесь перемешивали при КТ (Т) в течение 3 ч (t) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода+ТФУ) с получением примера 35.

Выход: 103 мг (27%), ЭРИ-МС: $m/z = 332 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.62 мин (ВЭЖХ-6).

Нижеследующие примеры (номер примера указан в колонке №) получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ. Подробная информация о двух стадиях приведена в колонке комментариев к синтезу, время удерживания и масса (ЭРИ-МС, $m/z = [M+H]^+$), определенные посредством ВЭЖХ-МС указаны в колонках Ву и МС.

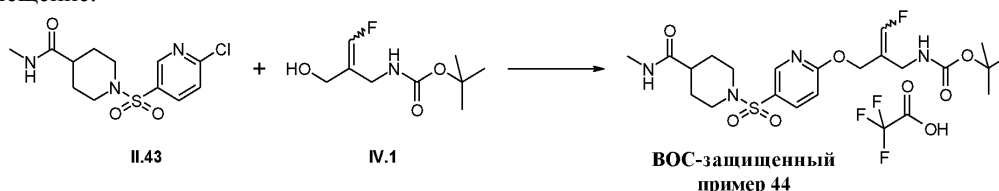
№	Структура
36	<p style="text-align: right;">Хиральное</p>

37	
38	
39	
40	
41	
4 2	
4 3	

№	Замещение				Снятие защиты ВОС		
	Исходные вещества	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
36	II.36; IV.2	0.63 (ВЭЖХ-2)	432	S: ТГФ В: 2.00 экв. Т: КТ t: в теч. ночи	0.62 (ВЭЖХ-6)	332	S: ДХМ А: 9 экв. ТФУ Т: КТ t: 3 ч
37	II.37; IV.2			S: ДМФА В: 1.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.34 (ВЭЖХ-1)	338	S: ДХМ А: 42 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
38	 IV.2			S: ДМФА В: 1.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.34 (ВЭЖХ-3)	316	S: ДХМ А: 42 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
39	II.38; IV.2			S: ДМФА В: 2.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.39 (ВЭЖХ-1)	302	S: ДХМ А: 37 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч
40	II.39; IV.2			S: ДМФА В: 2.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.33 (ВЭЖХ-1)	346	S: ДХМ А: 43 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
41	II.40; IV.2			S: ДМФА В: 2.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.38 (ВЭЖХ-1)	328	S: ДХМ А: 2 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
42	II.41; IV.2			S: ДМФА В: 2.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.36 (ВЭЖХ-1)	332	S: ДХМ А: 41 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч
43	II.42; IV.2			S: ДМФА В: 2.00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.40 (ВЭЖХ-1)	352	S: ДХМ А: 44 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч

Пример 44. Трифторацетат метиламида 1-[6-((E)-2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

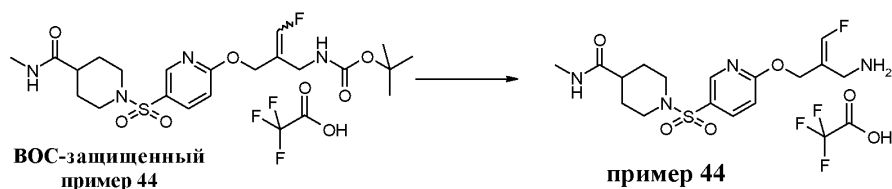
Замещение.



Промежуточное соединение IV.1 (70 мг; 0.34 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл; S) и добавляли гидрид натрия (55%; 30 мг; 0.68 ммоль; В). После перемешивания при КТ (Т) в течение 10 мин (t) добавляли промежуточное соединение II.43 (108 мг; 0.34 ммоль) и реакцию перемешивали при КТ (Т) в течение ночи (t). Реакционную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/ вода+ТФУ) с получением ВОС-защищенного пример 44.

Выход: 95 мг (57%), ЭРИ-МС: $m/z = 487 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.64 мин (ВЭЖХ-2).

Снятие защиты ВОС.



ВОС-защищенное соединение примера 44 в виде смеси E/Z (95 мг; 0.20 ммоль) разбавляли с ДХМ (4 мл; S) и добавляли ТФУ (1.5 мл; 19,47 ммоль; А). Реакционную смесь перемешивали при КТ (Т) в течение 3,3 ч. (t) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода+ТФУ) с получением примера 44.

Выход: 44 мг (26%), ЭРИ-МС: $m/z = 387 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.66 мин (ВЭЖХ-6).

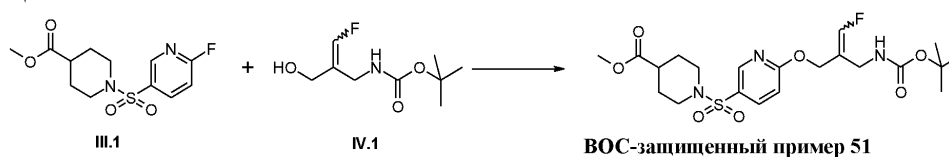
Нижеследующие примеры (номер примера указан в колонке №) получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ. Подробная информация о двух стадиях приведена в колонке комментариев к синтезу, время удерживания и масса (ЭРИ-МС , $m/z = [M+H]^+$), определенные посредством ВЭЖХ-МС указаны в колонках Ву и МС.

№	Структура
45	
46	
47	
48	
49	
50	

№	Замещение				Снятие защиты ВОС			
	Исходные вещества	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу	
45	II.44; VI.1	0.65 (ВЭЖХ-2)	446	S: ТГФ В: 2,00 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0.65 (ВЭЖХ-6)	346	S: ДХМ А: 26 экв. ТФУ Т: КТ t: в течение ночи	
46	II.45; IV.1			S: ТГФ В: 2,00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.37 (ВЭЖХ-1)	360	S: ДХМ А: 46 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч	
47	II.46; IV.1			S: ТГФ В: 2,00 экв. Т: КТ t: 2 ч; промежуточное соединение не выделено	0.40 (ВЭЖХ-1)	330	S: ДХМ А: 41 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч	
48	II.47; IV.1	0.68 (ВЭЖХ-2)	460	S: ТГФ В: 2,00 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0.70 (ВЭЖХ-6)	360	S: ДХМ А: 19 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч	
49	II.48; IV.1	0.61 (ВЭЖХ-2)	459	S: ТГФ В: 2,00 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0.62 (ВЭЖХ-6)	359	S: ДХМ А: 35 экв. ТФУ Т: КТ t: 1 ч	
50	II.49; IV.1	0.75 (ВЭЖХ-2)	514	S: ТГФ В: 2,00 экв. Т: КТ t: в течение ночи	0.78 (ВЭЖХ-6)	414	S: ДХМ А: 24 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч	

Пример 51. Трифторацетат метилового эфира 1-[6-((E)-2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]пиперидин-4-карбоновой кислоты.

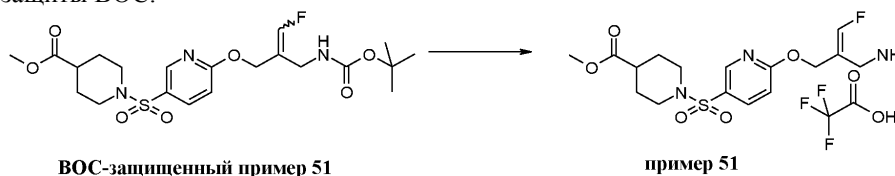
Замещение.



Промежуточное соединение IV.1 (70 мг; 0.33 ммоль) растворяли в Тол (3 мл; S) и добавляли трет-бутоксид натрия (30 мг; 0.33 ммоль; В). К реакционной смеси добавляли промежуточное соединение III.1 (100 мг; 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ (Т) в течение 35 мин (t). Толуол упаривали при пониженном давлении, остаток ресуспендировали в MeOH (3 мл) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/ вода+ТФУ) с получением ВОС-защищенного пример 51.

Выход: 97 мг (60%), ЭРИ-МС: m/z = 488 [M+H]⁺, Ву (ВЭЖХ): 0.69 мин (ВЭЖХ-1).

Снятие защиты ВОС.

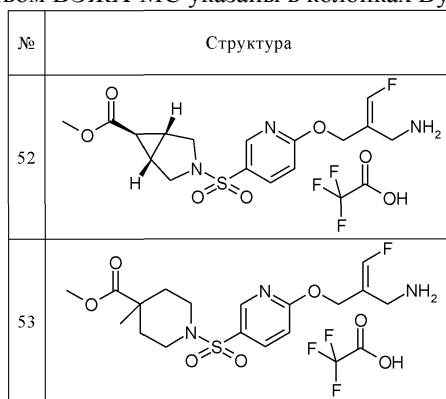


ВОС-защищенное соединение примера 51 (50 мг; 0.10 ммоль) разбавляли с ДХМ (4 мл; S) и добав-

ляли ТФУ (30 мл; 0.41 ммоль; А). Реакционную смесь перемешивали при КТ (Т) в течение выходных (t). Затем ее упаривали в вакууме, остаток ресуспендировали посредством MeOH (3 мл) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (ACN/ вода+ТФУ) с получением примера 51.

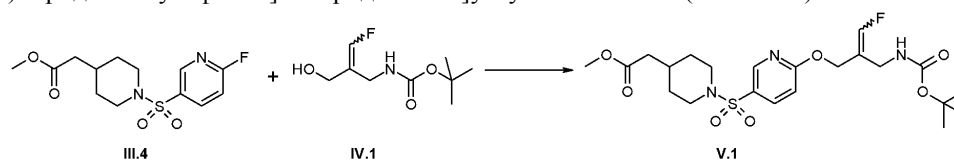
Выход: 16 мг (31%), ЭРИ-МС: $m/z = 388 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.4 мин (ВЭЖХ-1).

Нижеследующие примеры (номер примера указан в колонке №) получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ. Подробная информация о двух стадиях приведена в колонке комментариев к синтезу, время удерживания и масса (ЭРИ-МС, $m/z = [M+H]^+$), определенные посредством ВЭЖХ-МС указаны в колонках Ву и МС.



№	Замещение				Снятие защиты ВОС		
	Исходные вещества	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
52	III.2; IV.1	0.69 (ВЭЖХ-1)	486	S: Тол В: 1,00 экв. Т: КТ t: 70 мин; <u>обработка:</u> экстракция; очистка: колоночная хроматография на силикагеле	0.43 (ВЭЖХ-1)	386	S: ДХМ А: 2 экв. ТФУ Т: КТ t: в течение ночи
53	III.3; IV.1	0.72 (ВЭЖХ-1)	502	S: Тол В: 1,00 экв. Т: КТ t: 70 мин; <u>обработка:</u> экстракция; очистка: колоночная хроматография на силикагеле	0.48 (ВЭЖХ-1)	402	S: ДХМ А: 4 экв. ТФУ Т: КТ t: 2 ч

Промежуточное соединение V.1. Метилловый эфир {1-[6-(2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил]уксусной кислоты (смесь E/Z).



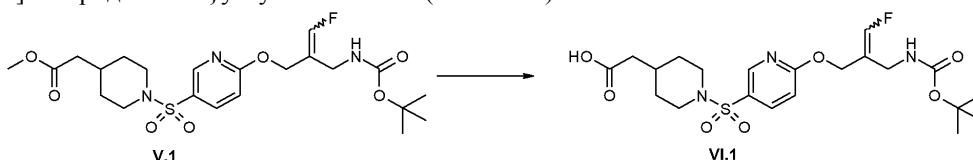
Спирт IV.1 (0.95 г; 4.62 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл) и добавляли трет-бутоксид натрия (0.44 г; 4.62 ммоль) и промежуточное соединение III.4 (1.46 г; 4.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, разбавляли с толуолом (30 мл) и два раза экстрагировали с помощью воды. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, чтобы получить промежуточное соединение V.1.

Выход: 1,85 г (80%), ЭРИ-МС: $m/z = 502 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.72 мин (ВЭЖХ-1).

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше методике с использованием спирта IV.1 и соответствующего исходного вещества. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

Промежуточное соединение	Структура	Исходное вещество	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
V.2		III.2	0.69 (ВЭЖХ-1)	486	1 ч
V.3		III.1	0.71 (ВЭЖХ-1)	488	обработка: перекристаллизация с PE/EtOAc (3:1)
V.4		III.3	0.72 (ВЭЖХ-1)	502	70 мин

Промежуточное соединение VI.1. {1-[6-(2-Аминотетил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил}уксусная кислота (смесь E/Z).



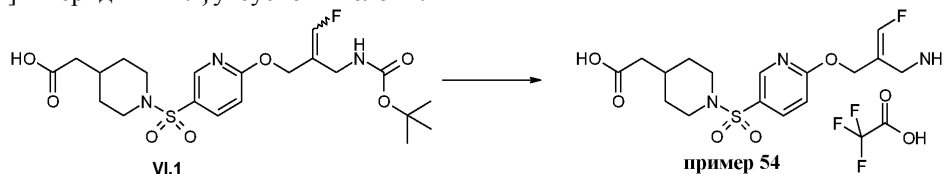
Промежуточное соединение V.1 (1.85 г; 3.69 ммоль) растворяли в MeOH (70 мл) и добавляли водн. NaOH (1N; 22.13 мл; 22.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин, затем подкисляли лимонной кислотой (10%), и MeOH упаривали при пониженном давлении. Остаток охлаждали до 5°C, осадок фильтровали, промывали посредством воды (10 мл) и сушили при 40°C с получением промежуточного соединения VI.1.

Выход: 1.31 г (73%), ЭРИ-МС: $m/z = 488 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.62 мин (ВЭЖХ-1).

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующего исходного вещества. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

Промежуточное соединение	Структура	Исходное вещество	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
VI.2		V.2	0.62 (ВЭЖХ-1)	472	4 экв. NaOH; 18 ч
VI.3		V.3	0.62 (ВЭЖХ-1)	474	4 экв. NaOH; 3 ч
VI.4		V.4	0.63 (ВЭЖХ-1)	487	7.2 экв. NaOH; 2 d

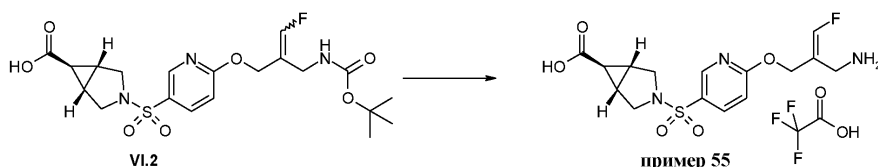
Пример 54. Трифторацетат {1-[6-((E)-2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиперидин-3-сульфонил]пиперидин-4-ил}уксусной кислоты.



Промежуточное соединение VI.1 (50 мг; 0.10 ммоль) растворяли в раствор 4 N хлорида водорода в 1,4-диоксане (1.5 мл; 6.00 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 70 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (ACN/ вода+ТФУ) с получением примера 54.

Выход: 18 мг (35%), ЭРИ-МС: $m/z = 388 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.40 мин (ВЭЖХ-1).

Пример 55. Трифторацетат транс-3-[6-((E)-2-аминометил-3-фтор-аллилокси)пиридин-3-сульфонил]-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты.



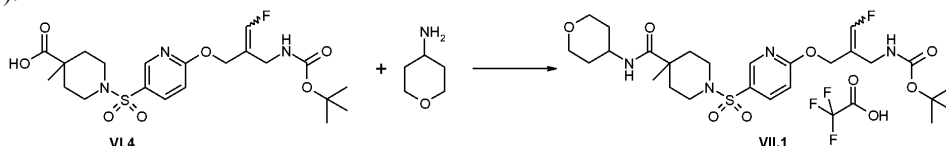
К раствору промежуточного соединения VI.2 (50 мг; 0.11 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (50 мг; 0.42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 50 мин, упаривали в вакууме и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/ вода+ТФУ), чтобы получить пример 55.

Выход: 14 мг (27%), ЭРИ-МС: $m/z = 372 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.40 мин (ВЭЖХ-1).

Нижеследующие примеры получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующего исходного вещества. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

Пример	Структура	Исходное вещество	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
56		VI.3	0.41 (ВЭЖХ-1)	374	2 ч
57		VI.4	0.73 (ВЭЖХ-5)	388	15.5 ч

Промежуточное соединение VII.1. Трет-бутиловый эфир (3-фтор-2-{5-[4-метил-4-(тетрагидропиран-4-илкарбамоил)пиперидин-1-сульфонил]пиридин-2-илоксиметил}аллил)карбаминовой кислоты (смесь E/Z).



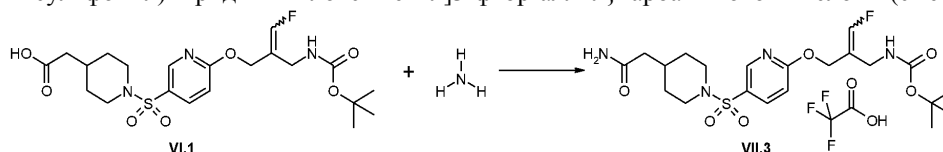
Промежуточное соединение VI.4 (40 мг; 0.08 ммоль) растворяли в ДМФА (2.00 мл) и добавляли ТЕА (46 мкл; 0.33 ммоль) и ТСФН (23 мг; 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин., и добавляли 4-аминотетрагидропиран (20 мг; 0.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем подкисляли с ТФУ (водн.; 50%) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/ вода+ТФУ), чтобы получить промежуточное соединение VII.1.

Выход: 22 мг (47%), ЭРИ-МС: $m/z = 471 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 1.05 мин (ВЭЖХ-6).

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ.

Промежуточное соединение	Структура	Исходное вещество	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС
VII.2		VI.2	1.05 (ВЭЖХ-6)	433

Промежуточное соединение VII.3. Трифторацетат трет-бутилового эфира {2-[5-(4-карбамоилметилпиперидин-1-сульфонил)пиридин-2-илоксиметил]3-фтор-аллил}карбаминовой кислоты (смесь E/Z).



К раствору промежуточного соединения VI. 1 (100 мг; 0.21 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли ТЕА (40 мкл; 0.41 ммоль) и НАТУ (90 мг; 0.23 ммоль) при КТ. К реакционной смеси добавляли аммоний (0.5

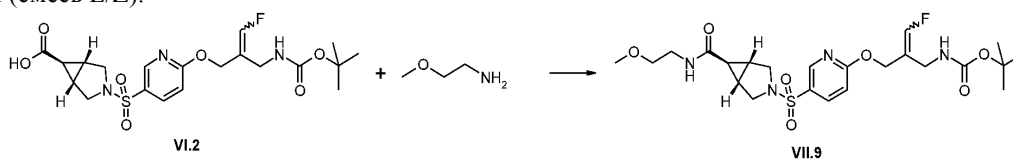
М в 1,4-диоксане; 2 мл; 1.00 ммоль) и ее перемешивали при КТ в течение 1 ч 40 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ЕтОАс. Объединенные органические фазы сушили посредством Na_2SO_4 и упаривали. Сырое вещество ресуспендировали в МеОН (3 мл) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода+ТФУ), чтобы получить промежуточное соединение VII.3.

Выход: 70 мг (70%), ЭРИ-МС: $m/z = 486 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0,58 мин (ВЭЖХ-1).

Следующие промежуточные соединения получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующих исходных веществ. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

Промежуточное соединение	Структура	Исходные вещества	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
VII.4		NH_3 ; $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; VI.4	0.96 (ВЭЖХ-4)	387	5 экв. амин; 8 экв. ТЕА; в течение ночи; <u>обработка</u> : без экстракции <u>очистка</u> : ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + NH_4OH)
VII.5				601	1.5 экв. амин; 4.25 ea ТЕА; в течение ночи; <u>очистка</u> : ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + NH_4OH)
VII.6			0.77 (ВЭЖХ-8)	513	1.5 экв. амин; 4.25 ea ТЕА; в течение ночи; <u>очистка</u> : ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + NH_4OH)
VII.7		$\text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$; HCl ; VI.3	0.77 (ВЭЖХ-8)	533	1.5 экв. амин; 4.25 ea ТЕА; в течение ночи; <u>очистка</u> : ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + NH_4OH)
VII.8		$\text{F}-\text{CH}(\text{F})-\text{CH}_2-\text{NH}_2$; HCl ; VI.3	0.83 (ВЭЖХ-8)	565	1.5 экв. амин; 4.25 ea ТЕА; в течение ночи; <u>очистка</u> : ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода + NH_4OH)

Промежуточное соединение VII.9. Трет-бутиловый эфир (3-фтор-2-{5-[6-(2-метоксиэтилкарбамоил)-3-аза-бицикло[3.1.0]гексан-3-сульфонил]пиридин-2-илоксиметил}аллил)карбаминовой кислоты (смесь E/Z).

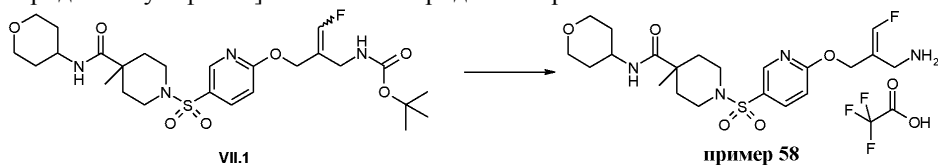


К раствору промежуточного соединения VI.2 (40 мг; 0.08 ммоль), 2-метоксиэтиламина (15 мг; 0.20 ммоль) и N-метилморфолина (47 мкл; 0.42 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ЕтОАс; 100 мкл; 0.17 ммоль). Реакционную смесь снова перемешивали при КТ в течение ночи, обрабатывали посредством циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в ЕтОАс; 50 мкл; 0.09 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь растворяли в АСN/вода и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода+ NH_4OH), чтобы получить проме-

жуточное соединение VII.9.

ЭРИ-МС: $m/z = 552 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.75 мин (ВЭЖХ-8).

Пример 58. Трифторацетат (тетрагидропиран-4-ил)-амида 1-[6-((E)-2-аминометил-3-фтораллилокси)пиридин-3-сульфонил]-4-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты.



Раствор промежуточного соединения VII.1 (22 мг; 0.04 ммоль) и ТФУ (1.00 мл; 12,96 ммоль) в ДХМ (1 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем упаривали досуха при пониженном давлении, подкисляли с ТФУ (50%) и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (АСN/вода+ТФУ), чтобы получить соединение примера 58.

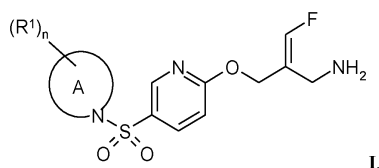
Выход: 13 мг (56%), ЭРИ-МС: $m/z = 471 [M+H]^+$, Ву (ВЭЖХ): 0.74 мин (ВЭЖХ-6).

Нижеследующие примеры получали аналогично описанной выше методике с использованием соответствующего исходного вещества. Об изменениях в этой процедуре см. "комментарий к синтезу".

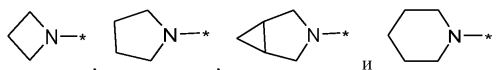
Пример	Структура	Исходное вещество	Ву [мин] (метод ВЭЖХ)	МС	Комментарий к синтезу
59		VII.2	0.73 (ВЭЖХ-6)	443	изб. ТФУ
60		VII.3	0.40 (ВЭЖХ-1)	386	45 экв. ТФУ; 100 мин
61		VII.4	0.68 (ВЭЖХ-6)	387	изб. ТФУ
62		VII.5	0.33 (ВЭЖХ-9)	417	77 экв. ТФУ; 1 ч
63		VII.6	0.40 (ВЭЖХ-9)	413	77 экв. ТФУ; 1 ч
64		VII.7	0.42 (ВЭЖХ-9)	419	77 экв. ТФУ; 1 ч
65		VII.8	0.45 (ВЭЖХ-9)	451	77 экв. ТФУ; 1 ч
66		VII.9	0.39 (ВЭЖХ-9)	429	изб. ТФУ; 1 ч

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где кольцо А выбирают из группы, включающей:



R^1 выбирают из группы, включающей H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_{1-4} -алкил, -O-(C_{1-4} -алкил), $-(CH_2)_m$ -COOH, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O-(C_{1-4} -алкил), -C(=O)-гетероциклил, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH₂, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH-(C_{1-4} -алкил), $-(CH_2)_m$ -C(=O)-N(C_{1-4} -алкил)₂, -C(=O)-NH- C_{3-6} -циклоалкил, -C(=O)-NH-гетероциклил, $-(CH_2)_m$ -NH-C(=O)-(C₁₋₃-алкил), -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-(C₁₋₄-алкил), -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), гетероциклил и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O-(C₁₋₃-алкильной) группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C_{1-3} -алкил, -C(=O)-CH₃ и -C(=O)-циклопропил; и где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2; и n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и

где в любом определении, упомянутом выше, если не указано иное, любая алкильная группа или подгруппа может быть линейной или разветвленной и необязательно замещена 1 или несколькими атомами F,

или его соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где R^1 выбирают из группы, включающей:

H, F, Cl, -OH, C_{1-4} -алкил, -O-(C₁₋₂-алкил), $-(CH_2)_m$ -COOH, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O-(C₁₋₂-алкил), -C(=O)-гетероциклил, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH₂, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), $-(CH_2)_m$ -C(=O)-N(CH₃)(C₁₋₃-алкил), -C(=O)-NH-циклопропил, -C(=O)-NH-гетероциклил, $-(CH_2)_m$ -NH-C(=O)-(C₁₋₃-алкил), -N(C₁₋₂-алкил)-C(=O)-(C₁₋₂-алкил), -N(C₁₋₂-алкил)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁₋₂-алкил), гетероциклил и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH или -O-(C₁₋₂-алкильной) группой; и

где каждый гетероциклил выбран из группы, включающей азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C_{1-2} -алкил, -C(=O)-CH₃ и -C(=O)-циклопропил; и

где m означает 0 или 1; и

где несколько R^1 могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2;

или его соль.

3. Соединение формулы (I) по п.2, где R^1 выбирают из группы, включающей:

H, F, -OH, -CH₃, -CF₃, -O-CH₃, -COOH, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O-CH₃, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-(C₁₋₃-алкил), $-(CH_2)_m$ -C(=O)-N(CH₃)₂, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-N(CH₃)(CH₂CH₃), -C(=O)-NH-циклопропил, 1-(циклопропилкарбонил)-пиперидин-4-ил и 3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-ил,

где каждая этильная группа или подгруппа необязательно замещена в положении 2 одним атомом F, одной OH или одной -O-CH₃ группой; и

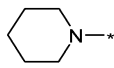
где каждая пропильная группа или подгруппа необязательно замещена в положении 2 или 3 посредством 1-3 атомов F; и

где m означает 0 или 1; и

где, если n означает 2, то R^1 могут быть одинаковыми или разными и вторую группу R^1 выбирают из группы, включающей F, CH₃, CF₃ и фенил; или его соль.

4. Соединение формулы (I) по п.1, где

кольцо А представляет собой



R^1 выбирают из группы, включающей H, F, -OH, C_{1-4} -алкил, -O-(C₁₋₄-алкил), $-(CH_2)_m$ -COOH, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-O-(C₁₋₄-алкил), -C(=O)-гетероциклил, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH₂, $-(CH_2)_m$ -C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил), $-(CH_2)_m$ -C(=O)-N(C₁₋₄-алкил)₂, -C(=O)-NH- C_{3-6} -циклоалкил, -C(=O)-NH-гетероциклил, $-(CH_2)_m$ -NH-C(=O)-(C₁₋₃-алкил), -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-(C₁₋₄-алкил), -N(C₁₋₃-алкил)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C₁₋₄-алкил),

гетероцикл и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O-(C_{1,3}-алкильной) группой; и

где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C_{1,3}-алкил, -C(=O)-CH₃ и -C(=O)-циклопропил; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2; и

n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1; и

или его соль.

5. Соединение формулы (I) по п.4, где

R¹ выбирают из группы, включающей:

H, -OH, C_{1,2}-алкил, -O-(C_{1,2}-алкил), -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-C(=O)-O-(C_{1,2}-алкил), -C(=O)-гетероцикл, -(CH₂)_m-C(=O)-NH₂, -(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C_{1,4}-алкил), -(CH₂)_m-C(=O)-N(C_{1,2}-алкил)₂, -C(=O)-NH-циклопропил, -C(=O)-NH-гетероцикл, -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C_{1,3}-алкил), -N(CH₃)-C(=O)-(C_{1,2}-алкил), -N(CH₃)-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)-NH-(C_{1,3}-алкил), гетероцикл и фенил,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена от 1 до 3 атомов F или одной OH или -O-CH₃ группой; и

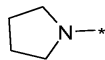
где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей азетидинил, имидазолидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной или двумя группами, независимо выбранными из группы, включающей оксо, C_{1,3}-алкил и -C(=O)-CH₃; и

где, если n означает 2, то R¹ могут быть одинаковыми или разными, вторую группу R¹ выбирают из группы, включающей CH₃, CF₃ и фенил;

или его соль.

6. Соединение формулы (I) по п.1, где

кольцо A представляет собой



R¹ выбирают из группы, включающей H, F, Cl, -OH, -O-(C_{1,4}-алкил), -C(=O)-гетероцикл, -(CH₂)_m-C(=O)-NH₂, -(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C_{1,4}-алкил), -(CH₂)_m-C(=O)-N(C_{1,4}-алкил)₂, -(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C_{1,3}-алкил) и -N(C_{1,3}-алкил)-C(=O)-(C_{1,4}-алкил),

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O-(C_{1,3}-алкильной) группой; и

где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной оксо или C_{1,3}-алкильной группой; и

где, если n означает 2, то R¹ могут быть одинаковыми или разными, и вторая группа R¹ представляет собой F; и

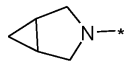
n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1; и

или его соль.

7. Соединение формулы (I) по п.1, где

кольцо A представляет собой



R¹ выбирают из группы, включающей H, -(CH₂)_m-COOH, -(CH₂)_m-C(=O)-O-(C_{1,4}-алкил), -C(=O)-гетероцикл, -(CH₂)_m-C(=O)-NH₂, -(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C_{1,4}-алкил) и -(CH₂)_m-C(=O)-N(C_{1,4}-алкил)₂,

где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O-(C_{1,3}-алкильной) группой; и

где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей азетидинил, имидазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил и морфолинил и необязательно замещен одной оксо или C_{1,3}-алкильной группой; и

где несколько R¹ могут быть одинаковыми или разными, если n равно 2; и

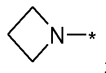
n представляет собой 1; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1; и

или его соль.

8. Соединение формулы (I) по п.1, где

кольцо A представляет собой



R^1 выбирают из группы, включающей H, F, Cl, Br, CN, -OH, C_{1-4} -алкил, -O- $(C_{1-4}$ -алкил), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH- $(C_{1-4}$ -алкил), -C(=O)-N(C_{1-4} -алкил)₂ и гетероцикл, где каждая алкильная группа или подгруппа необязательно замещена 1 или несколькими атомами F или одной OH или -O- $(C_{1-3}$ -алкильной) группой; и

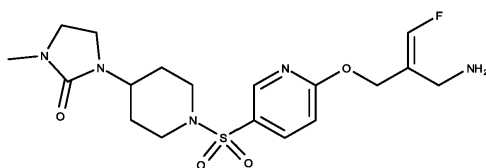
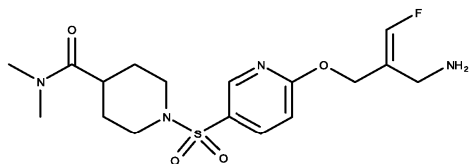
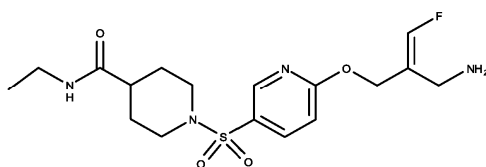
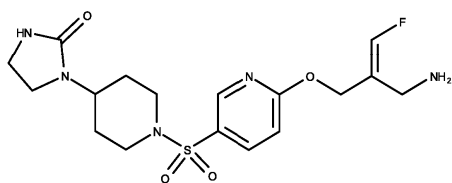
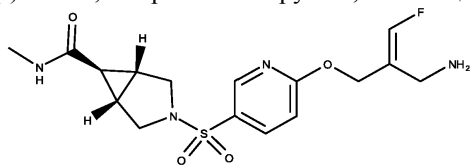
где каждый гетероцикл выбран из группы, включающей азетидинил и пиперидинил, и необязательно замещен одной C_{1-3} -алкильной, -C(=O)-CH₃ или -C(=O)-циклопропильной группой; и

где, если n означает 2, то R^1 могут быть одинаковыми или разными и вторую группу R^1 выбирают из группы, включающей F и CH₃; и

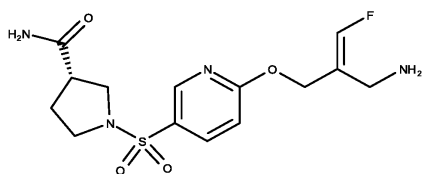
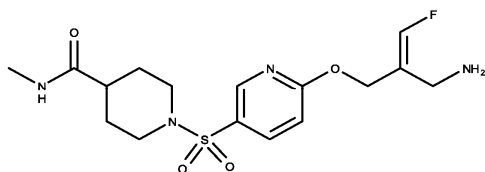
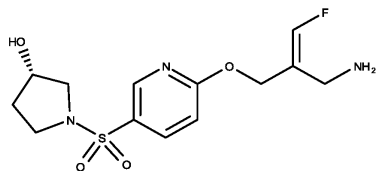
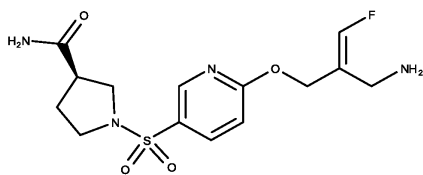
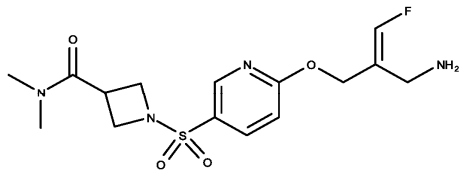
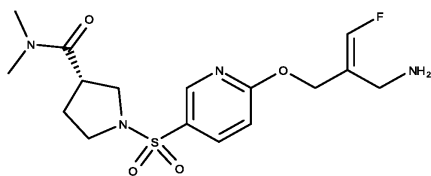
n представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2; и

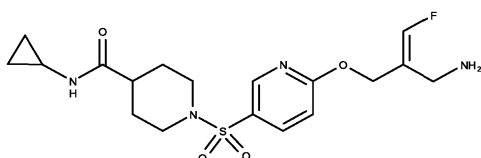
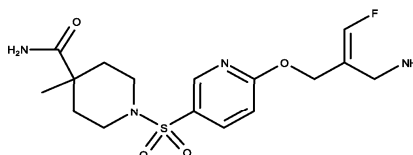
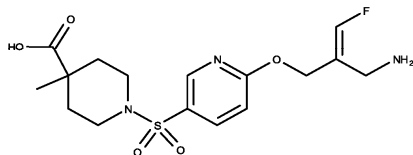
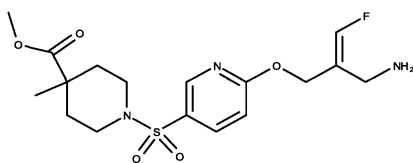
или его соль.

9. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



043735

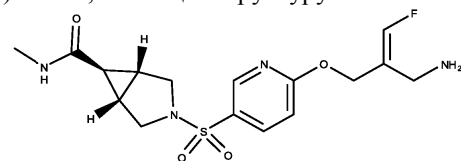




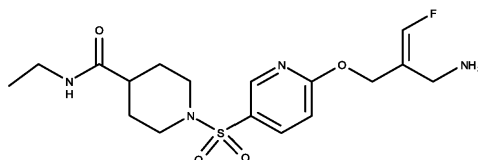
И

или его соль.

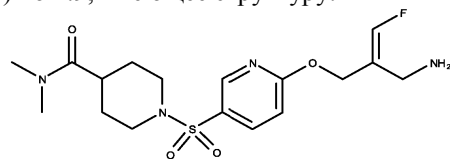
10. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру:



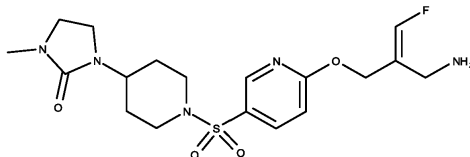
11. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру:



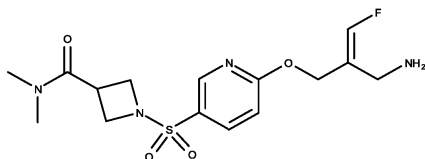
12. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру:



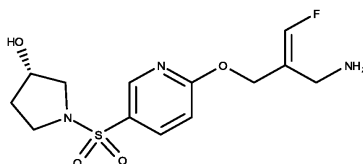
13. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру:



14. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру:



15. Соединение формулы (I) по п.9, имеющее структуру:



16. Фармацевтически приемлемая соль соединения по любому из пп.1-15.
17. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли по п.16 в качестве лекарственного средства, ингибирующего активность АОСЗ.
18. Применение соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли по п.16 для лечения рака, НАСГ (неалкогольного стеатогепатита), легочного фиброза, ретинопатии, нефропатии или инсульта.
19. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли по п.16, и совместно с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.
20. Способ лечения заболевания или состояния, которые опосредованы ингибированием активности АОСЗ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемой соли по п.16 нуждающемуся в этом пациенту.

