

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045541

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.01

(21) Номер заявки
202190586

(22) Дата подачи заявки
2019.09.18

(51) Int. Cl. A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/08 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

(54) N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ДИОКСОЦИКЛОБУТЕНИЛАМИНО-3-ГИДРОКСИПИКОЛИНАМИДЫ, ПРИЕМЛЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CCR₆

(31) 62/734,486

(32) 2018.09.21

(33) US

(43) 2021.07.31

(86) PCT/IB2019/057856

(87) WO 2020/058869 2020.03.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

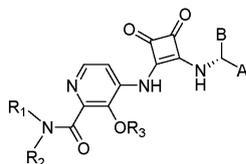
(72) Изобретатель:
Герштенбергер Брайан Стивен,
Ломбардо Винсент Майкл (US),
Мюссо Джеймс Джон (CA), Шнуге

Марк Эдвард, Флик Эндрю
Кристофер, Кунг Даниэль Вей-Шунг
(US), Нухант Филипп Марсель (FR),
Робинсон, м.л., Ральф Пелтон, Шмитт
Даниэль Коплей, Тораренсен Атли,
Труджилло Джон Исидро, Унвалла
Райоманд Джал (US), У Хуэйсянь (CN)

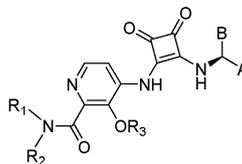
(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

(56) WO-A1-2010131145
WO-A1-2013061005

(57) Область применения: изобретение относится к области фармацевтики, а именно касается N-замещенных диоксоциклобутениламино-3-гидроксипиколинамидных соединений, которые ингибируют CC хемокиновый рецептор 6 (CCR₆), фармацевтических композиций, содержащих данные соединения, способов получения данных соединений и применения данных соединений в терапии. Более конкретно, в данном документе предусмотрены N-замещенные диоксоциклобутениламино-3-гидроксипиколинамидные соединения, приемлемые в лечении и предупреждении заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются при ингибировании CCR₆. Задача изобретения: создание лекарственного средства для лечения и предупреждения заболеваний, для которых показано ингибирование CCR₆. Сущность изобретения: в изобретении предусмотрены N-замещенные диоксоциклобутениламино-3-гидроксипиколинамидные соединения формул (IA) и (IB)



Формула (IA)



Формула (IB)

и их фармацевтически приемлемые соли и гидраты, в которых R₁, R₂, R₃, A и B являются такими, как определено в данном документе, которые представляют собой ингибиторы CC хемокинового рецептора 6 (CCR₆), и являются приемлемыми в лечении и предупреждении заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆.

B1

045541

045541

B1

Область изобретения

Изобретение касается N-замещенных диоксоциклобутениламино-3-гидроксипиколинамидных соединений, которые ингибируют СС хемокиновый рецептор 6 (CCR₆), фармацевтическим композициям, которые содержат данные соединения, и применение данных соединений для лечения или предупреждения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются ингибированием CCR₆.

Предпосылки создания изобретения

Хемокиновые рецепторы представляют собой большое подсемейство из семи клеточных поверхностных трансмембранных протеинов. Они могут быть разделены по функции на две основные группы: хемокиновые рецепторы, связаны с G протеином, которые опосредуют миграцию лейкоцитов, и "атипичные хемокиновые рецепторы", которые могут сигнализировать через механизмы несвязанные с G протеином и действовать в качестве улавливателей хемокинов для уменьшения воспаления или формируют градиенты хемокинов [Bachelierie, 2014; Murphy, 2002]. Хемокины, природные лиганды для хемокиновых рецепторов представляют собой низкомолекулярные протеины, которые стимулируют рекрутинг лейкоцитов. Основываясь на присутствии и взаимном размещении NH₂-терминальных Cys-остатков, хемокины являются структурно сгруппированными в СС, СХС, СХ3С и С хемокины [White, 2013]. У людей хемокины и хемокиновые рецепторы образуют фармакологически сложную систему. Во многих случаях распознавание одного хемокина разными рецепторами, а также связывание разных хемокинов с одним и тем самым рецептором приводит к разным ответам сигнализации и миграции [Kufareva, 2016]. Физиологически члены семейства хемокинов стимулируют рекрутинг четко определенных подмножеств лейкоцитов и играют важную роль в развитии, иммунитете и аутоиммунных заболеваниях.

СС-хемокиновый рецептор 6 (CCR₆) экспрессируется на разных ключевых иммунных клетках, включая незрелые дендритные клетки, В-клетки, Т-клетки памяти (включая все клетки Th17), нейтрофилы и подгруппу Tregs. CCR₆ представляет собой единственный известный рецептор хемокина CCL20 (альтернативно названный LARC или MIP-3a). CCL20 продуцируется синовиоцитами, эпителиальными клетками толстого кишечника, разными клетками кожи (например, кератиноцитами и кожными фибробластами) и альвеолярными эпителиальными клетками. Пара лиганд-рецептор CCL20-CCR₆ отвечает за миграцию незрелых дендритных клеток и эффекторных/Т-клеток памяти в кожные и слизистые поверхности в условиях гомеостатических и воспаленных состояний, а также при аутоиммунных заболеваниях, таких как псориаз и воспалительные заболевания кишечника [Liao, 1999; Schutyser, 2003].

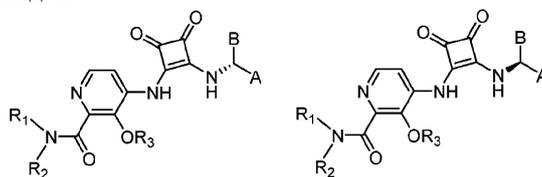
CCL20 представляет собой индуцибельный хемокин, который высоко регулируется при воспалительных поражениях при разных аутоиммунных заболеваниях, включая псориаз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориазический артрит и ревматоидный артрит. Повышенные количества CCR₆ положительных Т-клеток и дендритных клеток были обнаружены при поражениях, которые совместно локализируют с экспрессией CCL20. Данные кластеры Т-клетка-дендритная клетка, которые поддерживаются за счет взаимодействия CCR₆-CCL20, имеют решающее значение для инициирования и поддержания болезни. У мышей как нокаутный CCR₆, так и нейтрализующее анти-CCL20 антитело были протективными в модели IL-23, вызванной воспалением кожи, допуская, что блокирование рекрутирования иммунных клеток, опосредованного CCR₆-CCL20, представляет привлекательный механизм для новой терапии малыми молекулами при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. [Homey, 2000; Kim, 2014; Kwon, 2002; Shen, 2010].

С-Х-С хемокиновый рецептор типа 1 (CXCR1) и С-Х-С хемокиновый рецептор типа 2 (CXCR2) представляют собой хемокиновые рецепторы, экспрессированные на нейтрофилах. Оба рецептора связывают хемокин IL-8 (CXCL8) с высокой афинностью. В отличие от них, CXCL1 (GRO альфа) и CXCL2 (GRO бета) представляют собой специфические лиганды для CXCR2 с 90% гомологичностью последовательности. В клинических исследованиях, двойные антагонисты CXCR1/2, такие как Навариксин, показали обратимое снижение абсолютного количества нейтрофилов у пациентов [Hastrup, 2015]. Пациенты с пониженным количеством нейтрофилов могут поддаваться повышенному риску заражения. Следовательно, антагонисты CCR₆ с пониженной активностью к антагонизму рецептора CXCR2 могут предложить улучшенный профиль безопасности по сравнению с недискриминационными антагонистами. Генетические данные человека и нокаутные исследования на мышах допускают, что выход нейтрофилов из костного мозга зависит от функции CXCR2 и опосредуется специфичными для CXCR2 лигандами CXCL1 (GRO альфа) и CXCL2 (GRO бета) [Auer, 2014; Eash, 2010]. Таким образом, чтобы понять фармакологию ингибиторов CXCR2 при мобилизации нейтрофилов костного мозга, важно использовать соответствующий лиганд CXCR2 (CXCL1 или CXCL2) в первичной системе анализа нейтрофилов человека.

- Auer, P. L. et. al. *Nature Genetics* (2014) 46, 629–634.
 Bachelerie, F. et. al. *Pharmacol. Rev.* (2014) 66, 1–79.
 Eash, K. J. et. al. *J. Clin. Invest.* (2010) 120, 2423–2431.
 Hastrup, N. et. al. *Cytokine* (2015) 72, 197–203.
 Homey, B. et. al. *J. Immunol.* (2000) 164, 6621–6632.
 Kim, T.-G. et. al. *J. Invest. Dermatol.* (2014) 134, 1462–1465.
 Kufareva, I. *Curr. Opin. Pharmacol.* (2016) 30, 27–37.
 Kwon, J. H. et. al. *Gut* (2002) 51, 818–826.
 Liao, F. et. al. *J. Immunol.* (1999) 162, 186–194.
 Murphy, P. M. *Pharmacol. Rev.* (2002) 54, 227–229.
 Schutysse, E.; Struyf, S.; Van Damme, J. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2003) 14, 409–426.
 Shen, H.; Goodall, J. C.; Gaston, J. S. H. *J. Rheumatol.* (2010) 37, 2096–2099.
 White, G. E.; Iqbal, A. J.; Greaves, D. R. *Pharmacol. Rev.* (2013) 65, 47–89.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает соединения формул (IA) и (IB), которые ингибируют CCR₆ и являются приемлемыми для лечения или предупреждения заболеваний, которые облегчаются за счет ингибирования CCR₆ у людей



Формула (IA)

Формула (IB)

или их фармацевтически приемлемую соль или гидрат, при этом

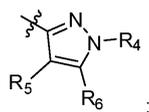
R₁ представляет собой метил;

R₂ представляет собой метил, этил или изопропил;

R₁ и R₂ взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, который содержит один N-гетероатом и необязательно 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, при этом гетероцикл является необязательно замещенным 1, 2 или 3 (C₁-C₄)алкильными группами;

R₃ представляет собой H;

A представляет собой



R₄ представляет собой метил;

R₅ представляет собой метил, этил, метокси, Cl, диформетокси, циано или циклопропил;

R₆ представляет собой H;

B представляет собой

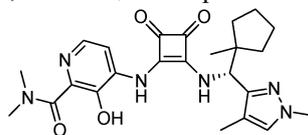


R₇ представляет собой метил;

n равен 0.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение структуры



В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, имеющий рентгеновскую дифракцион-

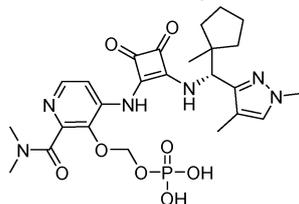
ную картину, содержащую дифракционные пики $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $20,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический моногидрат (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, имеющий рентгеновскую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $17,6 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, и $20,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, имеющий рентгеновскую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,5 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, и $24,5 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение (R)-((4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)окси)метил дигидрофосфат или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение структуры



Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 2 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 3 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллической соли (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (пример 36F).

Фиг. 4 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 5 представляет собой дифференциальный сканирующий калориметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 6 представляет собой термогравиметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 7 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 8 представляет собой дифференциальный сканирующий калориметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 9 представляет собой термогравиметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Фиг. 10 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

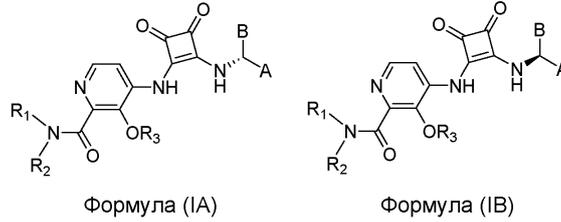
Фиг. 11 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) для элементарной ячейки кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

Фиг. 12 представляет собой порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-

1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

Подробное описание изобретения

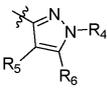
В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединения формул (IA) и (IB)



Формула (IA)

Формула (IB)

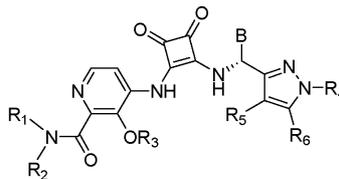
или их фармацевтически приемлемую соль или гидрат, при этом R_1 представляет собой метил; R_2 представляет собой метил, этил или изопропил, или R_1 и R_2 взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один N-гетероатом и необязательно 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, при этом гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 (C_1 - C_4)алкильными группами; R_3 представляет собой H; A

представляет собой ; R_4 представляет собой метил; R_5 представляет собой метил, этил, метокси, Cl, диформетокси, циано или циклопропил; R_6 представляют собой H; B представляет собой



; R_7 представляет собой метил; n равен 0.

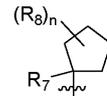
В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (IIA)



Формула (IIA)

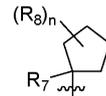
или их фармацевтически приемлемую соль или гидрат, при этом R_1 представляет собой метил; R_2 представляет собой метил, этил или изопропил; или R_1 и R_2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один N-гетероатом и необязательно 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, при этом гетероцикл является необязательно замещенным 1, 2 или 3 (C_1 - C_4)алкильными группами; R_3 представляет собой H; R_4 представляет собой метил; R_5 представляет собой метил, этил, метокси, Cl, диформеток-

си, циано или циклопропил; R_6 представляет собой H; B представляет собой



с собой метил; и n равен 0. В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединения формулы (IIA), или их фармацевтически приемлемую соль или гидрат, при этом R_1 и R_2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин или 4-метилпиперазин; R_3 представляет собой H; R_4 представляет собой метил; R_5 представляет собой метил, этил, метокси, Cl, диформетокси, циано

или циклопропил; R_6 представляет собой H; B представляет собой



метил; n равен 0. В другом варианте осуществления соединение формулы (IIA) представляет собой (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пирозол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид, или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом варианте осуществления соединение формулы (IIA) представляет собой (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пирозол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IIA), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, для применения в качестве лекарственного

метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆ у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования Т-клеточного хемотаксиса у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, состояния или расстройства у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, состояния или расстройства у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения псориаза, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, псориатического артрита, или ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$ и $10,7 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики $7,8 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$ и $18,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики $7,7 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$,

10,3±0,2, 10,7±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 18,4±0,2, 20,8±0,2 и 21,0±0,2 градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики 7,7±0,2, 7,8±0,2, 10,3±0,2, 10,7±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 18,4±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,0±0,2, 24,0±0,2 и 25,6±0,2, градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики 7,7±0,2, 7,8±0,2, 10,3±0,2, 10,7±0,2, 11,9±0,2, 13,6±0,2, 15,5±0,2, 16,6±0,2, 17,0±0,2, 18,4±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,0±0,2, 22,3±0,2, 24,0±0,2, 24,9±0,2, 25,6±0,2, 26,1±0,2, 31,3±0,2 и 31,4±0,2, градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит от 3 до 10 дифракционных пиков, представленных в табл. 10.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики, представлены в табл. 10.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, как изображено на фиг. 12.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат для применение в качестве лекарственного препарата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат для применение в лечении или предупреждении заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆ у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆ у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического ((R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования T-клеточного хемотаксиса у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительных заболеваний, состояний или расстройств у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения аутоиммунных заболеваний, состояний или расстройств у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения псориаза, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, псориатического артрита, или ревматоидного артрита у человека, который включает

тельный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования Т-клеточного хемотаксиса у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, состояния или расстройства у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, состояния или расстройства у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения псориаза, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, псориатического артрита или ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики $8,4 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики $8,4 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $20,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит от 3 до 10 дифракционных пиков, выбранных из группы, которая состоит из $8,4 \pm 0,2$, $9,3 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$ и $26,7 \pm 0,2$ градусов два тета.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит от 3 до 10 дифракционных пиков, представленных в табл. 8.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, который имеет рентгеновскую дифракционную картину, которая содержит дифракционные пики, представлены в табл. 8.

тической комбинации, которая содержит кристаллический (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления соединение формулы (IIA) представляет собой (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид, или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат.

В другом варианте осуществления соединение формулы (IIA) представляет собой (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, для применения в качестве лекарственного препарата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, для применения в лечении или предупреждении заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆ у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆ у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования T-клеточного хемотаксиса у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительных заболеваний, состояний или расстройств у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения аутоиммунных заболеваний, состояний или расстройств у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения псориаза, неспецифического язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, псориатического артрита, или ревматоидного артрита у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения пролекарств (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, в производстве лекарственного препарата для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования CCR₆ у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, в производстве лекарственного препарата для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет ингибирования T-клеточного хемотаксиса у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, в производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, состояния или расстройства у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, в производстве лекарствен-

диметилпиколинамид, или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической комбинации, которая содержит пролекарства (S)-4-(((1,4-диметил-1H-пирозол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, и, по меньшей мере, один противовоспалительный агент, в производстве лекарственного препарата для лечения ревматоидного артрита у человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения иммунного заболевания у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения аутоиммунного заболевания у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения нейродегенеративного или нейровоспалительного заболевания у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения ревматоидного артрита, ювениального артрита, заболевания Стила, ювениального ревматоидного артрита, ревматоидного артрита с системным началом, олигоарткулярного ревматоидного артрита, олигоарткулярного ювениального ревматоидного артрита, ревматоидного полиартрита, энтеропатического артрита, ювениального синдрома Рейтера, анкилозирующего спондилоартрита, ювениального анкилозирующего спондилоартрита, синдрома SEA, реактивного артрита (реактивной артропатии), псориатической артропатии, ювениального энтеропатического артрита, ревматической полимиалгии, энтеропатического спондилита, ювениального идиопатического артрита (IIA), ювениального псориатического артрита, ювениального ревматоидного артрита, ювениального ревматоидного артрита с системным началом, гигантоклеточного артериита или вторичного остеоартрита из воспалительного заболевания у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения волчанки, системной красной волчанки, ювениальной системной красной волчанки, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, склеродермии (системного склероза), явления Рейно, ювениальной склеродермии, полимиозита, дерматомиозита, полимиозита-дерматомиозита, смешанного заболевания сполучной/соединительной ткани, саркоидоза, фибромиалгии, васкулитного микроскопического полиангиита, васкулита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (раньше известного как синдром Чурга-Штрауса), гранулематоза с полиангиитом (раньше известного как гранулематоз Вегенера), нодозного полиартериита, пурпуры Шенлейна-Геноха, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ювениального васкулита, нодозного полиартериита (также известного как нодозный панартериит, нодозный периартериит, заболевание Куссмауля, заболевание Куссмауля-Мейера или PAN), сывороточной болезни, миастении гравис, артериита Такаясу, синдрома Бехчета, заболевания Кавасаки (слизисто/слизисто-кожного лимфоузелкового синдрома), заболевания Бюргера (облитерирующего тромбоангиита), синдрома Фогта-Коянаги-Харади, заболевания Аддисона, тиреоидита Хашимото, склерозирующего холангита, мембранозной гломерулопатии, полимиозита, миозита, атеросклероза, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного орхита, или заболевания Гудпасчера у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, глютенной энтеропатии, глютенных заболеваний, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, аутоиммунного атрофического гастрита, пернициозной анемии или мастоцитоза у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения псориаза, атопического дерматита, экземного дерматита, дерматита, зуда, алопеции, аутоиммунной алопеции, витилиго, эпидермальной гиперплазии, ювениального дерматомиозита или дерматомиозита; в некоторых других вариантах осуществления псориаз представляет собой псориаз, каплеподобный псориаз, псориатическую эпидермальную гиперплазию, инверсный псориаз, гнойничко-

вый псориаз, эритродермический псориаз, у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения неалкогольного стеатогепатита, неалкогольного жирового заболевания печени, аутоиммунного гепатита, хронического агрессивного гепатита, или первичного билиарного склероза у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения рассеянного склероза, бокового амиотрофного склероза, заболевания Гийена-Барре, аутоиммунного энцефаломиелимита, болезни Альцгеймера, большого депрессивного расстройства, черепно-мозговой травмы, эпилепсии, болезни Паркинсона или биполярного расстройства у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения заболевания Грейвса, неинфекционного увеита, синдрома сухого глаза, симпатической офтальмии, синдрома Когана, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, увеитов, включая увеиты, связанные с болезнью Бехчета, и увеиты, вызванные кристалликами, кератита, герпетического кератита, конического кератита, эпителиальной дистрофии роговой оболочки, помутнения роговой оболочки, глазного премофигуса, язвы Мулена, склерита, сухого кератоконъюнктивита (сухости глаз), фликтенулы, иридоциклита, саркоидоза, эндокринной офтальмопатии, симпатического офтальмита, аллергического конъюнктивита, глазной неоваскуляризации или пролиферативной диабетической ретинопатии у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения астмы, аллергии, хронического обструктивного заболевания легких, или острого респираторного заболевания у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения рака пищеварительного / желудочно-кишечного тракта, рака толстой кишки, рака печени, рака кожи, включая опухоль тучных клеток и плоскоклеточный рак, рака молочной железы и грудной железы, рака яичников, рака предстательной железы, лейкемии, диффузной крупно-В-клеточной лимфомы, кожной Т-клеточной лимфомы, неходжкинской лимфомы, рака почек, рака легких, рака мышц, рака костей, рака мочевого пузыря, рака мозга, меланомы, включая ротовую и метастатическую меланому, саркомы Капоши, множественной миеломы, миелолипролиферативных заболеваний, миелолипролиферативных расстройств, глиобластомы, олигодендроглиомы, рака поджелудочной железы, опухоли мозга или глиом, включая астроцитому; в некоторых других вариантах осуществления, лейкемия представляет собой острую миелоидную лейкемию, Т-клеточную острую лимфобластную лейкемию или Т-клеточную лейкемию взрослых у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает способ лечения или предупреждения сахарного диабета типа I, сахарного диабета типа II или ювениального диабета у человека, который включает введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

Определения

Как используется по всему данному описанию и формуле изобретения, которая прилагается, следующие термины имеют следующие значение.

Термин "(C₂-C₄)алкенил", как используется в данном документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, которая содержит от 2 до 4 атомов углерода, и которая содержит одну углерод-углерод двойную связь. Иллюстративные примеры (C₂-C₄)алкенила включают, но не ограничиваются этим, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил и 3-бутенил.

Термин "(C₁-C₄)алкокси", как используется в данном документе, обозначает (C₁-C₄)алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры (C₁-C₄)алкокси включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси и трет-бутокси.

Термин "(C₁-C₃)алкил", как используется в данном документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, который содержит от 1 до 3 атомов углерода. Иллюстративные примеры (C₁-C₃)алкила включают метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин " C_1 - C_3 алкил- d_{1-7} ", как используется в данном документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, который содержит от 1 до 3 атомов углерода, при этом от одного до семи атомов водорода является замещенными на дейтерий (2H или D). Иллюстративные примеры C_1 - C_3 алкил- d_{1-7} включают метил- d_3 , этил- d_5 , и этил-2,2,2- d_3 .

Термин " $(C_1$ - $C_4)$ алкил", как используется в данном документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, который содержит от 1 до 4 атомов углерода. Иллюстративные примеры $(C_1$ - $C_4)$ алкил включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин " $(C_1$ - $C_4)$ алкил- d_{1-9} ", как используется в данном документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, который содержит от 1 до 4 атомов углерода, при этом от одного до девяти атомов водорода является замещенными на дейтерий (2H или D). Иллюстративные примеры $(C_1$ - $C_4)$ алкил- d_{1-9} включают метил- d_3 , этил- d_5 и этил-2,2,2- d_3 .

Термин " $(C_1$ - $C_6)$ алкил", как используется в данном документе, обозначает углеводород с линейной или разветвленной цепью, который содержит от 1 до 6 атомов углерода. Иллюстративные примеры $(C_1$ - $C_6)$ алкил включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин " $(C_1$ - $C_4)$ алкилкарбонил", как используется в данном документе, обозначает $(C_1$ - $C_4)$ алкильную группу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через карбонильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры $(C_1$ - $C_4)$ алкилкарбонила включают, но не ограничиваются этим, ацетил, 1-оксопропил, и 2,2-диметил-1-оксопропил.

Термин "карбонил", как используется в данном документе, обозначает $-C(=O)$ -группу.

Термин "циано", как используется в данном документе, обозначает $-CN$ группу.

Термин " $(C_3$ - $C_4)$ циклоалкил", как используется в данном документе, обозначает насыщенную циклическую углеводородную группу, которая состоит из 3-4 атомов углерода. Примеры $(C_3$ - $C_4)$ циклоалкила включают циклопропил и циклобутил; $(C_3$ - $C_4)$ циклоалкильные группы по настоящему изобретению являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо представляют собой $(C_1$ - $C_4)$ алкил, CN, галоген или OH.

Термин " $(C_3$ - $C_4)$ циклоалкил $(C_1$ - $C_4)$ алкил", как используется в данном документе, обозначает $(C_3$ - $C_4)$ циклоалкил, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через $(C_1$ - $C_4)$ алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры $(C_3$ - $C_4)$ циклоалкил $(C_1$ - $C_4)$ алкила включают циклопропилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклопропилпропил, 3-циклопропилпропил, циклобутилметил, 2-циклобутилэтил, 2-циклобутилпропил и 3-циклобутилпропил.

Термин " $(C_3$ - $C_5)$ циклоалкил", как используется в данном документе, обозначает насыщенную циклическую углеводородную группу, которая состоит из от 3 до 5 атомов углерода. Примеры $(C_3$ - $C_5)$ циклоалкила включают циклопропил, циклобутил и циклопентил. $(C_3$ - $C_5)$ циклоалкильные группы по настоящему изобретению являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 заместителями, которые независимо представляют собой $(C_1$ - $C_4)$ алкил, CN, галоген или OH.

Термин "галоген" или "атом галогену", как используется в данном документе, обозначает $-Cl$, $-Br$, $-I$ или $-F$.

Термин "галоген $(C_1$ - $C_4)$ алкокси", как используется в данном документе, обозначает, по меньшей мере, один атом галогена, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через $(C_1$ - $C_4)$ алкокси группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры галоген $(C_1$ - $C_4)$ алкокси включают, но не ограничиваются этим, хлорметокси, диформетокси, 2-фторэтокси, трифторметокси и пентафторэтокси.

Термин "галоген C_1 - C_3 алкил", как используется в данном документе, обозначает, по меньшей мере, один атом галогену, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры галоген $(C_1$ - $C_3)$ алкила включают, но не ограничиваются этим, хлорметил, диформетил, 2-фторэтил, трифторметил и пентафторэтил.

Термин "галоген $(C_1$ - $C_4)$ алкил", как используется в данном документе, обозначает, по меньшей мере, один атом галогену, как определяется в данном документе, который присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через $(C_1$ - $C_4)$ алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры галоген $(C_1$ - $C_4)$ алкила включают, но не ограничиваются этим, хлорметил, 2-фторэтил, трифторметил и пентафторэтил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил", как используется в данном документе, обозначает 4-, 5- или 6-членное кольцо, которое содержит один N-гетероатом и необязательно 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из O, N и S. Иллюстративные примеры гетероциклила включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, имидазолидинил, морфолинил, оксадиазолидинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиразолидинил, пиридинил, тиadiaзолидинил, тиазолидинил и тиоморфолинил. Гетероциклические группы по настоящему изобретению являются необязательно замещенными 1, 2 или 3 $(C_1$ - $C_4)$ алкильными группами.

Термин "гидрокси(C₁-C₄)алкил", как используется в данном документе, обозначает, по меньшей мере, одну гидроксигруппу, как определяется в данном документе, которая присоединяется к родительскому молекулярному фрагменту через (C₁-C₄)алкильную группу, как определяется в данном документе. Иллюстративные примеры гидроксигруппы алкила включают, но не ограничиваются этим, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,4-дигидроксибутил и 2,3-дигидроксипропил.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает фармацевтические комбинации для местного применения, которые содержат соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, в комбинации с другим фармацевтическим агентом для лечения заболеваний, состояний и/или заболеваний, описанных в данном документе. Приемлемые фармацевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для местного применения включают, но не ограничиваются этим: другое соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат; изоферментный ингибитор PDE4, который включает, но не ограничивается этим, ампремиласт, рофлумиласт, ролипрам, пикамиласт, крисаборол, PF-07038124, PF-07091905, PF-07090414, PF-07062087, PF-07062077, и PF-07057566; кортикостероид, который включает, но не ограничивается этим, флуоцинонид, дезоксиметазон, мометазон, триамцинолон, бетаметазон, алклометазон, дезонид, гидрокортизон, LEO-134310A и мапракорат; ингибитор кальциневрину, который включает, но не ограничивается этим, такролимус, пимекролимус и циклоспорин; ингибитор JAK, который включает, но не ограничивается этим, тофацитиниб, JTE-052, барицитиниб, упадацитиниб, PF-04965842, PF-06651600 и PF-06700841; ингибиторы TYK, которые включают, но не ограничиваются этим, PF-06826647 и BMS-986165; ингибитор ITK, который включает, но не ограничивается этим, JTE-051; ингибитор SYK, который включает, но не ограничивается этим, фостаматиниб, цердулатиниб, энтосплетиниб, TAK-659, ASN-002 и GS-9876; ингибитор тирозинкиназы, который включает, но не ограничивается этим, цердулатиниб; ингибитор IRAK4, который включает, но не ограничивается этим, 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопиролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6 карбоксамид; противовоспалительный агент, который включает, но не ограничивается этим, WBI-1001 и MRX-6; производные ретиноевой кислоты, которые включают, но не ограничиваются этим, алитретиноин; селективный агонист печеночного рецептора X (LXR), который включает, но не ограничивается этим, VTP-38543; антагонисты рецептора H4, которые включают, но не ограничиваются этим, ZPL-389; антагонисты рецептора NK1, которые включают, но не ограничиваются этим, апрепитант и традипитант; антагонисты рецептора CRTH2, которые включают, но не ограничиваются этим, февиципрант и OC-459; ингибиторы химазы, которые включают, но не ограничиваются этим, SUN 13834; ингибиторы GATA-3, которые включают, но не ограничиваются этим, SB-011; и обратный агонист RORC2, который включает, но не ограничивается этим, PF-06763809, ESR-114, VTP-43742, ARN6039, TAK-828, RTA-1701, BOS-172767, AUR-101 и JTE-451.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает фармацевтические комбинации для перорального введения, которые содержат соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, в комбинации с другим фармацевтическим агентом для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, описанных в данном документе. Приемлемые фармацевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для перорального введения, включают, но не ограничиваются этим: другое соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат; пероральные противовоспалительные агенты, которые включают, но не ограничиваются этим, аспирин, ибупрофен, напроксен, сулиндак, индометацин, мефенамат, дроксикам, диклофенак, сульфинпиразон, пироксикам, CELEBREX®, и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства; пероральные производные ретиноевой кислоты, которые включают, но не ограничиваются этим, алитретиноин; пероральные селективные агонисты печеночного рецептора X (LXR), которые включают, но не ограничиваются этим, VTP-38543; пероральные антагонисты рецептора H4, которые включают, но не ограничиваются этим, ZPL-389; пероральные антагонисты рецептора NK1, которые включают, но не ограничиваются этим, апрепитант и традипитант; пероральные антагонисты рецептора CRTH2, которые включают, но не ограничиваются этим, февиципрант и OC-459; пероральные ингибиторы химазы, которые включают, но не ограничиваются этим, SUN 13834; пероральные ингибиторы GATA-3, которые включают, но не ограничиваются этим, SB-011; пероральные обратные агонисты RORC2, которые включают, но не ограничиваются этим, ESR-114, VTP-43742, ARN6039, TAK-828, RTA-1701, BOS-172767, AUR-101 и JTE-451; пероральные ингибиторы JAK, которые включают, но не ограничиваются этим, тофацитиниб, JTE-052, барицитиниб, упадацитиниб, PF-04965842, PF-06651600, и PF-06700841; пероральные ингибиторы TYK, которые включают, но не ограничиваются этим, PF-06826647 и BMS-986165; пероральные ингибиторы ITK, которые включают, но не ограничиваются этим, JTE-051; пероральные ингибиторы SYK, которые включают, но не ограничиваются этим, фостаматиниб, цердулатиниб, энтосплетиниб, TAK-659, ASN-002 и GS-9876; пероральные модуляторы рецептора S1P, которые включают, но не ограничиваются этим, озанимод и этразимод; и пероральные ингибиторы IRAK4, которые включают, но не ограничиваются этим, 1-(((2S,3S,4S)-3-этил-4-фтор-5-оксопиролидин-2-ил)метокси)-7-метоксиизохинолин-6 карбоксамид и BAY 1830839.

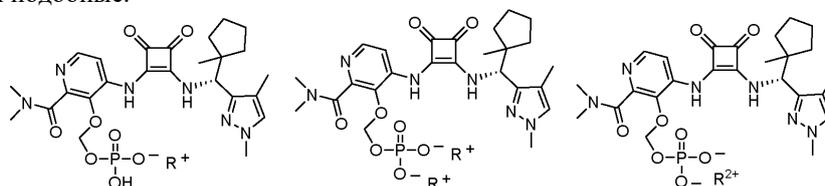
В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает фармацевтические комбинации для инъекционного введения, которые содержат соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат, в комбинации с другим фармацевтическим агентом для лечения заболеваний, состояний и/или расстройств, описанных в данном документе. Приемлемые фармацевтические агенты, которые могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для инъекционного введения включают, но не ограничиваются этим: ингибиторы TNF α , которые включают, но не ограничиваются этим, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пегол; анти-MAdCAM, которые включают, но не ограничиваются этим, SHP647; анти-IL-12 P40, которые включают, но не ограничиваются этим, устекинумаб; анти-IL-23 P19, которые включают, но не ограничиваются этим, ризанкизумаб, мирикизумаб, бразикумаб, гуселькумаб и тидракизумаб; анти-IL-17, которые включают, но не ограничиваются этим, секукинумаб, бродалумаб и иксекизумаб; ингибиторы интегрина, которые включают, но не ограничиваются этим, натализумаб, ведолизумаб и этролизумаб.

Комбинированная терапия включает введение двух или больше терапевтических агентов одновременно или последовательно. Агенты могут вводиться в любом порядке. Альтернативно, несколько терапевтических агентов могут комбинироваться в одной композиции, которая может вводиться пациенту. Например, одна фармацевтическая композиция может содержать соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сложный эфир или пролекарства в соответствии с формулой (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIB), другой терапевтический агент или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сложный эфир или пролекарства, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "соль", как используется в данном документе, касается солей, которые известны в данной области. Например, S. M. Berge et al. описывают фармацевтически приемлемые соли подробно в J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977), которая является включенной в данный документ в виде ссылки. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганических кислот, таких как гидрохлоридная кислота, гидробромидная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота или из органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, или малоновая кислота или с использованием других способов, которые используются в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают нитрат, бисульфат, борат, формиат, бутират, валерат, 3-фенилпропионат, камфорат, адипат, бензоат, безилат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, лактат, фумарат, аскорбат, аспартат, никотинат, п-толуолсульфонат, камфоросульфат, метансульфонат, 2-гидроксипансульфонат, глюконат, глюкогептонат, лактобионат, глицерофосфат, пектинат, лаурилсульфат, и подобные, соли металлов, такие как натриевые, калиевые, магниевые или кальциевые соли или аминокислоты, такие как соли аммония, триэтиламинные соли, и подобные, все из которых могут быть получены в соответствии с общепринятыми способами.

Основные аддитивные соли могут быть получены *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений по представленному изобретению за счет взаимодействия гидроксильной группы в 3-положении N,N-диметилпиколинамидного фрагмента с приемлемым основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла или аммиака или органического первичного, вторичного или третичного амина. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются этим, катионы на основе щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как литиевые, натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые и алюминийевые соли и подобные, и нетоксичный четвертичный аммониевый и аминный катионы, включая аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламмония, диметиламмония, триметиламмония, триэтиламмония, диэтиламмония, этиламмония и подобные. Другие иллюстративные органические амины, приемлемые для образования основных аддитивных солей включают этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперидин, пиперазин и подобные.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли пролекарств соединений по настоящему изобретению. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, соединения, показанные ниже, при этом R⁺ представляет собой катион лития, натрия, калия, аммония, тетраметиламмония, тетраэтиламмония, метиламмония, диметиламмония, триметиламмония, триэтиламмония, диэтиламмония, этиламмония и подобные, и при этом R₂⁺ представляет собой катион кальция, магния, алюминия и подобные.



Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены и использоваться сами по себе в

форме их фармацевтически приемлемых солей, включая соли пролекарств. В соответствии с настоящим изобретением, соединения с несколькими основными атомами азота могут образовывать соли с разным количеством эквивалентов (экв.) кислоты. Соединения с несколькими кислотными группами могут образовывать основные аддитивные соли с разным количеством эквивалентов (экв.) основной аддитивной молекулы или положительного противоиона. Практикам будет понятно, что все такие соли входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IMB), получаемые синтетическими или метаболическими процессами. Получение соединений по настоящему изобретению путем метаболических процессов включает процессы, которые происходят в организме человека или животных (*in vivo*) или процессы, которые происходят *in vitro*.

Настоящее изобретение также касается фармацевтически активных метаболитов, которые образуются путем биотрансформации *in vivo* соединений формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIB). Термин фармацевтически активный метаболит, как используется в данном документе, касается соединения, которое образуется путем биотрансформации *in vivo* соединений формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIB). Тщательное обсуждение биотрансформации представлено в (Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, seventh edition, MacMillan Publishing Company, New York, NY, (1985)).

При использовании в вышеупомянутых или других видах лечения терапевтически эффективное количество одного из соединений по настоящему изобретению может применяться в чистом виде или, когда такие формы существуют, в виде фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, амида или пролекарств. Альтернативно, соединение может вводиться как фармацевтическая композиция, которая содержит соединение, которое вызывает заинтересованность, в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Фраза "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению обозначает достаточное количество соединения для лечения заболеваний, состояний или расстройств, указанных в данном документе, при разумном соотношении польза/риск, которое применяется в любом медицинском лечении. Конкретный терапевтически дефективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от разных факторов, включая заболевание, которое лечится, и тяжесть заболевания; активность конкретного соединения, которая используется; конкретную композицию, которая используется; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента; время введения, путь введения, и скорость выведения конкретного соединения, которое используется; продолжительность лечения; лекарственные средства, которые используются, в комбинации или являются совместимыми с конкретным соединением, которое используется; и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Фармацевтические композиции или препараты.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции, или препараты, которые содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент, разбавитель или носитель. Фармацевтические композиции или препараты, по настоящему изобретению могут вводиться людям и другим млекопитающим местно, перорально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, интраперитонеально, буккально, как пероральный спрей, как назальный спрей, ректально в виде суппозитория или в форме липосомы.

Типичная фармацевтическая композиция или препарат получают путем смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя, разбавителя или эксципиента. Приемлемые носители, разбавители и эксципиенты включают материалы, такие как углеводы, воски, водорастворимые и/или водоотталкивающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные материалы, желатин, масла, разбавители, воду и прочее. Конкретный носитель, разбавитель или эксципиент, который используется, будет зависеть от средств и целей, для которых используется соединение по настоящему изобретению. Приемлемые водные разбавители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЕГ400, ПЕГ300) и прочие и их смеси. Препараты могут также включать один или несколько буферов, стабилизирующих агентов, поверхностно-активных веществ, увлажняющих агентов, смазывающих агентов, эмульгаторов, суспендирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, матирующих агентов, скользящих веществ, технологических вспомогательных веществ, красителей, подсластителей, дезодорирующих агентов, ароматизирующих агентов и других известных добавок для обеспечения приемлемого внешнего вида лекарственного препарата (то есть соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или помощи в производстве фармацевтического продукта (то есть для применения в производстве лекарственного препарата).

Препараты могут быть получены с применением обычных процедур растворения и смешивания. Например, основное лекарственное вещество (то есть соединение по настоящему изобретению или стабилизированная форма соединения (например, комплекс и производной циклодекстрина или другим известным комплексообразующим агентом)) растворяется в соответствующем растворителе в присутствии одного или нескольких эксципиентов, описанных выше. Скорость растворения плохо растворимых в воде соединений может быть повышена за счет применения высушенной распылением дисперсии, такой как дисперсия, описана в Takeuchi, H., et al. в "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble

drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol. 39, 769-773 (1987); и EP0901786 B1 (US2002/009494), которые являются включенными в данный документ в виде ссылки. Соединение по настоящему изобретению, как правило, формируется в фармацевтические лекарственные формы, чтобы обеспечить легко контролируемое дозирование лекарственного препарата и предоставить пациенту эстетический и удобный в использовании продукт.

Фармацевтическая композиция или препарат для применения может быть упакована разными способами в зависимости от способа, который используется для введения лекарственного препарата, как правило, изделие для распространения включает контейнер, в котором сохраняется фармацевтический препарат в соответствующей форме. Приемлемые контейнеры включают материалы, такие как бутылки (пластиковые и стеклянные), пакетики, ампулы, полиэтиленовые пакеты, металлические баллоны и подобные. Контейнер может также включать защищенный от фальсификации комплект для предотвращения неосторожному доступу к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере располагается этикетка, которая описывает содержимое контейнера. Этикетка может также содержать соответствующие предупреждения.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" касается среды-носителя, которая обеспечивает надлежащую доставку эффективного количества активного агента, как определяется в данном документе, не влияет на эффективность биологической активности активного агента, и является достаточно нетоксичным для хозяина или пациента. Иллюстративные носители включают воду, масла, как растительные, так и минеральные, основы для крема, основы для лосьона, основы для мазей и подобные. Данные основы включают суспендирующие агенты, загустители, усилители проникновения и подобные. Дополнительная информация, которая касается носителей, может быть найдена в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), который является включенным в данный документ в виде ссылки. Дополнительные примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и целлюлозы ацетат; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло-какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этилаурат; агар; буферные агенты, такие как магния гидроксид и алюминия гидроксид; альгиновую кислоту; непирогенную воду; изотонный солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазочные вещества, такие как натрия лаурилсульфат и магния стеарат, а также окрашивающие агенты, высвобождающие агенты, агенты покрытия, подсластители, ароматизирующие и дезодорирующие агенты, консерванты и антиоксиданты могут также присутствовать в композиции, в соответствии с решением формулятора.

Термин "фармацевтически приемлемый местный носитель" касается фармацевтически приемлемых носителей, как описывается в данном документе выше, приемлемых для местного применения. Неактивный носитель для жидкости или крема, способен суспендировать или растворять активный(ые) агент(ы), и который имеет свойства быть нетоксичным и не вызывающим воспаление при нанесении на кожу, ногти, волосы, когти или копыта, является Примером фармацевтически приемлемого местного носителя. Данный термин является специально предназначенным для охвата материалов-носителей, разрешенных для применения также в косметике для местного применения.

Термин "местное введение" касается нанесения фармацевтического агента на внешнюю поверхность кожи, ногтей, волос, когтей или копыт, таким образом, что агент пересекает внешнюю поверхность кожи, ногтей, волосы, когтей или копыта и попадает в ткани, которые расположены ниже. Местное введение включает нанесение композиции на неповрежденную кожу, ноготь, волосы, коготь или копыто, или на сломанную, поврежденную или открытую рану кожи, ногтя, волос, когтя или копыта. Местное введение фармацевтического агента может в результате привести к ограниченному распределению агента по коже и окружающим тканям или, когда агент удаляется из зоны обработки током крови, может в результате привести к системному распределению агента.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, если это потребуется. Соединения, которые являются летучими, могут требовать смешивания со специальными формулирующими агентами или со специальными упаковочными материалами для обеспечения надлежащей доставки дозы. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, которые имеют плохую проницаемость в кожу человека, могут требовать одного или нескольких усилителей проницаемости, тогда как соединения, которые быстро всасываются через кожу, могут требовать формулирования с замедляющими всасывание агентами или барьерами.

Мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки и растворы для местного применения могут содержать, кроме активного соединения по настоящему изобретению, фармацевтически приемлемые эксципи-

енты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк, оксид цинка, консерванты, антиоксиданты, ароматизаторы, эмульгаторы, красители, инертные наполнители, агенты против раздражения, клеевые вещества, ароматические вещества, замутняющие агенты, антиоксиданты, гелеобразующие агенты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, смягчающие вещества, окрашивающие агенты, консерванты, буферные агенты, усилители проникновения, или их смеси. Эксципиенты для внешнего применения не должны влиять на эффективность биологической активности активного агента и не должны быть вредными для эпителиальных клеток или их функции.

Термин "усилитель способности проницаемости" или "усилитель проникновения" относится к увеличению проницаемости кожи, ногтей, волос, когтей или копыт к лекарственному препарату с целью увеличения скорости проникновения лекарственного препарата через кожу, ногти, волосы, коготь или копыто. Усиленное проникновение, осуществленное за счет применения таких усилителей, может наблюдаться, например, путем измерения скорости диффузии лекарственного препарата через кожу, ногти, волосы, коготь или копыто животного, или человека с использованием диффузионного клеточного аппарата. Диффузионная клетка описана Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984), p. 161-162. Термин "усилитель просачивания" или "усилитель проникновения" имеет в виду агент или смесь агентов, которые самостоятельно или в комбинации действуют для увеличения проницаемости кожи, ногтей, волос или копыт для лекарственного препарата.

Термин "трансдермальная доставка" относится к диффузии агента через барьер кожи, ногтей, волос, когтей или копыт в результате местного введения или другого применения композиции. Роговой шар выступает барьером, и только несколько фармацевтических средств являются способными проникать через неповрежденную кожу. Напротив, эпидермис и дерма являются способными к проникновению для многих растворенных, и, таким образом, всасывание лекарственных средств происходит легче через кожу, ногти, волосы, коготь или копыто, которые стираются или другим образом лишаются рогового шару с обнажением эпидермиса. Трансдермальная доставка включает инъекцию или другую доставку через любой участок кожи, ногтей, волосы, когтей или копыта, или слизистую оболочку и всасывание или проникновение через остаток части. Всасывание через неповрежденную кожу, коготь, волосы, коготь или копыто может быть усилено за счет размещения активного агента в соответствующем фармацевтически приемлемом носителе перед нанесением на кожу, ногти, волосы, коготь или копыто. Пассивное местное введение может состоять из нанесения активного агента непосредственно на место лечения в комбинации со смягчающими средствами или усилителями проникновения. Как используется в данном документе, трансдермальная доставка является назначенной включать доставку путем проникновения через или сквозь покровную поверхность, то есть кожу, ногти, волосы, коготь или копыто.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединениям по настоящему изобретению, лактозу, тальк, кремниевую кислоту, алюминия гидроксид, кальция силикаты и полиамидный порошок, или смеси данных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, драже, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах, активное соединение смешивают, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким как натрия цитрат или кальция фосфат и/или а) наполнители или носители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, манит и салициловая кислота; б) вяжущие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза, и аравийская камедь; в) увлажнители, такие как глицерин; г) дезинтегрирующие агенты, такие как агар-агар, кальция карбонат, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, определенные силикаты и натрия карбонат; д) агенты, которые замедляют растворение, такие как парафин; е) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; г) смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и моностеарат глицерина; з) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; и) смазочные материалы, такие как тальк, кальция стеарат, магния стеарат, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат, и их смеси. В случае капсул, таблеток и драже, дозированная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции подобного типа могут также использоваться как наполнители в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием лактозы или молочного сахара, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и прочих.

Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пиллель и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые и другие покрытия, хорошо известны в области фармацевтического формулирования. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут также представлять собою композиции, которые высвобождают активный(е) ингредиент(ы) только, или преимущественно, в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примеры композиций для введения, которые могут использоваться, включают полимерные вещества и воски.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемая эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение до активных соединений жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, которые обычно использу-

ются в данной области, такие как, например, вода или другие разбавители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси.

Кроме инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизирующие и дезодорирующие агенты.

Термин "парентерально", как используется в данном документе, касается способов введения, которые включают внутривенное, внутримышечное, внутривентральное, интратермальное, подкожное, внутрисуставное введение и инфузию. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению для парентерального инъекционного введения содержат фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные инъекционные растворы или дисперсии. Примеры приемлемых водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или наполнителей включают воду, этанол, полиоли (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и подобные), их приемлемые смеси, растительные масла (например, оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет применения покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий, и за счет применения поверхностно-активных веществ.

Инъекционные депо-формы изготавливаются путем формирования микрокапсулированных матриц лекарственного препарата в способных к биологическому разложению полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного препарата к полимеру и природы конкретного используемого полимера, скорость высвобождения лекарственного препарата может регулироваться. Примеры других способных к биологическому разложению полимеров включают поли(орто-сложные эфиры) и поли(ангидриды). Депо-инъекционные препараты также готовят путем введения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрования через бактериозадерживающий фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед использованием.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии могут быть сформированы с использованием приемлемых диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собою стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такому как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, является вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные фиксированные масла обычно используются как растворитель или суспензионная среда. Для этой цели может использоваться любое мягкое фиксированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, используются для приготовления инъекций.

Фармацевтические композиции, или препараты, для ректального или вагинального введения преимущественно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений по настоящему изобретению с приемлемыми нераздражающими носителями, такими как масло-какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и потому, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться в форме липосом. Липосомы, как правило, получают с фосфолипидов или других липидных веществ и образуются из моно- или многослойных гидратированных жидких кристаллов, которые диспергированы в водной среде. Использоваться может любой нетоксичный, физиологически приемлемый и способный к метаболизированию липид, способный образовывать липосомы. Представленные композиции в форме липосом могут содержать, в дополнение к соединениям по настоящему изобретению, стабилизаторы, консерванты и подобное. Преимущественные липиды представляют собой природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), которые используются отдельно или вместе. Способы формирования липосом являются известными в данной области техники. Смотрите, например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

Фармацевтические композиции, или препараты, по настоящему изобретению могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, увлажняющие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение действию микроорганизмов может обеспечиваться различными антибакте-

риальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и прочими. Также может быть желательным включить изотонические агенты, например, сахара, натрия хлорид и прочие. Длительное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть осуществлено за счет применения агентов, которые задерживают всасывание, например, алюминия моностеарата и желатина.

Фармацевтические композиции или препараты, по настоящему изобретению представляют собой суспензии. Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилена сорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться таким образом, чтобы получить количество активно-го(ых) соединения(ий), которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиций и способа введения. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от активности конкретного соединения, пути введения, тяжести состояния, которое лечится, и состояния и предыдущей истории болезни пациента, которая лечится. Однако, в пределах навыков специалиста в данной области, начинать дозирование соединения на уровнях ниже, чем необходимые для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до достижения желаемого эффекта.

Общая суточная доза соединений по настоящему изобретению, которые вводятся человеку или животным низшего уровня, может находиться в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 15 мг/кг/день. Для целей перорального введения, более предпочтительные дозы могут быть в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 5 мг/кг/день. Для местного применения, более предпочтительные дозы могут быть в диапазоне от 0,001 мг/кг/день до примерно 5 мг/кг/день. По желанию эффективная суточная доза может быть разделенной на несколько доз для целей введения, например, от двух до четырех отдельных доз на день.

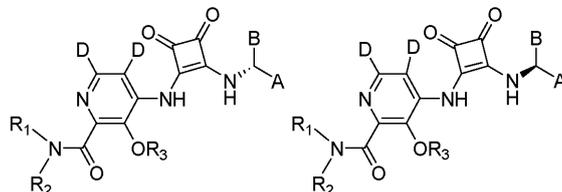
Фармацевтические композиции также включают сольваты и гидраты соединений по настоящему изобретению. Термин "сольват" касается молекулярного комплекса соединения, представленного формулой (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIV), включая его фармацевтически приемлемые соли или гидраты, с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой те, которые общепринято используются в фармацевтической отрасли, которые, как известно, являются безвредными для реципиента, например, вода, этанол, этиленгликоль, (S)-пропиленгликоль, (R)-пропиленгликоль, и подобные, термин "гидрат" касается комплекса, в котором молекулой растворителя является вода. Сольваты и/или гидраты преимущественно существуют в кристаллической форме. Другие растворители могут использоваться как промежуточные сольваты при получении более желаемых сольватов. Промежуточные растворители включают, но не ограничиваются этим, метанол, метил-трет-бутиловый простой эфир, этилацетат, метилацетат, 1,4-бутин-диол и подобные.

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной кристаллической форме. Полиморфы соединений формул (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA) или (IIIV), и их солей (включая сольваты и гидраты) является частью данного изобретения и могут быть получены путем кристаллизации соединения по настоящему изобретению при различных условиях, например, использование разных растворителей или разных смесей растворителей для перекристаллизации; кристаллизация при разных температурах; разные режимы охлаждения, от очень быстрого до очень медленного охлаждения при кристаллизации. Полиморфы также могут быть получены нагреванием или плавлением соединения по настоящему изобретению с последующим постепенным или быстрым охлаждением. Наличие полиморфов может быть определено с помощью спектроскопии ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) с твердым зондом, инфракрасной (ИК-спектроскопии), дифференциальной сканирующей калориметрии, порошковой рентгеновской дифракции или подобных других методов.

Настоящее изобретение также включает меченые изотопами соединения, идентичные соединениям, описанным формулами (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), и (IIIV) но, учитывая то, что один или несколько атомов являются замененными на атом, который имеет атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, серы и фтора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I и ^{18}F , соответственно. Некоторые изотопно меченные соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , являются полезными в анализах распределения в тканях лекарственного препарата и/или субстратов. Изотопы тритий (то есть ^3H) и углерод-14 (то есть ^{14}C) являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и выявления. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (то есть ^2H), может предоставить определенные терапевтические преимущества, которые возникают вследствие большей метаболической стабильности, например, увеличения периода полувыведения *in vivo* или уменьшение потребности дозирования и, следовательно, может быть преимущественным при некоторых обстоятельствах. Изотопно ме-

ченные соединения по настоящему изобретению в целом могут быть получены путем проведения процедур, раскрытых в схемах и/или в примерах ниже, путем замещения на легкодоступный изотопно меченый реагент неизотопно меченного реагента.

В частности, настоящее изобретение включает дейтерированные соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), и (IIIB). Будь-который с водородов, который содержится в соединениях по настоящему изобретению, может быть замещен на дейтерий, включая пиридиновые водороды, как показано ниже.



Иллюстративные примеры дейтерированных соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются этим, примеры 39 и 40.

Все из цитируемых патентов и публикаций США (включая все технические бюллетени, на которые ссылаются в примерах) являются включенными в данный документ в виде ссылки в своем полном объеме.

Соединения по настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли или гидраты, могут быть получены способами, описанными ниже, вместе с синтетическими способами, известными в области органической химии, или модификациями и дериватизациями, которые известны квалифицированным специалистам в данной области. Исходные материалы, которые используются в данном документе, являются коммерчески доступными или могут быть получены обычными методами, известными в данной области техники (такими как способы, раскрыты в стандартных справочниках, включая Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-VI, опубликований Wiley-Interscience). Преимущественные способы включают, но не ограничиваются этим, способы, описанные ниже.

В течение любой из следующих синтетических последовательностей может быть необходимым и/или желательным защитить чувствительные или реакционноспособные группы на любой из соответствующих молекул. Это может быть достигнуто с использованием общепринятых защитных групп, таких как те, которые являются описанными в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991, и T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, которые, тем самым, является включенными в виде ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены как единичный энантиомер или как смесь индивидуальных энантиомеров, что включает рацемические смеси. Способы получения преимущественно единичного энантиомера из смеси индивидуальных энантиомеров или рацемической смеси являются хорошо известными квалифицированным специалистам в области органической химии. Такие способы включают, но не ограничиваются этим, преимущественную кристаллизацию диастереомерных солей (например, тартрата или камфоросульфоната), ковалентную дериватизацию хиральным, нерацемическим реагентом с последующим разделением полученных в результате диастереомеров общепринятыми способами (например, кристаллизацией, хроматографическим разделением или дистилляцией) и химической реверсией до скалемического соединения, или жидкостной хроматографией высокого/среднего давления или сверхкритической жидкостной хроматографией с применением хиральной неподвижной фазы. Данные методы могут проводиться на конечных соединениях по настоящему изобретению или на любых промежуточных соединениях по настоящему изобретению, которые содержат стереогенный центр. Кроме того, для облегчения разделения по любому из способов, описанных выше, соединения по настоящему изобретению или любые промежуточные соединения по настоящему изобретению, которые содержат стереогенный центр, могут временно взаимодействовать с ахиральным реагентом, быть отделенными, и потом повернутыми к скалемическому соединению с использованием стандартных синтетических методов.

Стереизомеры обозначаются (R) или (S), в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Термины (R) и (S), которые используются в данном документе, представляют собой конфигурации, как определено в IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976), 45: 13-30. В частности, стереохимия в точке присоединения переменных "A" и "B"



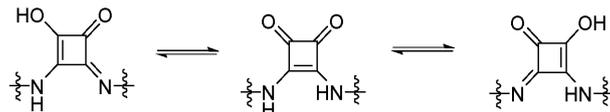
формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), и (IIIB) могут независимо представлять собой или (R) или (S). Энантиомеры по настоящему изобретению, обозначены (R), (S), или * по сути не содержат другого энантиомера. "По сути не содержат" обозначает, что энантиомерный избыток является большим, нежели приблизительно 90%, преимущественно большим, нежели приблизительно 95%, и более преимуще-

ственно большим, нежели приблизительно 99%. В контексте энантиомерного избытка термин "приблизительно" обозначает $\pm 1,0\%$. Символ * обозначает хиральный атом углерода как или (R) или (S) по стереохимии в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода.

Соединения по настоящему изобретению, не обозначены (R), (S), или *, могут существовать как рацематы (то есть 50% (R) и 50% (S)) или как смесь из двух энантиомеров, при этом один энантиомер находится в избытке. Например, энантиомерные смеси могут включать (R) энантиомер в 51% и (S) энантиомер в 49% или наоборот, или любую комбинацию с (R) и (S), другую, нежели рацемическая смесь с 50% (R) и 50% (S). Настоящее изобретение включает рацематы и энантиомерные смеси соединений по настоящему изобретению.

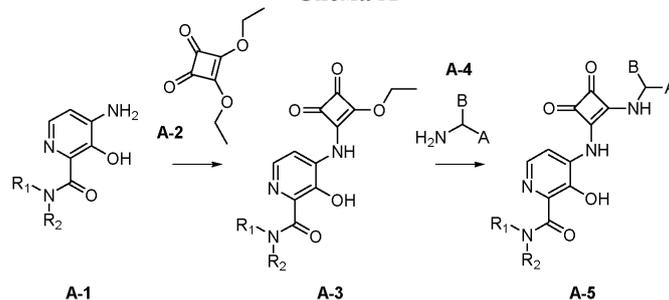
Соединения по настоящему изобретению могут существовать в разных стабильных конформационных формах, которые могут быть отделенными. Торсионная асимметрия вследствие ограниченного вращения вокруг асимметричной одинарной связи, например, через стерическое препятствие или кольцевую деформацию, может позволить разделение разных конформеров. Соединения по представленным дополнительно включают каждый конформационный изомер соединений формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB), (IIIA), (IIIB) и их смеси.

Таутомеры могут существовать в соединениях по настоящему изобретению и конкретно входят в пределы объема настоящего изобретения. Термин "таутомер", как используется в данном документе, обозначает смещение протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы, при этом два или более структурно разных соединений находятся в равновесии между собой. Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде таутомеров. Настоящее изобретение рассматривает таутомеры в результате сдвига протонов от одного атома к другому атому той же молекулы, что образует два или более разных соединений, которые находятся в равновесии между собой. В частности, бис(амино)циклобут-3-ен-1,2-дионовый фрагмент, который содержится в соединениях по настоящему изобретению, может таутомеризироваться, как показано ниже, и является включенным в пределы объема настоящего изобретения.

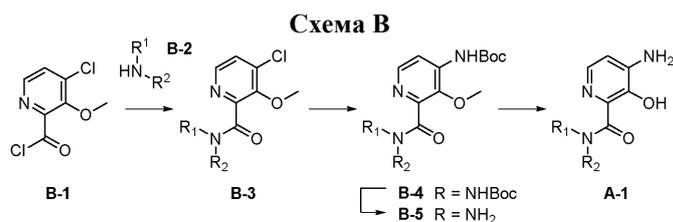


Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены в соответствии со схемами реакций и примеров, раскрытых в данном документе ниже. Если не указано иное, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , m, n, A, B, X, R_A , R_B и R_C на схемах являются такими, как определено в формулах (IA) и (IB) раздела "Сущности изобретения" выше. Специалисту в данной области будет понятно, что разные символы, верхние индексы и нижние индексы, которые используются на схемах, в способах и примерах, используются для удобства представления и/или отображения порядка, в котором они вводятся в схемы, и не являются предназначенными обязательно отвечать символам, верхним индексам или нижним индексам в формуле изобретения, которая прилагается. Схемы представляют способы, которые используются для синтеза соединений по настоящему изобретению. Они никоим образом не ограничивают объем изобретения. Выделение и очистка продуктов осуществляются по стандартным процедурам, известным квалифицированному специалисту в данной области.

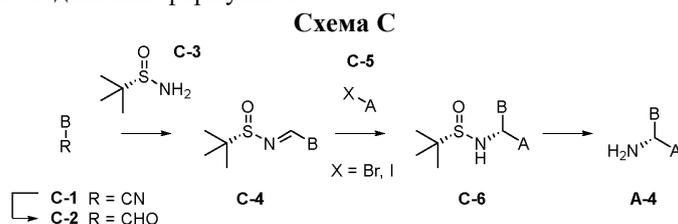
Схема А



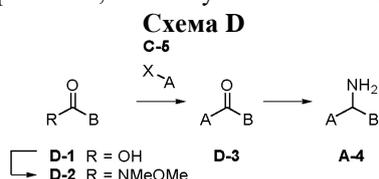
Соединения формулы (IA) и (IB) могут быть получены как описывается на схеме А. Нуклеофильное ароматическое замещение между аминопиридином А-1 (полученным, как описывается на схеме В) и коммерчески доступным 3,4-диэтоксциклобут-3-ен-1,2-дионом (А-2) дает соединения формулы А-3. Другое нуклеофильное ароматическое замещение между А-3 и амином А-4 (полученным, как описывается на схеме С-Г) дает соединения формулы А-5.



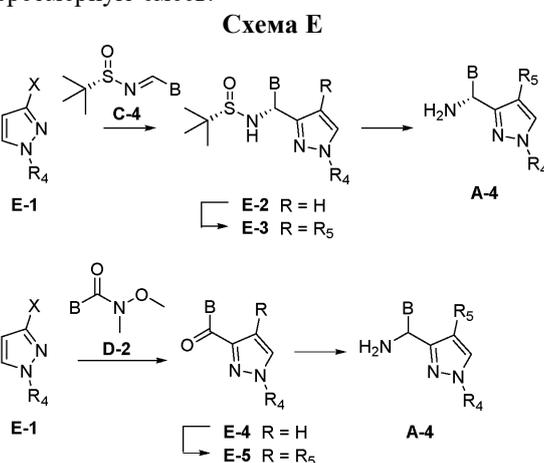
Соединения формулы А-1, которые используются в схеме А, могут быть получены, как описывается на схеме В. Амидирование между коммерчески доступным 4-хлор-3-метоксибензиламидом (В-1) и коммерчески доступным амином В-2 в основных условиях дает соединения формулы В-3. Сочетание Бухвальда между В-3 и трет-бутилкарбаматом дает соединения формулы В-4, которые могут подвергаться кислотным условиям для того, чтобы удалить Вос-группу и дает соединения формулы В-5. Деметилирование В-5 приводит к соединению формулы А-1.



Соединения формулы А-4, которые используются в схеме А, где амины являются энантимерно обогащенными, могут быть получены, как описывается на схеме С. Конденсация, опосредованная титану (IV) этоксидом, альдегида С-2 (или коммерчески доступного, или полученного путем восстановления соответствующего нитрила С-1, доступного или полученного за способами, известными в данной области) с (3S)-2-метилпропан-2-сульфинамидом (С-3) дает соединения формулы С-4. Металлирование гетероарилгалогенидами С-5, в которых Х представляет собой йод или бром, дает высоко диастереоселективное добавление к С-4, получая сульфонамиды формулы С-6, как основной диастереомер. Последовательное удаление хирального вспомогательного агента в кислотных условиях приводит к соединению формулы А-4. Абсолютная стереохимия аминов А-4 может быть установлена при помощи способов, известных квалифицированным специалистам в данной области, включая амидный анализ Мошера и рентгеновскую кристаллографию монокристалла, или полученного по аналогии к известным соединениям.



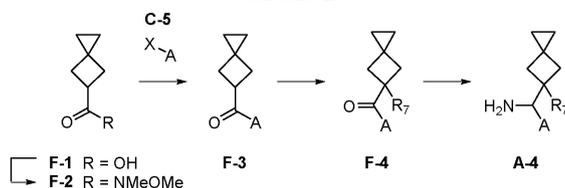
Соединения формулы А-4, которые используются в схеме А, в которой амины представляют собой рацемические смеси или диастереомерные смеси, могут быть получены, как описывается на схеме D. Карбоновые кислоты формулы D-1 (или коммерчески доступные, или получены, как описывается в данном документе ниже) могут быть преобразованы в соответствующий амид Вайнреба D-2 путем конденсации, опосредованной НАТУ, с метоксиметиламином. Металлирование гетероарилгалогенидами С-5, в которых Х представляет собой йод или бром, с последующим взаимодействием с D-2 дает кетоны формулы D-3. Восстановительное аминирование D-3 аммонием в метаноле дает соединения формулы А-4 как рацемическую или диастереомерную смесь.



Альтернативно, соединения формулы А-4, где в формуле (IA) или (IB) переменная А является

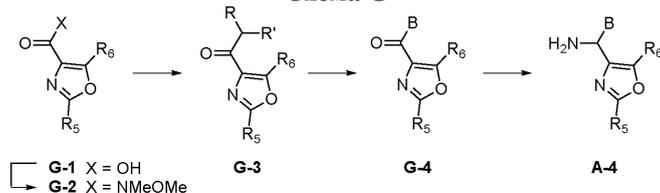
определенной как замещенный пиразол, могут быть получены с 3-галоген-1-алкилпиразолов E-1 (R_4 =алкил и X=бром или йод), как описывается на схеме E. Металлирование E-1 и его добавление к или сульфинамину C-4 или амиду Вайнреба D-2 дает продукты добавления формулы E-2 или E-4, соответственно. Введение заместителя R_5 может осуществляться или путем электрофильного ароматического замещения или путем взаимодействия с NIS, и потом опосредованная металлом реакция кросс-сочетания полученного в результате йодида дает соединения E-3 или E-5. Хиральный вспомогательный агент E-3 потом может быть удаленный в кислотных условиях, что дает соединения формулы A-4. Восстановительное аминирование E-5 аммонием в метаноле дает соединения формулы A-4.

Схема F



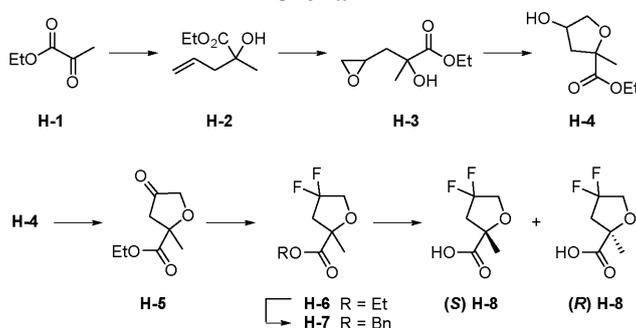
Соединения формулы A-4, которые используются в схеме A, где в формуле (IA) или (IB) переменная B является определенной как 5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил, могут быть получены, как описывается на схеме F. Коммерчески доступные спиро[2.3]гексан-5-карбоновые кислоты (F-1) могут быть преобразованы в соответствующий амид Вайнреба F-2 путем конденсации, опосредованной НАТУ, с метоксиметиламином. Металлирование гетероарилгалогенидов C-5, в которых X представляет собой йод или бром, с последующим взаимодействием с F-2 дает кетоны формулы F-3. Последующее алкилирование F-3 с использованием алкилгалогенида (такого как йодметан или йодэтан) и приемлемого основания с последующим восстановительным аминированием с использованием аммония в метаноле, дает соединения формулы A-4 в виде рацемической смеси.

Схема G



Соединения формулы A-4, которые используются в схеме A, где в формуле (IA) или (IB) переменная A является определенной как 2,5-дизамещенный оксазол, могут быть получены, как описывается на схеме G. Карбоновые кислоты формулы G-1, коммерчески доступные или полученные способами известными в данной области, могут быть конденсированными с метоксиметиламином в присутствии НАТУ с получением амидов Вайнреба формулы G-2. Соединение G-2 может взаимодействовать с реагентом Гриньяра (таким как изопропилмагния бромид или циклопентил магния бромид) с получением кетонов формулы G-3, в которых R и R' представляют собой метил, или R и R' взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-5} циклоалкановое кольцо. Следующее алкилирование G-3 с использованием алкилгалогенида (такого как йодметан или йодэтан) и приемлемой основы с последующим восстановительным аминированием с использованием аммония в метаноле, дает соединения формулы A-4 в виде рацемической смеси.

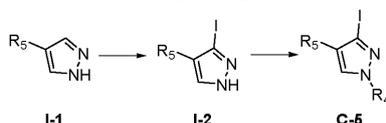
Схема H



Конкретная карбоновая кислота D-1, которая используется в схеме D, где в формуле (IA) или (IB) переменная B является определенной как (S) или (R)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил, может быть получена, как описывается на схеме H. Опосредованное титану (IV) хлоридом аллилирование коммерчески доступного этил 2-оксипропаноата (H-1) аллилтриметилсилана дает этил 2-гидрокси-2-метилпент-4-эноат (H-2). Эпоксидирование терминального алкена H-2 с использованием 3-хлорпербензойной кислоты с последующей опосредованной магния бромидом межмолекулярной циклизацией дает этил 4-гидрокси-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат (H-4). Следующее окисления вто-

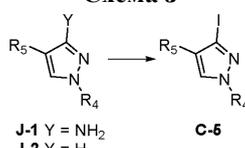
ричного спирта с использованием пиридиния хлорхромата с последующим фторированием с использованием диэтиламиносульфотрифторида дает этил 4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат (Н-6). Сложный эфир Н-6 был трансэстерификованный в бензиловый сложный эфир Н-7, который потом был разделен с использованием хиральной ВЕРХ. Следующее омыление сложного эфира дает индивидуальные энантиомеры Н-8, которые могут использоваться в схеме D. Абсолютная стереохимия Н-8 была установлена по рентгеновской кристаллографией монокристалла (см. фиг. 3).

Схема I



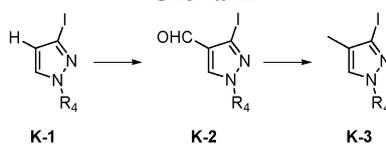
1,4-Дизамещенные-3-йодпиразолы, которые могут использоваться в методологиях синтеза, описанных на схемах С, D, и F, могут быть получены, как описывается на схеме I. Йодирование коммерчески доступных 4-замещенных пиразолов (I-1) NIS дает соединения формулы I-2. Следующее N-алкилирование I-2 алкилгалогенидами (например, йодметаном, йодэтаном) с последующим разделением региоизомеров с использованием хроматографии дает соединения формулы C-5, которые могут использоваться в методологиях синтеза, описанных на схеме, приведенной выше.

Схема J



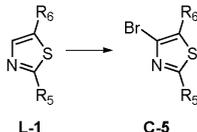
Альтернативно, 1,4-дизамещенные-3-йодпиразолы, которые могут использоваться в методологиях синтеза, описанных на схемах С, D, и F, могут быть получены как описывается на схеме J. 1,4-дизамещенные-3-аминопиразолы (J-1) могут быть превращены в соединения формулы C-5 по реакции Зандмейера, применяя натрия нитрит и калия йодид. Соединения формулы C-5 также могут быть получены через непосредственное йодирование коммерчески доступных 1,4-дизамещенных пиразолов J-2 NIS.

Схема K



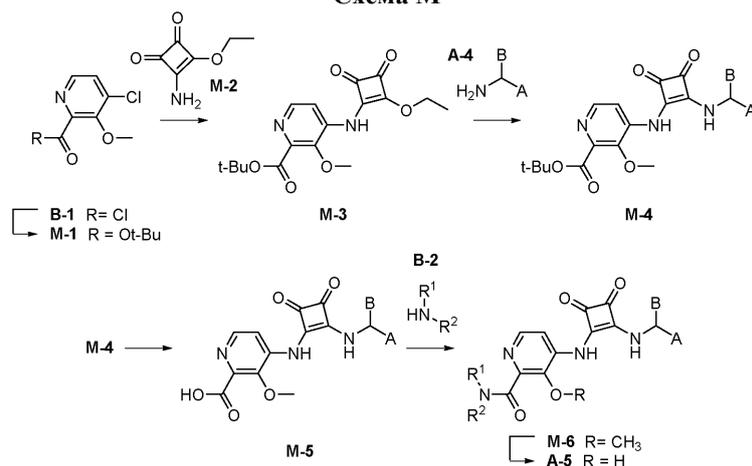
В другой вариации, 1,4-дизамещенные 3-йодпиразолы, которые используются в схемах С-D и схеме F, могут быть получены, как описывается на схеме K, в частности, на которой R₄ = R₅ = метил. 3-Йод-1-метил-1Н пиразол, K-1 может быть формулирован региоселективно с реагентом Вильсмайера, получая 3-йод-1-метил-1Н-пиразол-4-карбальдегид (K-2), который, в свою очередь, может быть восстановленным (ТФО, триэтилсилан), получая 3-йод-1,4-диметил-1Н-пиразол, K-3.

Схема L



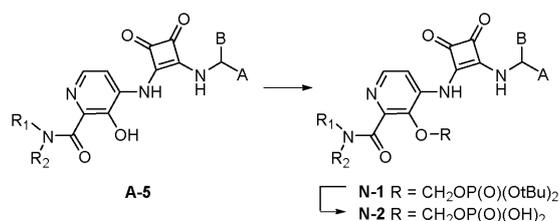
2,5-Дизамещенные 4-бромтиазолы, которые используются в схемах С-D и схеме F, могут быть получены, как описывается в схеме L. Бромирование коммерчески доступных 2,5-дизамещенных тиазолов L-1 NBS дает соединения формулы C-5.

Схема М



Альтернативно, соединения формулы (IA) и (IB) могут быть получены, как описывается на схеме М. Эстерификация коммерчески доступного 4-хлор-3-метоксипиколинилхлорида (В-1) в основных условиях дает трет-бутил 4-хлор-3-метоксипиколинат (М-1). Сочетание Бухвальда между М-1 и коммерчески доступным 3-амино-4-этоксциклобут-3-ен-1,2-дионом (М-2) со следующим нуклеофильным ароматическим замещением с аминами А-4 приводит к соединению М-4. Гидролиз сложного эфира в кислотных условиях, с последующим опосредованным НАТУ амидированием с аминами В-2, и О-деметилование с использованием магния бромидом дает соединения формулы А-5.

Схема N



Соединения формулы (IA) и (IB), в которых R_3 представляет собою $-\text{CH}_2\text{OP(O)(OH)}_2$, могут быть получены, как описывается на схеме N. Алкилирование соединений формулы А-5 коммерчески доступным ди-трет-бутил(хлорметил)фосфатом в основных условиях дает N-1. Следующее отщепление трет-бутил-сложноэфирных защитных групп в кислотных или нейтральных условиях приводит к соединению N-2.

Примеры

Настоящее изобретение будет легче понять, ссылаясь на следующие примеры, которые включены только с целью иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, и не являются предназначенными для ограничения изобретения. Далее иллюстрируется синтез разных соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения, которые находятся в пределах объема данного изобретения, могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих Примерах и схемах, или самостоятельно, или в комбинации со способами, общеизвестными в данной области.

Как правило, эксперименты проводили в инертной атмосфере (азот или аргон), особенно в случаях, когда использовали чувствительные к кислороду или влаге реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты обычно использовались без дополнительной очистки, включая безводные растворители, где это уместно. Данные масс-спектрометрии докладываются или с использованием оборудования жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС), химической ионизации под атмосферным давлением (APCI) или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Химические сдвиги для данных ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выражаются в миллионных долях (м.ч., δ) со ссылкой на остаточные пики дейтерированных растворителей, которые использовались. Константы взаимодействия (значение J) являются представленными в Герцах. Для синтезов, которые посылаются на процедуры в других примерах, условия реакции (продолжительность реакции и температура) могут варьироваться. В целом реакции сопровождались тонкослойной хроматографией или масс-спектрометрией и поддавались обработке, когда это уместно. Очистка может варьироваться в зависимости от экспериментов: в целом, растворители и соотношения растворителей, которые используются для элюентов/градиентов, были выбраны для обеспечения соответствующих R_f или времени удерживания (R_{et}).

Соединения по настоящему изобретению были названы с использованием программного обеспечения Chemdraw Professional version 16.0 или были даны названия, которые, как оказалось, соответствуют номенклатуре Chemdraw.

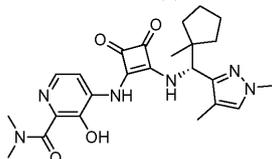
Следующие сокращения используются в данном документе: ДХМ: дихлорметан; DAST: (диэтиламино)сульфотрифторид; DEA, диэтиламин; DIPEA: диизопропилэтиламин; ДМФ: диметилформамид; EtOAc: этилацетат; EtOH: этанол; HATU: 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат; IPA: изопропиловый спирт; ВЕРХ: высокоэффективная жидкостная хроматография; LHMDs: лития гексаметилдисилазид; MeOH: метанол; МТВЕ: метил-трет-бутиловый простой эфир; NMM: N-метилморфолин; NIS: N-йодсукцинимид; PCC: пиридиния хлорхромат; PE: петролейный эфир; SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография; TBAI: тетрабутилламмония йодид; TEA: триэтиламин; ТФО: трифторуксусная кислота; и ТГФ: тетрагидрофуран.

Использовались следующие SFC способы. SFC-способ А: Chiral Tech OD-H 250 мм×4,6 мм×5 мкм, от 5 до 60% 0,2% NH₄⁺ (7 н. в MeOH) в EtOH, 3,0 мл/мин. SFC-способ В: Chiralpak AD-3 50 мм×3 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,5 мл/мин, 40°C. SFC-способ С: Chiralcel OD 250 мм×4,6 мм×5 мкм, от 5 до 60% 0,2% NH₄⁺ (7 М в MeOH) в EtOH, 3,0 мл/мин. SFC-способ D: Chiralpak AD-3 150 мм×4,6 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,5 мл/мин, 40°C. SFC-способ E: Chiralcel OJ-H 150 мм×4,6 мм×5 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,5 мл/мин, 40°C. SFC-способ F: Chiralcel OD-3 100 мм×4,6 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,8 мл/мин, 40°C. SFC-способ G: Chiralpak AD-3 150 мм×4,6 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в IPA, 2,5 мл/мин, 40°C. SFC-способ H: Chiralcel OD-3 150×4,6 мм в.д. 3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,5 мл/мин, 40°C. SFC-способ I: REGIS (с,s) WHELK-O1 250 мм×30 мм×5 мкм 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,5 мл/мин, 35°C. SFC-способ J: Chiralpak AS-3 150×4,6 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,5 мл/мин, 35°C. SFC-способ K: Chiralpak AS-3 100×4,6 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,05% DEA в EtOH, 2,8 мл/мин, 40°C. SFC-способ L: Lux Amylose W-1, 250 мм×4,6 мм, 5 мкм, от 5 до 60% 0,2% NH₃ в EtOH, 3 мл/мин. SFC-способ M: Lux Целлюлоза, 150 мм×4,6 мм, 3 мкм, от 5 до 40% MeOH, 2 мл/мин. SFC-способ N: Chiralpak AD-3 150 мм×4,6 мм×3 мкм, от 5 до 40% 0,1% этаноламин в EtOH, 2,5 мл/мин.

Использовались следующие ВЕРХ способы. ВЕРХ способ А: Chiralcel OD-RH, 150 мм×4,6 мм×5 мкм, от 10 до 80% MeCN в 0,069% ТФО в H₂O, 0,8 мл/мин, 30°C. ВЕРХ способ В: Chiralpak AS-RH, 150 мм×4,6 мм×5 мкм, от 10 до 80% MeCN в 0,069% ТФО в H₂O, 0,8 мл/мин, 30°C.

Пример 1.

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 1А. 1-метилциклопентан-1-карбонитрил.

К раствору LHMDs (280 мл, 280 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) при -70°C добавляли по каплям раствор циклопентанкарбонитрила (26,67 г, 280,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) более 15 мин. После перемешивания в течение 30 мин, по каплям добавляли йодметан (59,7 г, 26,2 мл, 420 ммоль), и реакционной смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Полученный в результате желтый раствор охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (200 мл) и водой (100 мл). Смесь экстрагировали МТВЕ (2,5 л×2), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na₂SO₄, и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Сирий продукт чистили дважды с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (100% петролейный эфир), получая 60 г (65%) названного соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,20-2,10 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,41 (с, 3H).

Стадия 1В. 1-метилциклопентан-1-карбальдегид.

К раствору DIBAL-H (824 мл, 824 ммоль, 1 М в толуоле) при -65°C добавляли по каплям раствор 1-метилциклопентан-1-карбонилу (30 г, 275 ммоль) в ДХМ (30 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl раствор (1 л) при -40°C и интенсивно перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Смесь разбавляли ДХМ (1 л), и потом фильтровали, и твердые вещества промывали ДХМ (500 мл×3). Объединенный фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде раствора в ДХМ/толуоле (3/2, 2 л). Раствор использовали непосредственно без дополнительной очистки, допуская количественный выход.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (с, 1H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,80-1,75 (м, 4H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).

Стадия 1С. (с,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метиле)пропан-2-сульфинамид.

К раствору 1-метилциклопентан-1-карбальдегида (30,8 г, 275 ммоль) в ДХМ/толуоле (3/2, 2,0 л) при 20°C добавляли титану (IV) этоксид (163 г, 717 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, и потом добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (33,3 г, 275 ммоль). Полученную в результате

смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (250 мл). Смесь фильтровали, и твердые вещества промывали ТГФ (3 л×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Сирий продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (100% петролейный эфир), получая 44,89 г (38%) названного соединения в виде светло-желтого масла. РХ-МС m/z 216,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,94 (с, 1H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).

Стадия 1D. 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразол.

Способ А.

3-Йод-1,4-диметил-1H-пиразол. К раствору 1,4-диметил-1H-пиразол-3-амин (1,0 г, 8,6 ммоль) в конц. HCl (7,15 мл) при 0°C добавляли раствор натрия нитрита (1,22 г, 17 ммоль) в воде (1,78 мл) более 5 мин. Потом по каплям добавляли раствор калия йодида (3,57 г, 21,5 ммоль) в воде (3,6 мл) более 5 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и потом нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ТГФ (8 мл) и водой (8 мл), и экстрагировали EtOAc (30 мл×4). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл×2) со следующим промыванием водой (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сирий продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 60% EtOAc в гептане), получая 988 мг (52%) названного соединения в виде белого твердого вещества. РХ-МС m/z 223,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Способ В.

Стадия 1. 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид. $POCl_3$ (45,0 мл, 481 ммоль) добавляли к раствору 3-йод-1-метил-1H-пиразолу (25 г, 120,2 ммоль) в ДМФ (150 мл) при 0°C. Через 10 мин, реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 18 ч. Раствор NaH_2PO_4 (50 г в 200 мл) медленно добавляли до реакционной смеси, обеспечивая поддержание температуры от 25 до 35°C и pH не больше нежели 4. После добавления, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. и потом подщелачивали путем осторожного добавления насыщенного раствора Na_2CO_3 . Водную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученное в результате желтое масло перекристаллизовывали с EtOAc/гептаном с получением 28,4 г (88%) названного соединения в виде песочно-коричневого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,67 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,00 (с, 4H).

Стадия 2. 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразол. Триэтилсилан (5,08 мл, 0,32 ммоль) и ТФО (1,36 мл, 0,18 ммоль) добавляли к смеси из 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегиду (1,0 г, 0,042 ммоль) в хлорбензоле (10 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (EtOAc/гептан), получая 0,64 г (68%) названного соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,08 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Способ С.

Стадия 1. 3-йод-4-метил-1H-пиразол. NIS (2196,0 г, 9,76 моль) порциями добавляли к раствору 4-метил-1H-пиразолу (800,0 г, 9,76 моль) в ДМФ (5 л) поддерживая температуру ниже 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Две партии объединяли. Объединенные смеси выливали в воду (20 л) и потом экстрагировали МТВЕ (5 л×5). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 л×3), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и остаток растирали с петролейным эфиром/EtOAc (5 л, 10: 1). Суспензию перемешивали при 16°C в течение 2 ч, и потом фильтровали. Полученное в результате твердое вещество сушили в вакууме, получая 1280,0 г (32%) названного соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,42 (с, 1H), 2,07 (с, 3H).

Стадия 2. 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразол. До суспензии с 60% NaH в минеральном масле (165,0 г, 4,12 моль) в безводному ТГФ (4,5 л) по каплям добавляли смесь с 3-йод-4-метил-1H-пиразолу (710,0 г, 3,41 моль) в безводному ТГФ (1,5 л) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Йодметан (496,0 г, 3,49 моль) добавляли по каплям до смеси при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (4,5 л) и экстрагировали EtOAc (2,5 л×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (петролейный эфир:EtOAc=от 10:1 до 1:1), получая две фракции. Первую фракцию (150 г) разбавляли петролейным эфиром (200 мл) и перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали петролейным эфиром (100 мл) и сушили в вакууме, получая 100,0 г названного соединения в

виде белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали в вакууме, объединяли с другой фракцией (1300 г), и чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (петролейный эфир: EtOAc=от 10: 1 до 1:1), получая дополнительное количество желательного соединения (500,0 г). Данное соединение разбавляли петролейным эфиром (800 мл) и перемешивали при 10°C в течение 30 мин. Суспензию фильтровали. Отфильтрованный корж промывали петролейным эфиром (500 мл) и сушили в вакууме, получая 440,0 г названного соединения в виде белого твердого вещества. Общий выход составлял 540 г (35,6%). РХ-МС m/z 222,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7,04 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,97 (с, 3H).

Стадия 1E. (S)-N-((R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

3-йод-1,4-диметил-1H-пиразол (33 г, 148,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли в течение 1 ч. к раствору 1,0 M $iPrMgCl \cdot LiCl$ в ТГФ (189 мл, 189 ммоль), поддерживая температуру внутри при 0-5°C в атмосфере азота. Через 1 ч добавляли (S,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамид (20 г, 92,85 ммоль) в ТГФ (50 мл), и смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли 10% уксусную кислоту. Органический слой разделяли, и частично концентрировали. Добавляли МТВЕ и воду. Смесь перемешивали в течение 10 мин и слои разделяли. Органический слой концентрировали, получая названное соединение (66% чистоты), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 1F. (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин.

Сирий (S)-N-((R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (231 г) суспендировали в МТВЕ (300 мл), охлаждали до 10°C, и добавляли конц. HCl (38,4 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 10-20°C в течение 1 ч и потом разбавляли водой (300 мл). Слои разделяли, и органический слой отбрасывали. Водный слой подщелачивали 20% NaOH до pH 11-13 и экстрагировали МТВЕ (2x300 мл). Объединенные органические слои концентрировали, получая 120 г названного соединения в виде масла. Абсолютная стереохимия названного соединения предназначалась на основе анализа открытого переходного состояния, как описывается в литературе (Robak, M. T.; Herbage, M. A. Ellman, J. A. Chem. Rev. 2010, 110, 3600) и остаточного подтверждается амидным анализом Мюшера.

Стадия 1G. (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанаминова соль L-пироглутаминовой кислоты.

L-пироглутаминовую кислоту (77,7 г, 0,6 моль) добавляли к раствору (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (100 г, 0,48 моль) в ТГФ (1,3 л) при 10-20°C. Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч, потом охлаждали до 25°C в течение 18 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали ТГФ (890 мл). Твердое вещество сушили в вакууме при 45°C в течение 6 ч, получая 259,6 г (88%) названного соединения.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,58 (ш. с., 1H), 7,40 (с, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,27-2,14 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,70-1,48 (м, 6H), 1,42-1,31 (м, 1H), 1,08-1,02 (м, 1H), 0,97 (с, 3H). Хиральная SFC (SFC-способ M) RT=3,81 мин, 99% е.н.

Стадия 1H. 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид получали, как описывается в документе WO/2010/131145.

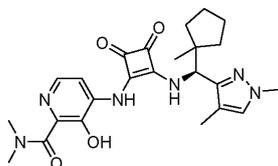
Стадия 1I. (R)-4-(((2-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида.

Смесь с 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (180 г, 590 ммоль), (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанаминовой соли L-пироглутаминовой кислоты (209 г, 625 ммоль), EtOH (1L) и DIPEA (205 мл, 1180 ммоль) перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч HOAc (23,8 мл, 416 ммоль) добавляли, чтобы регулировать pH до 6-7. Реакционную смесь потом концентрировали при пониженном давлении до примерно половины объема. Смесь разбавляли водой (3,2 л) и перемешивали в течение 1,5 ч. Полученную в результате твердое вещество фильтровали, промывали водой и потом сушили в вакууме при 40-50°C в течение 20 ч с получением 256 г (93%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 467,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,59 (ш. с., 1H), 9,92 (ш. с., 1H), 9,16 (с, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,33 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,80-1,50 (м, 6H), 1,20-1,15 (м, 1H), 1,14-1,09 (м, 1H), 1,08 (с, 3H). $[\alpha]_D^{20}$ =78,4 (с=1,0, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ N) RT=4,77 мин, 98,5% е.н. Абсолютная конфигурация была установлена по рентгеноструктурному анализу монокристалла (фиг. 1).

Пример 2.

(S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид

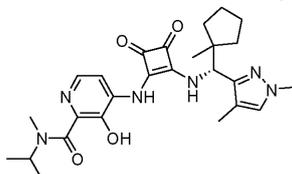


Названное соединение получали по аналогии с примером 1, используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид. РХ-МС m/z 467,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,18 (ш. с., 1H), 8,12-7,85 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,34 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 3,05 (ш. с., 3H), 1,98 (с, 3H), 1,74-1,52 (м, 6H), 1,41-1,27 (м, 1H), 1,23-1,15 (м, 1H), 1,08 (с, 3H). $[\alpha]_D^{29} = +88,49$ (с=0,5, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ F) RT=5,45 мин, 100% е.н.

Пример 3.

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамид



Стадия 3А. 4-хлор-3-метоксипиколинилхлорид.

К раствору 4-хлор-3-метоксипиколиновой кислоты (5,0 г, 30 ммоль) в ДХМ (59 мл) при 0°C по каплям добавляли оксаллилхлорид (8,46 г, 5,71 мл, 66,6 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая 5,49 г (100%) названного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Сирий продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,43 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,71-7,51 (м, 1H), 4,01 (с, 3H).

Стадия 3В. 4-хлор-N-изопропил-3-метокси-N-метилпиколинамид.

К раствору 4-хлор-3-метоксипиколинилхлориду (175 г, 0,85 моль) в ДХМ (500 мл) добавляли Et_3N (172 г, 1,7 моль) при 0°C. Потом добавляли N-метилпропан-2-амин (62 г, 0,85 моль), поддерживая температуру внутри ниже 10°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Добавляли воду (500 мл), и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (200 мл \times 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и концентрировали в вакууме, получая 153 г (74%) названного соединения в виде коричневой масла. Сырой продукт использовался непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3С. трет-бутил (2-(изопропил(метил)карбамоил)-3-метоксипиридин-4-ил)карбамат.

К раствору 4-хлор-N-изопропил-3-метокси-N-метилпиколинамида (153 г, 0,63 моль) в диоксане (1 л) добавляли NH_2Boc (88,5 г, 0,76 моль) и K_2CO_3 (130 г, 0,95 моль). Смесь продували N_2 , и добавляли $Pd(OAc)_2$ (11,3 г, 0,05 моль) и $xantphos$ (36,4 г, 0,063 моль). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между $EtOAc$ (500 мл) и водой (500 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и сырой продукт чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 50 до 66% $EtOAc$ в петролейном эфире), получая 160 г (78%) названного соединения в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,24-8,20 (м, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,03-5,00 (м, 0,4H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,63 (м, 0,6H), 2,98 (с, 1,7H), 2,69 (с, 1,31-1), 1,54 (с, 9H), 1,25-1,20 (м, 3H), 1,16-1,13 (м, 3H).

Стадия 3D. 4-Амино-N-изопропил-3-метокси-N-метилпиколинамид.

К раствору трет-бутил (2-(изопропил(метил)карбамоил)-3-метоксипиридин-4-ил)карбамата (160 г, 0,50 моль) в $EtOAc$ (320 мл) добавляли $HCl/EtOAc$ (4,0 М, 750 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая 150 г (>100%) названного соединения в виде коричневой твердой вещества. Сирий продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3Е. 4-Амино-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамид.

К раствору 4-амино-N-изопропил-3-метокси-N-метилпиколинамида (150 г, 0,67 моль) в ДХМ (1,5 л) добавляли TBAI (168 г, 0,47 моль). Смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли раствор BBr_3 (420 г, 1,68 моль) в ДХМ (500 мл), поддерживая температуру внутри ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали

вали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2,5 л), и регулировали pH до 6-7. Органический слой отделяли и промывали водой (500 мл). Объединенные водные слои снова экстрагировали ДХМ (1 л×2). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме, и остаток обрабатывали ДХМ:MeOH=10:1 (2 л) в течение 2 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали ДХМ:MeOH=10:1 (600 мл) в течение 1 ч, и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая 140 г (99%) названного соединения в виде розового твердого вещества. Сирий продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 3F. 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамид.

К раствору 4-амино-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида (140 г, 0,67 моль) в EtOH (1,4 л) добавляли DIPEA (147 г, 1,14 моль) и 3,4-диэтоксициклобут-3-ен-1,2-дион (159 г, 0,94 моль). Смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат сохраняли для дальнейшего применения. Отфильтрованный корж растворяли в воде (500 мл), и регулировали pH до 6, используя HCl (1,0 М водный раствор), и экстрагировали ДХМ (500 мл×2). Объединенные ДХМ экстракты промывали насыщенным солевым раствором (1 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с МТВЕ (500 мл) в течение 2 ч, и потом фильтровали, получая 73 г (33%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. Маточный раствор объединяли с фильтратом, выделенным ранее и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (2 от 5 до 50% EtOAc в петролейном эфире), получая дополнительные 30 г (13%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 334,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01-7,90 (м, 2H), 5,85-5,80 (м, 0,5H), 4,95-4,88 (м, 2,5H), 3,50-3,31 (м, 1,51-1), 3,03-2,95 (м, 1,5H), 1,55-1,50 (м, 6H), 1,42-1,32 (м, 3H).

Стадия 3G. (S)-N-((R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

В высушенную в сушильном шкафу круглодонную колбу загружали i-PrMgCl·LiCl (67 мл, 87,1 ммоль, 1,3 М раствор в ТГФ). Раствор охлаждали до 0°C, и потом по каплям добавляли раствор 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразолу (15,5 г, 69,7 ммоль) в ТГФ (90 мл) в течение 15 мин. с использованием капельной воронки. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали снова до 0°C, и по каплям добавляли (S,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамид (препаративная стадия 1C) (10,0 г, 46,4 ммоль) более 5 мин. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали медленно в насыщенный водный раствор NH₄Cl (300 мл) при 0°C. Смесь потом экстрагировали EtOAc (350 мл×2). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сирое масло загружали в МТВЕ (50 мл) и гептан (100 мл), получая гомогенный раствор, который концентрировали в вакууме, получая твердое вещество. Твердое вещество суспендировали в гептане (50 мл) и потом концентрировали в вакууме. Даний процесс повторяли дважды, и конечную суспензию в гептане (50 мл) охлаждали до 0°C, позволяя образоваться большему количеству твердого вещества. Суспензию фильтровали, получая 11,5 г (80%) названного соединения в виде белого твердого вещества. РХ-МС m/z 312,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,34 (с, 1H), 4,37 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,10 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,72-1,51 (м, 6H), 1,44-1,35 (м, 1H), 1,16-1,03 (м, 1H), 1,01 (д, J=1,8 Гц, 12H).

Стадия 3H. (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина гидрохлорид.

К раствору (3)-N-((R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (28,7 г, 92,14 ммоль) в MeOH (150 мл) при 5°C добавляли HCl (50 мл, 200 ммоль, 4,0 М в 1,4-диоксане). После перемешивания в течение 3 ч при 20°C, раствор концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде моно-HCl соли, допуская количественный выход. Сырой продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. РХ-МС m/z 191,2 [M-NH₂]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,39 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,75-1,54 (м, 7H), 1,21-1,20 (м, 1H), 1,14 (с, 3H).

Стадия 3I. (R)-4-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамид.

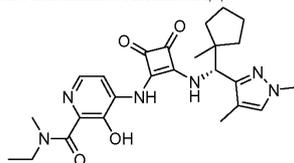
К раствору (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина гидрохлориду (3,50 г, 14,36 ммоль) в EtOH (50 мл) при 10°C добавляли DIEA (3,10 г, 4,31 ммоль, 24,0 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин, добавляли желтую суспензию 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида (4,0 г, 12,0 ммоль) в EtOH (100 мл), и полученный в результате коричневый раствор перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 80% до 100% EtOAc в петролейном эфире). Сирий продукт азеотропно дистиллировали с EtOH (50 мл×2), и полученную в результате желтую суспензию концентрировали до ~30 мл. До-

бавляли дополнительный EtOH (10 мл), и суспензию перемешивали при 15°C в течение 20 мин. Смесь фильтровали, и отфильтрованный корж промывали EtOH (10 мл). Отфильтрованную лепешку собирали и сушили, получая 2,62 г (44%) названного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 495,5 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,35 (с, 0,3H), 10,85 (с, 0,7H), 9,88 (с, 1H), 9,11 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,05-7,90 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,33 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,81 (с, 0,3H), 4,20 (с, 0,7H), 3,80 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,75-1,51 (м, 6H), 1,36-1,32 (м, 1H), 1,25-1,10 (м, 7H), 1,08 (с, 3H). [α]_D²⁰ = -49,8 (с=0,26, MeOH). Условия хиральной SFC (SFC-способ D) RT=4,62 мин, 100% е.н.

Пример 4.

(R)-4-(((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамид



Стадия 4А. 4-хлор-N-этил-3-метокси-N-метилпиколинамид.

N-Метилэтанамин (138 г, 233 ммоль) и триэтиламин (32,3 мл, 233 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-3-метоксипиколинилхлориду (препаративная стадия 3А) (32 г, 155 ммоль) в ДХМ (150 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч, и потом концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире), получая 22 г (62%) названного соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (дд, J=5,3, 6,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,66-3,55 (м, 1H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,12-2,72 (м, 3H), 1,35-1,05 (м, 3H).

Стадия 4В. трет-бутил (2-(этил(метил)карбамоил)-3-метоксипиридин-4-ил)карбамат.

К раствору 4-хлор-N-этил-3-метокси-N-метилпиколинамида (21,3 г, 93 ммоль) в диоксане (120 мл) добавляли NH₂Вос (21,8 г, 186 ммоль) и K₂CO₃ (25,7 г, 186 ммоль). Смесь защищали в атмосфере N₂, и добавляли Pd(OAc)₂ (1,05 г, 4,7 ммоль) и хантphos (2,7 г, 4,7 ммоль). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире), получая 24 г (83%) названного соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (дд, J=5,5, 3,8, 0,6 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,92 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,64 (кв., J=7,2 Гц, 1H), 3,18 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,13 (с, 1,5H), 2,86 (с, 1,5H), 1,56 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 1,5H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 1,5H).

Стадия 4С. 4-Амино-N-этил-3-метокси-N-метилпиколинамид.

Раствор HCl/EtOAc (4,0 M, 40 мл) добавляли к трет-бутил (2-(этил(метил)карбамоил)-3-метоксипиридин-4-ил)карбамата (16 г, 51,7 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме, получая 12,71 г (100%) названного соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (дд, J=6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=6,8, 0,7 Гц, 1H), 3,86 (д, J=2,7 Гц, 3H), 3,35-3,28 (м, 2H), 3,16 (с, 1,5H), 3,00 (с, 1,5), 1,33-1,17 (м, 3H).

Стадия 4D. 4-Амино-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамид.

К раствору 4-амино-N-этил-3-метокси-N-метилпиколинамида (5 г, 24 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли TBAI (5,7 г, 15,5 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли раствор BBR₃ (23,9 г, 95,6 ммоль) в ДХМ (100 мл), поддерживая температуру внутри ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили раствором водного NaOH/MeOH (200 мл MeOH, 11,5 г NaOH, 50 мл воды), при этом поддерживая температуру внутри при 0°C. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (3 до 9% MeOH в ДХМ), получая 3,1 г (78%) названного соединения в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,39 (ш. с., 3H), 6,85 (д, J=6,2 Гц, 1H), 3,52-3,18 (м, 2H), 2,91 (ш. с., 3H), 1,37-0,80 (м, 3H).

Стадия 4Е. 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамид.

К раствору 4-амино-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамида (7,01 г, 35,9 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли K₂CO₃ (4,96 г, 35,9 ммоль) и 3,4-диэтоксциклобут-3-ен-1,2-дион (9,17 г, 53,9 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 10 до 100% ДХМ в петролейном эфире, от 0 до 20% MeOH в ДХМ), получая 4,77 г (42%) названного соединения в виде коричневой масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,62 (ш. с., 0,5H), 13,50 (ш. с., 0,5H), 8,07 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,90 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,16 (ш. с., 1H), 3,62 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 1H), 1,55 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,45-1,20 (м, 3H).

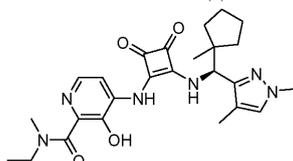
Стадия 4F. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамид.

Раствор 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамида (5,92 г, 18,54 ммоль) в EtOH (140 мл) добавляли к (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанаминовой соли L-пироглутаминовой кислоты (препаративная стадия 1G) (7,48 г, 22,2 ммоль) и DIPEA (4,79 г, 37,1 ммоль) в EtOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и потом реакционную смесь концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc, от 1: 5 до 0:1), получая 4,4 г (49%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 481,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (ш. с., 1H), 7,94 (ш. с., 1H), 7,28 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,65 (ш. с., 2H), 3,28-3,06 (м, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92-1,58 (м, 6H), 1,53-1,42 (м, 1H), 1,38-1,21 (м, 4H), 1,17 (с, 3H). [α]_D²⁶ = -77,88 (с=0,5, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ F) RT=3,52 мин, 99% е.н.

Пример 5.

(S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамид

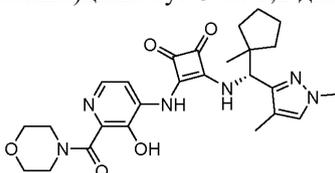


Названное соединение получали по аналогии к примера 4, используя (S)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин (пример 2). РХ-МС m/z 481,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (ш. с., 1H), 9,90 (ш. с., 1H), 9,15 (ш. с., 1H), 8,00 (ш. с., 2H), 7,43 (с, 1H), 5,34 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (ш. с., 2H), 3,17 (ш. с., 1H), 3,02 (ш. с., 2H), 1,98 (с, 3H), 1,75-1,52 (м, 6H), 1,40-1,28 (м, 1H), 1,25-1,10 (4H), 1,08 (с, 3H). [α]_D²⁹ = +80,8 (с=0,5, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ K) RT=3,11 мин, 99% е.н.

Пример 6.

(R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-гидрокси-2-(морфолин-4-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион



Стадия 6A. трет-бутил 4-хлор-3-метоксипиколинат.

К раствору пиридина (7,91 г, 8,05 мл, 100 ммоль) и t-BuOH (7,90 г, 10,1 мл, 107 ммоль) в ДХМ (32 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 4-хлор-3-метоксипиколинилхлорида (препаративная стадия 3A) (5,49 г, 26,7 ммоль) в ДХМ (26,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, нагревали до температуры окружающей среды, и потом нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме, и остаток загружали и растворяли в EtOAc. Раствор промывали 1 н. водным раствором NaOH и насыщенным солевым раствором, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 20% EtOAc в ДХМ), получая 3,10 г (48%) названного соединения в виде жидкости. РХ-МС m/z 188,1 [M-tBu]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

Стадия 6B. трет-бутил 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-метоксипиколинат.

До смеси с 3-амино-4-этоксциклобут-3-ен-1,2-дионом (169,2 г, 1,2 моль) и Na₂CO₃ (67,84 г, 0,64 моль) в ТГФ (1,8 L) добавляли трет-бутил 4-хлор-3-метоксипиколинат (97,2 г, 0,4 моль) при 25°C. Смесь дегазировали и барботировали N₂ 3 раза. Добавляли tBuXPhos-Pd-G₃ (15,9 г, 0,02 моль) и tBuXPhos (8,48 г, 0,02 моль). Реакционную смесь дегазировали и барботировали N₂ 3 раза. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 25°C и потом фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 50% ДХМ в петролейном эфире, потом от 0 до 2,5% ТГФ в ДХМ). Полученную в результате масло растирали с гептаном (250 мл) и перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, получая 84,7 г, 60% названного соединения в виде светло-желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 349,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (д, J= 5,4 Гц, 1H), 7,93 (ш. с., 2H), 4,95 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H), 1,68 (с, 9H), 1,59 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 6С. трет-бутил (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-метоксипиколинат.

DIEA (6,0 г, 46,4 ммоль) добавляли к раствору (R)-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина гидрохлориду (препаративная стадия 3H) (4,70 г, 19,3 ммоль) в EtOH (70 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, и потом добавляли трет-бутил 4-((2-этоксидиоксициклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-метоксипиколинат (4,0 г, 11,5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 70 ч и потом концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 80% EtOAc в петролейном эфире), получая 5,85 г (100%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 510,1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (с, 1H), 9,06-9,02 (м, 1H), 8,20-8,18 (м, 1H), 8,09-8,07 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 5,36-5,33 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,72-1,53 (м, 15H), 1,35-1,30 (м, 1H), 1,24-1,15 (м, 1H), 1,09 (с, 3H).

Стадия 6D. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-метоксипиколинова кислота.

ТФО (25 г, 16,3 мл, 219,3 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-метоксипиколинату (6,60 г, 13,0 ммоль) в ДХМ (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 44 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и рН регулировали до ~8 с использованием насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл). Водный слой подкисляли до рН ~3, используя 1 н. водный раствор HCl и потом экстрагировали ДХМ (100 мл×5). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме, получая 5,8 г (99%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 454,4 [M+H]⁺.

Стадия 6E. (R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-метокси-2-(морфолин-4-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион.

NATU (377 мг, 0,99 ммоль) добавляли к раствору (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-метоксипиколиновой кислоты (300 мг, 0,66 ммоль), морфолина (57,6 мг, 0,66 ммоль) и ТЕА (134 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и потом концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором KHCO₂ (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде желтого твердого вещества. Сирий продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки, допуская количественный выход. РХ-МС m/z 523,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28-8,26 (м, 1H), 8,21-8,19 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,90-3,75 (м, 5H), 3,68-3,64 (м, 2H), 3,01-2,96 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,90-1,65 (м, 7H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,18 (с, 3H).

Стадия 6F. (R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-гидрокси-2-(морфолин-4-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион.

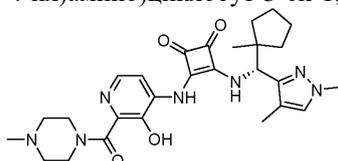
К раствору (R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-метокси-2-(морфолин-4-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диону (600 мг, 1,15 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при 15°C добавляли MgBR₂ (634 мг, 3,44 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм×25 мм×5 мкм, от 30 до 50% MeCN в 0,225% муравьиной кислоты в воде, 25 мл/мин, 11 мин.), получая 66 мг (11%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 509,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,28 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,90-3,70 (м, 11H), 2,09 (с, 3H), 1,90-1,65 (м, 6H), 1,50-1,43 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H), 1,17 (с, 3H). [α]_D²⁰ = -65,6 (с=0,17, MeOH). Условия хиральной SFC (SFC-способ К) RT=3,47 мин, 100% е.н.

Пример 7.

(R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-гидрокси-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-дион



Названное соединение получали, следуя процедуре, подобной получению (R)-3-(((1,4-диметил-1H-

пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-гидрокси-2-(морфолин-4-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диону (пример 6), используя 1-метилпиперазин, получая 19,7 мг (9%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 522,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (с, 1H), 8,24 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,92 (ш. с., 4H), 3,82 (с, 3H), 2,80 (ш. с., 4H), 2,53 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,90-1,65 (м, 6H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 1H), 1,17 (с, 3H). Хиральная SFC (SFC-способ F) $RT=3,66$ мин, 98,6% е.н.

Пример 8.

(R)-4-((2-(((4-Хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 8А. (R)-2-Метил-N-((R)-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамид.

К раствору $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (20,1 мл, 26,2 ммоль, 1,3 М раствор в ТГФ) при -30°C добавляли раствор 3-йод-1-метил-1H-пиразолу (4,35 г, 20,9 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при $30\text{-}40^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до -30°C , и по каплям добавляли раствор (S,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамида (препаративная стадия 1С) (3,0 г, 13,93 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали медленно в насыщенный водный раствор NH_4Cl (100 мл) при 5°C и разбавляли водой (20 мл). Смесь потом экстрагировали EtOAc (50 мл \times 2). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 80% EtOAc в петролейном эфире), получая 3,48 г (84%) названного соединения в виде желтого масла. РХ-МС m/z 297,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,59-3,55 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 6H), 1,50-1,43 (с, 1H), 1,18 (с, 9H), 1,18-1,12 (м, 1H), 0,98 (с, 3H).

Стадия 8В. (R)-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин.

HCl (80 мл, 4,0 М раствор в MeOH) добавляли к раствору (R)-2-метил-N-((R)-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамида (6,59 г, 22,15 ммоль) в MeOH (50 мл). Полученный в результате раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и потом концентрировали в вакууме. Названное соединение выделяли в виде моно- HCl соли, допуская количественный выход, и использовали непосредственно без дополнительной очистки. РХ-МС m/z 193,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,85-1,65 (м, 6H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 1H), 1,05 (с, 3H). Абсолютная стереохимия названного соединения предназначалась по аналогии к препаративного примера 1F.

Стадия 8С. трет-Бутил (R)-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)карбамат.

К раствору (R)-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (5,09 г, 22,2 ммоль) в MeOH (150 мл) при 15°C добавляли ТЕА (9,25 мл, 66,5 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7,25 г, 33,2 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире), получая 5,72 г (88%) названного соединения в виде светло-желтого масла. РХ-МС m/z 176,8 $[M-\text{BocNH}]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,39-5,30 (м, 1H), 4,67 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 1,79-1,61 (м, 6H), 1,44 (с, 9H), 1,38-1,17 (м, 2H), 0,94 (с, 3H).

Стадия 8D. трет-Бутил (R)-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)карбамат.

NCS (3,12 г, 23,4 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил (R)-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)карбамату (5,72 г, 19,5 ммоль) в ДМФ (100 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь выливали в 3% водный раствор LiCl (150 мл) и потом экстрагировали EtOAc (70 мл \times 2). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 15% EtOAc в петролейном эфире), получая 6,0 г (94%) названного соединения в виде светло-желтого масла. РХ-МС m/z 210,7 $[M-\text{BocNH}]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,25 (с, 1H), 5,32-5,29 (м, 1H), 4,79 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,80-1,55 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,40-1,30 (м, 1H), 1,21-1,12 (м, 1H), 1,00 (с, 3H).

Стадия 8Е. (R)-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин.

До смеси с трет-бутил (R)-((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-

карбамату (6,0 г, 18,3 ммоль) в MeOH (20 мл) при 15°C добавляли HCl (150 мл, 600 ммоль, 4,0 М в MeOH). Смесь перемешивали в течение 5 ч и потом концентрировали в вакууме. Названное соединение выделяли в виде моно-HCl соли, допуская количественный выход, и использовали непосредственно без дополнительной очистки. РХ-МС m/z 228,0 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,77 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,90-1,55 (м, 7H), 1,30-1,22 (м, 1H), 1,15 (с, 3H).

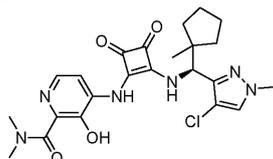
Стадия 8F. (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида.

DIEA (5,0 г, 38,7 ммоль) добавляли к суспензии с (R)-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (5,90 г, 22,3 ммоль) в EtOH (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, и потом добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1H) (5,0 г, 16,4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердые вещества промывали EtOH (10 мл×3). Твердые вещества суспендировали в воде (30 мл) и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Суспензию фильтровали. Твердые вещества промывали водой (10 мл×3) и сушили, получая 5,24 г (66%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 487,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,67 (ш. с., 1H), 9,95 (ш. с., 1H), 9,18 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 5,44 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,18 (ш. с., 3H), 3,05 (ш. с., 3H), 1,78-1,58 (м, 6H), 1,39-1,31 (м, 1H), 1,21-1,10 (м, 1H), 1,07 (с, 3H). $[\alpha]_D^{24}=-145,151$ ($c=0,50$, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ F) RT=3,85 мин, 100% е.н. Абсолютная конфигурация была установлена по рентгеноструктурному анализу монокристалла (фиг. 2).

Пример 9.

(S)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид

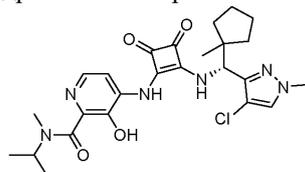


Названное соединение получали по аналогии к примеру 8, используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид. РХ-МС m/z 487,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,68 (ш. с., 1H), 9,92 (ш. с., 1H), 9,16 (ш. с., 1H), 8,02-7,98 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 5,37 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,18 (ш. с., 3H), 3,05 (ш. с., 3H), 1,74-1,55 (м, 6H), 1,37-1,30 (м, 1H), 1,21-1,14 (м, 1H), 1,07 (с, 3H). $[\alpha]_D^{20}=+107,3$ ($c=1$, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ L) RT=6,28 мин, 98% е.н.

Пример 10.

(R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамид

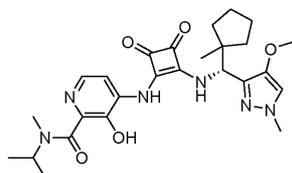


Названное соединение получали с 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида (препаративная стадия 3F) и (R)-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (препаративная стадия 8E), следующие той же процедуре, что и для получения в примере 8. Желтое твердое вещество, 64 мг (41%). РХ-МС m/z 515,3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,93 (ш. с., 1H), 7,64 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,70-4,55 (м, 0,4H), 4,40-4,20 (м, 0,6H), 3,88 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,35-1,20 (м, 7H), 1,18 (с, 3H). $[\alpha]_D^{20}=-75,5$ ($c=0,23$, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ B) RT=1,59 мин, 100% е.н.

Пример 11

(R)-3-гидрокси-N-изопропил-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-метилпиколинамид



Стадия 11А. 3-йод-4-метокси-1-метил-1Н-пиразол.

NIS (4,41 г, 19,6 ммоль) добавляли к раствору 4-метокси-1-метил-1Н-пиразолу (2,20 г, 19,6 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл×5). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 16% EtOAc в петролейном эфире), получая 310 мг, (7%) названного соединения в виде коричневой твердой вещества. РХ-МС m/z 238,8 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,91 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

Стадия 11В. (R)-N-((R)-(4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 3-йод-4-метокси-1-метил-1Н-пиразолу (399 мг, 1,68 ммоль) в свежедистиллированном ТГФ (4 мл) при $-40^\circ C$ добавляли $i-PrMgCl \cdot LiCl$ (3 мл, 3,90 ммоль, 1,3 М раствор в ТГФ). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, и потом охлаждали до $-40^\circ C$. Добавляли раствор (S,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамида (препаративная стадия 1С) (250 мг, 1,16 ммоль) в свежедистиллированном ТГФ (1 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при $0^\circ C$, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире), получая 150 мг, 33% названного соединения в виде желтого масла. РХ-МС m/z 327,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,95 (с, 1H), 4,31-4,29 (м, 1H), 4,15-4,13 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,70-1,55 (м, 4H), 1,50-1,42 (м, 2H), 1,11 (с, 9H), 1,02 (с, 3H).

Стадия 11С. (R)-(4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина.

HCl (2,5 мл, 4,0 М в 1,4-диоксане) добавляли к раствору (R)-N-((R)-(4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (150 мг, 0,458 ммоль) в MeOH (15 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч и потом концентрировали в вакууме. Названное соединение выделяли в виде моно- HCl соли, допуская количественный выход и использовали непосредственно без дополнительной очистки. РХ-МС m/z 207,3 $[M-NH_2]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,40 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,80-1,61 (м, 6H), 1,51-1,45 (м, 1H), 1,25-1,15 (м, 1H), 1,09 (с, 3H).

Абсолютная стереохимия названного соединения предназначалась по аналогии к препаративному примеру 1F.

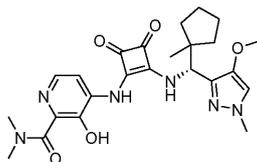
Стадия 11D. (R)-3-гидрокси-N-изопропил-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-метилпиколинамид.

До суспензии с (R)-(4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (2,43 г, 9,35 ммоль) в EtOH (60 мл) при $5^\circ C$ добавляли DIEA (11,8 г, 91,5 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин, добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамид (препаративная стадия 3F) (3,05 мг, 9,15 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 дней. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 20 до 100% EtOAc в петролейном эфире). Сирий продукт загружали в EtOH (30 мл) и перемешивали при $20^\circ C$ в течение 16 ч. Мелкодисперсную суспензию фильтровали, получая 3,26 г (70%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 511,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,34 (с, 0,3H), 10,84 (с, 0,71-1), 9,94 (с, 1H), 9,13 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 5,34 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,82 (ш. с., 0,3H), 4,18 (ш. с., 0,7H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 2,95-2,84 (м, 3H), 1,72-1,50 (м, 6H), 1,35-1,24 (м, 1H), 1,21-1,10 (м, 7H), 1,02 (с, 3H). $[\alpha]_D^{24} = -114,4$ (с=0,50, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ B) $RT=1,52$ мин, 100% е.н.

Пример 12.

(R)-3-гидрокси-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамид

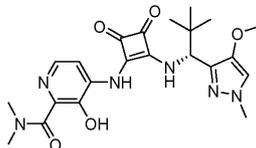


Названное соединение получали с 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (препаративная стадия 1H) и (R)-(4-метокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (препаративная стадия 11С) следуя процедуре, подобной для получения примера 11. Желтое твердое вещество, 45 мг (56%). РХ-МС m/z 483,4 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,17 (ш. с., 3H), 1,91-1,74 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,30-1,20 (м, 1H), 1,11 (с, 3H). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -87,5$ ($c=0,50$, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ F) RT=4,86 мин, 97,4% е.н.

Пример 13.

(R)-3-гидрокси-4-((2-((1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 13А. (S,E)-N-(2,2-диметилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Титану (IV) этоксид (68,9 г, 302 ммоль) добавляли к раствору пивальдегида (10,0 г, 116 ммоль) в ДХМ (830 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, и потом добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (14,1 г, 116 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и потом гасили водой (250 мл). Смесь фильтровали, и твердые вещества промывали ТГФ (500 мл×2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире), получая 24,4 г (75%) названного соединения в виде бесцветного масла. РХ-МС m/z 190,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (с, 1H), 1,20 (с, 9H), 1,16 (с, 9H).

Стадия 13В. (R)-N-((R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 3-йод-4-метокси-1-метил-1H-пиразолу (препаративная стадия 11 А) (250 мг, 1,05 ммоль) в свежедистиллированном ТГФ (0,7 мл) при -40°C добавляли $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,7 мл, 2,22 ммоль, 1,3 М раствор в ТГФ). Полученную в результате смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч, и потом охлаждали до -40°C . Добавляли раствор (S,E)-N-(2,2-диметилпропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (140 мг, 0,74 ммоль) в свежедистиллированном ТГФ (0,5 мл). Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире), получая 80 мг (36%) названного соединения в виде желтого масла. РХ-МС m/z 301,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,97 (с, 1H), 5,32-5,31 (м, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 1,11 (с, 9H), 1,01 (с, 9H).

Стадия 13С. (R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-амин.

HCl (1,2 мл, 4,0 М в MeOH) добавляли к раствору (R)-N-((R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (80 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (7 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 4 ч, и потом концентрировали в вакууме. Названное соединение выделяли в виде моно- HCl соли, допуская количественный выход и использовали непосредственно без дополнительной очистки. РХ-МС m/z 180,8 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 1,05 (с, 9H). Хиральная SFC (SFC-способ J) RT=1,85 мин, 93,7% е.н. Абсолютная стереохимия названного соединения предназначалась по аналогии к препаративному примеру 1F.

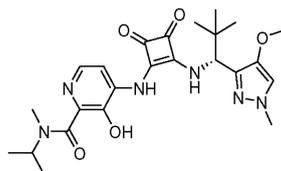
Стадия 13D. (R)-3-гидрокси-4-((2-((1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамид.

К раствору (R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-амина (60 мг, 0,26 ммоль) в EtOH (3 мл) при 15°C добавляли DIEA (63,5 мг, 0,49 ммоль). После перемешиванием в течение 10 мин, добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (препаративная стадия 1H) (50 мг, 0,16 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч и потом концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм×25 мм×5 мкм от 14 до 54% CH_3CN в 0,225% муравьиной кислоте в воде, 25 мл/мин, 11 мин.), получая 42,1 мг (56%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 457,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,64 (ш. с., 1H), 9,99 (с, 1H), 9,12 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,49 (с, 1H), 5,22 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,19 (ш. с., 3H), 3,06 (ш. с., 3H), 0,94 (с, 9H). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -110,8$ ($c=0,33$, MeOH). Хиральная SFC (SFC-способ J) RT=3,95 мин, 100% е.н.

Пример 14.

(R)-3-гидрокси-N-изопропил-4-((2-((1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-метилпиколинамид

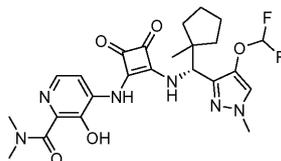


Названное соединение получали с 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида (препаративная стадия 3F) и (R)-1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-амина (препаративная стадия 13C), следуя процедуре, подобной получению в примере 13. Желтое твердое вещество, 18 мг (25%). РХ-МС m/z 485,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (ш. с., 1H), 7,94 (ш. с., 1H), 7,33 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,64 (ш. с., 0,3H), 4,30 (ш. с., 0,7H), 3,81 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,33-1,20 (м, 6H), 1,04 (с, 9H). Хиральная SFC (SFC-способ К) $RT=2,78$ мин, 98,7% е.н.

Пример 15.

(R)-4-(((4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 15A. 4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол

К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-олу (1,0 г, 10,2 ммоль) в IPA (10 мл) при 15°C добавляли KOH (2,86 г, 51,0 ммоль) с последующим добавлением хлордифторметана (8,81 г, 102 ммоль). Реакция была экзотермической. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (33% EtOAc в петролейном эфире), получая 700 мг (46%) названного соединения в виде желтого масла. РХ-МС m/z 148,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,34 (т, $J=73,03$ Гц, 1H), 3,98-3,78 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -83,6.

Стадия 15B. 4-(дифторметокси)-3-йод-1-метил-1H-пиразол.

NIS (6,38 г, 28,4 ммоль) добавляли к раствору 4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразолу (1,40 г, 9,45 ммоль) в ацетонитриле (25 мл). Полученную в результате смесь нагревали при 50°C в течение 84 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной силикагелевой TLC (50% EtOAc в петролейном эфире), получая 260 мг (10%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 275,1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (с, 1H), 6,41 (т, $J=73,03$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -83,6.

Стадия 15C. (R)-N-((R)-(4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 4-(дифторметокси)-3-йод-1-метил-1H-пиразолу (66,2 мг, 1,3 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -40°C добавляли по каплям $i-PrMgCl \cdot LiCl$ (0,43 мл, 0,557 ммоль, 1,3 М раствор в ТГФ). Полученную в результате смесь перемешивали при -10°C в течение 1 ч, и потом охлаждали до -40°C. Добавляли раствор (S,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамида (препаративная стадия 1C) (40 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl при 10°C и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной силикагелевой TLC (80% EtOAc в петролейном эфире), получая 70 мг (46%) названного соединения в виде желтого масла. РХ-МС m/z 363,9 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (с, 1H), 6,37 (т, $J=73,03$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,90-3,71 (м, 4H), 1,77-1,55 (м, 6H), 1,54-1,42 (м, 1H), 1,28-1,13 (м, 10H), 1,08-0,98 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -83,2.

Стадия 15D. (R)-(4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин.

HCl (1 мл, 4,0 М в MeOH) добавляли к раствору (R)-N-((R)-(4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (35 мг, 0,096 ммоль) в MeOH (1 мл) при 5°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч, и потом концентрировали в вакууме.

Названное соединение выделяли в виде моно-НСI соли, допуская количественный выход, и использовали непосредственно без дополнительной очистки. Абсолютная стереохимия названного соединения предназначалась по аналогии к препаративному примеру 1F. РХ-МС m/z 242,8 $[M-NH_2]^+$.

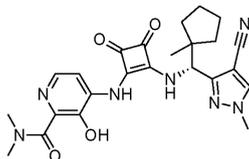
Стадия 15E. (R)-4-((2-(((4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

К раствору (R)-4-(дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (28 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (2 мл) при 20°C добавляли DIEA (140 мг, 1,08 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1H) (30 мг, 0,108 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 30°C в течение 6 ч, и потом концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕРХ (Xbridge 150 мм×30 мм×10 мкм, от 15 до 55% CH₃CN в 0,225% муравьиной кислоте в воде, 25 мл/мин, 10 мин.), получая 52 мг (55%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 519,3 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 7,57 (с, 1H), 6,65 (дд, J=75,5, 72,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,17 (ш. с., 3H), 1,87-1,62 (м, 6H), 1,51-1,43 (м, 1H), 1,33-1,25 (м, 1H), 1,15 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -85,1. Хиральная SFC (SFC-способ B) RT=1,34 мин, 100% е.н.

Пример 16.

(R)-4-((2-(((4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 16A. 3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил.

К раствору 3-амино-1H-пиразол-4-карбонитрила (15,0 г, 139 ммоль) в ДМФ (700 мл) при 0°C добавляли K₂CO₃ (23,0 г, 167 ммоль). Смесь перемешивали в течение 45 мин, и потом добавляли MeI (23,6 г, 167 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл×8). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире), получая 3,30 г (20%) названного соединения в виде белого твердого вещества. РХ-МС m/z 122,8 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).

Стадия 16B. 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил.

К перемешанному раствору 3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрила (1,0 г, 8,19 ммоль) и водного n-TsOH· (3,55 г, 18,7 ммоль) в MeCN (30 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор NaNO₂ (1,29 г, 18,7 ммоль) и KI (3,1 г, 18,7 ммоль) в воде (4,0 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при 15°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой (10 мл) и насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (20 мл), и потом нейтрализовали NaOH (1,0 н. водный раствор) до pH=8. Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл×4), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире), получая 398 мг (21%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 234,1 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (с, 1H), 3,94 (с, 3H).

Стадия 16C. (R)-N-((R)-4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору 3-йод-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрила (398 мг, 1,71 ммоль) в свежедистиллированному ТГФ (12 мл) при -65°C добавляли по каплям i-PrMgCl·LiCl (2,60 мл, 3,38 ммоль, 1,3 M раствор в ТГФ). Полученную в результате смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч, и потом охлаждали до -65°C. Раствор (S,E)-2-метил-N-((1-метилциклопентил)метил)пропан-2-сульфинамида (препаративная стадия 1C) (260 мг, 1,21 ммоль) в свежедистиллированный ТГФ (3 мл) добавляли по каплям. Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 3 дней. Все выливали в 25% водный раствор NH₄Cl (20 мл) при 15°C, и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире), получая 84 мг (17%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 322,9 $[M+H]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (с, 1H), 4,48-4,46 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,82-3,75 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 8H), 1,29 (с, 9H), 1,08 (с, 3H).

Стадия 16D. (R)-3-(амино(1-метилциклопентил)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрил.

К раствору (R)-N-((R)-(4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (84 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0°C добавляли HCl (2 мл, 4,0 M в EtOAc). Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь потом концентрировали в вакууме. Названное соединение выделяли в виде моно-HCl соли, допуская количественный выход, и использовали непосредственно без дополнительной очистки. РХ-МС m/z 219,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,31 (с, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,00 (с, 3H), 1,90-1,50 (м, 8H), 1,11 (с, 3H).

Абсолютная стереохимия названного соединения предназначалась по аналогии к препаративному примеру 1F.

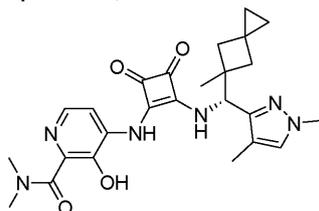
Стадия 16E. (R)-4-((2-(((4-Циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

К раствору (R)-3-(амино(1-метилциклопентил)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбонитрила (24 мг, 0,094 ммоль) в EtOH (3 мл) при 0°C добавляли DIEA (59,3 мг, 0,459 ммоль) и 4-((2-этоксидиоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1H) (28 мг, 0,092 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм×25 мм×5 мкм, от 18 до 58% MeCN в 0,225% муравьиной кислоте в воде, 25 мл/мин, 12 мин.), получая 13 мг (18%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 478,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95-7,85 (м, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,17 (ш. с., 3H), 1,95-1,65 (м, 6H), 1,55-1,45 (м, 1H), 1,44-1,35 (м, 1H), 1,15 (с, 3H). Хиральный ВЕРХ (ВЕРХ способ А) RT=8,65 мин, 98,0% е.н.

Пример 17.

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Пример 17А. N-метокси-N-метилспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид.

NMM (1,09 г, 1,18 мл, 10,8 ммоль) добавляли к раствору N,O-диметилгидроксиламина-HCl (300 мг, 3,07 ммоль) в ДМФ (30,7 мл). Раствор перемешивали в течение 5 мин, и потом добавляли спиро[2.3]гексан-5-карбоновую кислоту (465 мг, 3,69 ммоль) и HATU (1,75 г, 4,61 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл×2) и насыщенным солевым раствором (100 мл), и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в гептане), получая 440 мг (85%) названного соединения в виде масла. ГХ-МС m/z 169,1 [M].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,67 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,65-2,42 (м, 2H), 2,26-2,00 (м, 2H), 0,61-0,23 (м, 4H).

Пример 17В. (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(спиро[2.3]гексан-5-ил)метанон.

К раствору 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразолу (препаративная стадия 1D) (304 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (2,36 мл) добавляли по каплям i-PrMgCl·LiCl (1,82 мл, 2,36 ммоль, 1,3 M раствор в ТГФ). Полученный в результате желтый раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч. Потом по каплям добавляли раствор N-метокси-N-метилспиро[2.3]гексан-5-карбоксамид (200 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (1 мл), и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl. Смесь экстрагировали ДХМ, и объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в гептане), получая 220 мг (91 %) названного соединения в виде твердого вещества. РХ-МС m/z 205,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15 (с, 1H), 4,31 (tt, J=9,2, 7,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,67-2,48 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,26-2,21 (м, 2H), 0,59-0,28 (м, 4H).

Пример 17С. (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метанон.

NaN (47,0 мг, 1,17 ммоль, 60 мас.% в минеральном масле) и йодметан (208 мг, 1,47 ммоль) добавляли к раствору (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(спиро[2.3]гексан-5-ил)метанона (72 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (9,79 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в гептане), получая 40 мг (19%) названного соединения в виде твердого вещества. РХ-МС m/z 219,2 $[M+H]^+$.

Пример 17D. (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метанамин.

Титану (IV) этоксид (157 мг, 0,144 мл, 0,688 ммоль) добавляли к раствору (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метанолу (50 мг, 0,23 ммоль) в метанольном NH_3 (0,983 мл, 7,0 М в MeOH). Полученную в результате смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли MeOH (2 мл), и добавляли $NaNH_4$ (13 мг, 0,344 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl раствор и фильтровали через целит. Отфильтрованный корж промывали 20% MeOH в ДХМ. Органический слой фильтрату разделяли, и водный слой подкисляли до pH 2 с использованием 1,0 М HCl. Водный слой экстрагировали ДХМ (30 мл). Водный слой потом подщелачивали до pH 12 с использованием NaOH, и экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение, и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки, допуская количественный выход.

Пример 17E. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

К смеси из (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метанамина (52 мг, 0,236 ммоль) в EtOH (1,97 мл) при 20°C добавляли DIEA (381 мг, 0,529 мл, 2,95 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 мин, и потом добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1H) (60 мг, 0,20 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при 20°C в течение 4 дней и потом концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя условия хиральной SFC (Chiral Tech OD-H 21,2×21,2 мм в.д. 5 мкм, 45% (0,2% 7н. аммоний в MeOH) в EtOH, 80 мл/мин). Выделение первого изомера элюирования давало 21,6 мг (23%) названного соединения, и другого изомера элюирования давало соответствующий энантиомер (24 мг, 26%). РХ-МС m/z 479,8 $[M+H]^+$.

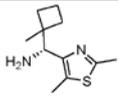
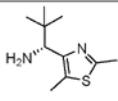
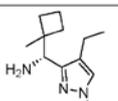
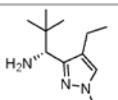
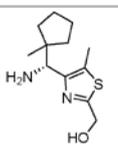
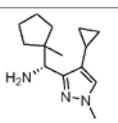
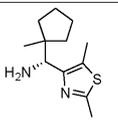
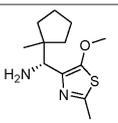
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,93 (ш. с., 1H), 9,18 (ш. с., 1H), 8,04-8,00 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,53 (д, $J=10,1$, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,20 (ш. с., 3H), 3,07 (ш. с., 3H), 2,28 (д, $J=11,7$, 1H), 2,08 (д, $J=11,3$, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,73 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,66 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,35 (с, 3H), 0,45-0,28 (м, 4H). Условия хиральной SFC (Chiral Tech OD-H 21,2×21,2 мм в.д. 5 мкм, 45% (0,2% 7н. аммоний в MeOH) в EtOH, 80 мл/мин) RT=5,39 мин, 98,8% е.н. (названа соединение) и RT=5,98 мин, 96% е.н. (энантиомер).

Получения 1-14.

Названные соединения в табл. 1 получали способом, аналогичным получению (R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (препаративная стадия 1F) из соответствующего альдегида и гетероарилгалогенида.

Таблица 1

Получения №	Структура	Химическое название и аналитические данные
1		(<i>R</i>)-(4-этил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 205,4 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (с, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,52–2,42 (м, 2H), 1,85–1,48 (м, 8H), 1,24 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,13 (с, 3H)
2		(<i>R</i>)-(2,5-Диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопропил)метанами́н. РХ-МС m/z 180,0 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,03 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,85–0,77 (м, 1H), 0,66–0,40 (м, 3H)
3		(<i>R</i>)-(1,4-Диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопропил)метанами́н. РХ-МС m/z 163,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,37 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,84–0,82 (м, 1H), 0,65–0,45 (м, 3H)
4		(<i>R</i>)-(4-этил-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопропил)метанами́н. РХ-МС m/z 177,1 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (с, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,51–2,42 (м, 2H), 1,25–1,15 (м, 3H), 1,10 (с, 3H), 0,90–0,80 (м, 1H), 0,59–0,50 (м, 3H)
5		(<i>R</i>)-1-(1,4-Диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-ами́н. РХ-МС m/z 165,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,38 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,08 (с, 9H)
6		(<i>R</i>)-(1,4-Диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 177,2 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,38 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,30–2,15 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,65–1,55 (м, 1H), 1,17

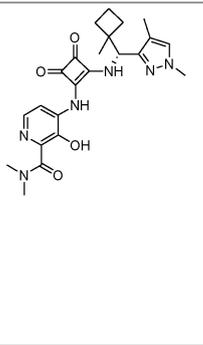
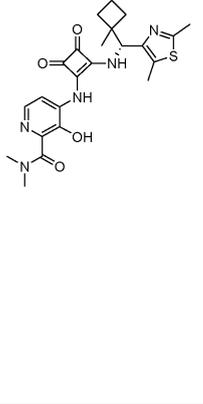
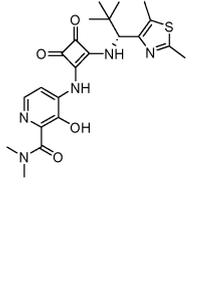
7		(R)-(2,5-Диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 193,9 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,15 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,65–2,55 (м, 1H), 2,35–2,26 (м, 1H), 2,15–1,77 (м, 3H), 1,70–1,61 (м,
8		(R)-1-(2,5-Диметилтиазол-4-ил)-2,2-диметилпропан-1-амин . РХ-МС m/z 181,9 [M-NH ₂] ⁺
9		(R)-(4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 191,0 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,58–2,47 (м, 2H), 2,21–2,16 (м, 2H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,85–1,70 (м, 2H), 1,64–1,55 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,26–1,20 (м, 3H)
10		(R)-1-(4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-амин . РХ-МС m/z 179,1 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (с, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,52–2,42 (м, 2H), 1,26–1,20 (м, 3H), 1,08 (с, 9H)
11		(R)-(4-(амино(1-метилциклопентил)метил)-5-метилтиазол-2-ил)метано́л. РХ-МС m/z 224,3 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,79 (с, 2H), 4,35 (с, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,85–1,65 (м, 6H), 1,56–1,51 (м, 1H), 1,32–1,25 (м, 1H), 1,13 (с, 3H)
12		(R)-(4-Циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 217,3 [M-NH ₂] ⁺
13		(R)-(2,5-Диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 225,3 [M+H] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,27 (с, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 1,76–1,41 (м, 7H), 1,25–1,15 (с, 1H), 1,05 (с, 3H)
14		(R)-(5-Метокси-2-метилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метанами́н. РХ-МС m/z 223,8 [M-NH ₂] ⁺ . ¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 4,27 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,85–1,61 (м, 6H), 1,54–1,45 (м, 1H), 1,30–1,21 (м, 1H), 1,12 (с, 3H)

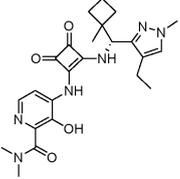
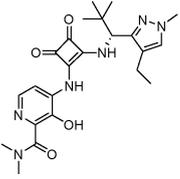
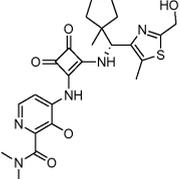
Примеры 18-33.

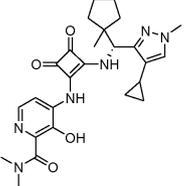
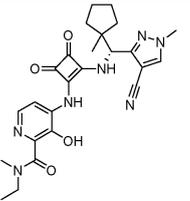
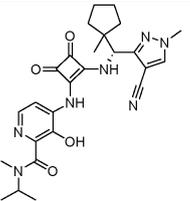
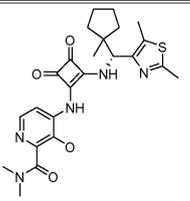
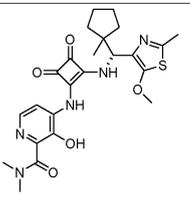
Названные соединения в табл. 2 получали способом, аналогичным получению (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (препаративная стадия 11) с соответствующего амина и 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диалкилпиколинамида.

Таблица 2

Пр.	Структура	Химическое название и аналитические данные
18		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-этил-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси- <i>N,N</i> -диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 42,8 мг (34%). РХ-МС <i>m/z</i> 481,4 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,25–8,22 (м, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,65–2,45 (м, 2H), 1,90–1,60 (м, 6H), 1,50–1,40 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,20 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,17 (с, 3H). [α] _D ²⁴ = -28,65 (с 1,00, MeOH). RT = 1,56 мин., 99,2% е.н. (SFC-способ B)
19		(<i>R</i>)-4-((2-(((2,5-диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопропил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси- <i>N,N</i> -диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 75,7 мг (41%). РХ-МС <i>m/z</i> 456,1 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,21 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (ш. с., 1H), 5,32 (с, 1H), 3,21 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,60 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,80–0,75 (м, 1H), 0,50–0,45 (м, 1H), 0,43–0,3 (м, 2H). RT = 4,44 мин., 100% е.н. (SFC-способ D)
20		(<i>R</i>)-4-((2-(((1,4-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопропил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси- <i>N,N</i> -диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 193 мг (45%). РХ-МС <i>m/z</i> 439,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 7,29 (с, 1H), 5,24 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,06 (с, 3H), 1,21 (с, 3H), 0,82–0,74 (м, 1H), 0,48–0,38 (м, 3H). RT = 3,45 мин., 100% е.н. (SFC-способ E)
21		(<i>R</i>)-4-((2-(((4-этил-1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)(1-метилциклопропил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси- <i>N,N</i> -диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 59 мг, (50%). РХ-МС <i>m/z</i> 453,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,22 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,31 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,55–2,40 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 1,20 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,82–0,77 (м, 1H), 0,45–0,37 (м, 3H). RT = 4,49 мин., 94,1% е.н. (SFC-способ D)
22		(<i>R</i>)-4-((2-(((1,4-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси- <i>N,N</i> -диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 57 мг (44%). РХ-МС <i>m/z</i> 441,3 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,20 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,31 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,21 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,06 (с, 3H), 1,05 (с, 9H). RT = 4,13 мин., 99,1% е.н. (SFC-способ F)

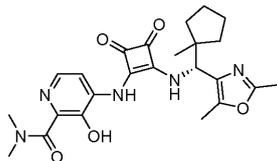
23		<p>(R)-4-((2-(((1,4-Диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 35 мг (34%). РХ-МС m/z 453,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, 5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,28–2,17 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,02–1,88 (м, 1H), 1,85–1,59 (м, 3H), 1,32 (с, 3H). RT = 4,52 мин., 99,7% е.н. (SFC-способ D)</p>
24		<p>(R)-4-((2-(((2,5-Диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида. Желтое твердое вещество, 140 мг (34%). РХ-МС m/z 470,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 9,21 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 2H), 5,46 (д, J = 9,9 Гц, 1H), 3,20 (ш. с., 3H), 3,06 (ш. с., 3H), 2,62 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,19 (кв., J = 9,8 Гц, 1H), 2,04 (кв., J = 9,6 Гц, 1H), 1,96–1,83 (м, 1H), 1,80–1,69 (м, 1H), 1,65–1,51 (м, 2H), 1,19 (с, 3H). RT = 3,53 мин., 97,2% е.н. (SFC-способ F)</p>
25		<p>(R)-4-((2-((1-(2,5-Диметилтиазол-4-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 71 мг (18%). РХ-МС m/z 458,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,74 (ш. с., 1H), 10,03 (ш. с., 1H), 9,23 (с, 1H), 8,10–7,88 (м, 2H), 5,30 (д, J = 10,1 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 0,97 (с, 9H). RT = 3,23 мин., 96,9% е.н. (SFC-способ F)</p>

26		<p>(R)-4-((2-(((4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 23,5 мг (44%). PX-МС m/z 467,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J 5,6 Гц, 1H), 7,90 (ш. с., 1H), 7,32 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,15 (ш. с., 3H), 2,58–2,42 (м, 2H), 2,30–2,15 (м, 2H), 2,01–1,92 (м, 1H), 1,81–1,60 (м, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,19 (т, J = 7,5 Гц, 3H). RT = 4,61 мин., 100% е.н. (SFC-способ F)</p>
27		<p>(R)-4-((2-((1-(4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 41,4 мг (35%). PX-МС m/z 455,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,33 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,60–2,42 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,07 (с, 9H). RT = 4,17 мин., 95,7% е.н. (SFC-способ B)</p>
28		<p>(R)-3-Гидрокси-4-((2-(((2-(гидроксиметил)-5-метилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 45,1 мг (46%) PX-МС m/z 500,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 3,21 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,50 (с, 3H), 1,90–1,76 (м, 2H), 1,75–1,60 (м, 4H), 1,47–1,40 (м, 1H), 1,33–1,25 (м, 1H), 1,14 (с, 3H). RT = 5,15 мин., 98,7% е.н. (SFC-способ G)</p>

29		<p>(R)-4-((2-(((4-Циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 15,9 мг (33%). РХ-МС m/z 493,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 7,95–7,85 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,32–3,11 (м, 6H), 1,98–1,75 (м, 2H), 1,75–1,60 (м, 5H), 1,53–1,42 (м, 1H), 1,39–1,30 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 0,89–0,86 (м, 2H), 0,54–0,52 (м, 1H), 0,44–0,41 (м, 1H). RT = 4,86 мин., 100% е.н. (SFC-способ F)</p>
30		<p>(R)-4-((2-(((4-Циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамида. Желтое твердое вещество, 14,3 мг (23%). РХ-МС m/z 492,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,98–7,90 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,71–3,60 (м, 2H), 3,23–3,12 (м, 3H), 1,95–1,64 (м, 6H), 1,57–1,49 (м, 1H), 1,42–1,22 (м, 4H), 1,16 (с, 3H). RT = 5,03 мин., 98,5% е.н. (SFC-способ H)</p>
31		<p>(R)-4-((2-(((4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида. Желтое твердое вещество, 14,8 мг (24%). РХ-МС m/z 506,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,24–8,20 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (ш. с., 1H), 5,53 (с, 1H), 4,35–4,25 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 1,95–1,65 (м, 6H), 1,60–1,45 (м, 1H), 1,40–1,15 (м, 7H), 1,16 (с, 3H). RT = 4,49 мин., 97,6% е.н. (SFC-способ J)</p>
32		<p>(R)-4-((2-(((2,5-Диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида. Желтое твердое вещество, 63 мг (30%). РХ-МС m/z 484,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 5,48 (с, 1H), 3,24 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,62 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,90–1,75 (м, 2H), 1,75–1,55 (м, 4H), 1,50–1,40 (м, 1H), 1,40–1,30 (м, 1H), 1,14 (с, 3H). RT = 3,44 мин., 98,6% е.н. (SFC-способ F)</p>
33		<p>(R)-3-Гидрокси-4-((2-(((5-метокси-2-метилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамида. Желтое твердое вещество, 34,4 мг (42%). РХ-МС m/z 500,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,22 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (ш. с., 1H), 5,46 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,22 (ш. с., 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 2,58 (с, 3H), 1,88–1,76 (м, 2H), 1,70–1,60 (м, 4H), 1,43–1,38 (м, 1H), 1,32–1,25 (м, 1H), 1,12 (с, 3H). RT = 1,46 мин., 100% е.н. (SFC-способ B)</p>

Пример 34.

(R)-4-((2-(((2,5-диметилзоксазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.



Стадия 34А. (2,5-диметилзоксазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метанамин.

Названное соединение получали способом, аналогичным получению (1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метанамин (препаративная стадия 17D), используя 2,5-диметилзоксазол-4-карбоновую кислоту и циклопентилмагния бромид. РХ-МС m/z 192,2 $[M-NH_2]^+$.

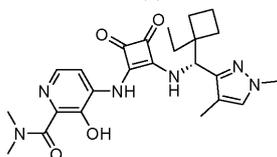
Стадия 34В. (R)-4-((2-(((2,5-диметилзоксазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

К раствору (2,5-диметилзоксазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метанамина (45 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (1,6 мл) добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1Н) (50 мг, 0,16 ммоль) и DIEA (318 мг, 2,46 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток поддавали энантиомерному разделению, используя условия хиральной SFC (Chiralcel OD, 250 мм×21 мм×5 мкм, от 5 до 60% 0,2% NH_4^+ (7 н. в MeOH) в MeOH, 80 мл/мин). Выделение первого изомера элюирования давало 16 мг (21%) названного соединения, и другого изомера элюирования давало 23 мг (30%) соответствующего энантиомера. РХ-МС m/z 468,6 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,23-9,10 (м, 1H), 7,98-7,97 (м, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 5,17-5,15 (с, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,78-1,47 (м, 7H), 1,37-1,10 (м, 3H), 1,05 (с, 3H). RT=5,58 мин, 100% е.н. (SFC-способ С).

Пример 35.

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-этилциклобутил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 35А. (1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-этилциклобутил)метанамин.

Названное соединение получали способом, аналогичным получению (1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гексан-5-ил)метанамина (препаративная стадия 17D), используя 1-этилциклобутан-1-карбоновую кислоту и 3-йод-1,4-диметил-1Н-пиразол. РХ-МС m/z 190,8 $[M-NH_2]^+$.

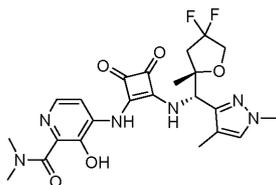
Стадия 35В. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-этилциклобутил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

К раствору (1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-этилциклобутил)метанамина (800 мг, 3,28 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1Н) (120 мг, 0,39 ммоль) и DIEA (152 мг, 1,18 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием препаративной ВЕРХ (Agela Durashell C18 150 мм×25 мм×5 мкм от 13 до 53% CH_3CN в 0,05% NH_4OH в воде, 25 мл/мин, 11 μ l), получая 100 мг рацемического продукта. Рацемическую смесь поддавали энантиомерному разделению, используя условия хиральной SFC (REGIS (s,s) WHELK-O1 250 мм×30 мм×5 мкм 45% 0,1% NH_4OH в EtOH, 60 мл/мин). Выделение первого изомера элюирования давало 33 мг (18%) названного соединения в виде желтого твердого вещества и другого изомера элюирования давало 34 мг (19%) соответствующего энантиомера в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 467,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 6H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 4H), 1,95-1,60 (м, 6H), 1,00(т, $J=7,4$, 3H). Хиральная SFC (SFC-способ I) RT=10,44 мин, 97,2% е.н. (названо соединение) и RT=14,45 мин, 91,9% е.н. (энантиомер).

Пример 36.

4-((2-(((S)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 36А. Этил 2-гидрокси-2-метилпент-4-еноат.

К раствору этил 2-оксипропаноату (76 г, 654,5 ммоль) в ДХМ (380 мл) при -78°C добавляли титану (IV) хлорид (124 г, 655 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин, за которые она превращалась в желтую суспензию. Потом добавляли аллилтриметилсилан (97,2 г, 851 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нагрели до 0°C и гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (1,5 л) и экстрагировали ДХМ (3,0 л \times 2). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 5 до 10% EtOAc в петролейном эфире), получая 134 г (63%) названного соединения в виде светло-желтого масла. РХ-МС m/z 158,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,80-5,70 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 5,10-5,07 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 2,53-2,45 (м, 1H), 2,41-2,38 (м, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,32-1,25 (м, 3H).

Стадия 36В. Этил 2-гидрокси-2-метил-3-(оксиран-2-ил)пропаноат.

К раствору этил 2-гидрокси-2-метилпент-4-эноата (46 г, 290,8 ммоль) в ДХМ (1,45 л) при 0°C добавляли *m*-CPBA (81,5 г, 378 ммоль, 80% чистоты) порциями в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч, и потом нагревали до 35°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии, получая 81 г (80%) названного соединения в виде светло-желтого масла, которое состоит из диастереомерной смеси.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,35-4,20 (м, 2H), 3,50 (с, 0,5H), 3,35 (с, 0,5H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,01-1,85 (м, 2H), 1,48 (с, 1,5H), 1,45 (с, 1,5H), 1,35-1,30 (м, 3H).

Стадия 36С. Этил 2-метил-4-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилат.

Магния бромид (12 г, 65,4 ммоль) добавляли к раствору этил 2-гидрокси-2-метил-3-(оксиран-2-ил)пропаноата (76 г, 436 ммоль) в ТГФ (957 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь потом концентрировали в вакууме. Остаток загружали в воде (100 мл) и экстрагировали ДХМ (500 мл \times 2). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (2080 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли силикагель (78,6 г, 1310 ммоль) и PCC (122 г, 567 ммоль), и смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Добавляли дополнительный PCC (18,8 г, 87,3 ммоль), и смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердые вещества промывали ДХМ (500 мл \times 2). Органический фильтрат сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 10 до 15% EtOAc в петролейном эфире), получая 24,3 г (32%) названного соединения в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,26-4,20 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 2,90-2,85 (м, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,32-1,28 (м, 3H).

Стадия 36D. Этил 4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат.

DAST (37,4 г, 232 ммоль) добавляли по каплям к чистому образцу этил 2-метил-4-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата (20,0 г, 116,2 ммоль) при 10°C . Полученную в результате смесь перемешивали при той самой температуре в течение 15 ч. Смесь потом разбавляли ДХМ (50 мл), и выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (500 мл) при 0°C . Смесь экстрагировали ДХМ (500 мл \times 2), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде желтого масла. Сирий продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки, допуская количественный выход.

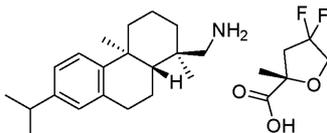
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,30-4,20 (м, 2H), 4,20-4,05 (м, 2H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 1H), 1,57 (с, 3H), 1,35-1,25 (м, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -101, -98,0.

Стадия 36Е. Бензил (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат.

К раствору этил 4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилату (36,5 г, 140 ммоль) в ТГФ (1,5 л) при 15°C добавляли 1,0 М водный раствор LiOH (214 мл, 214 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч, и потом концентрировали в вакууме. Остаток подкисляли 1,0 М водным HCl раствором, пока pH раствора не достигло 3, и потом экстрагировали ДХМ (600 мл \times 3) и ДХМ/MeOH (10/1, 600 мл \times 2).

Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ацетонитриле (500 мл) и порциями добавляли K_2CO_3 (25 г, 181 ммоль). Потом по каплям добавляли бензилбромид (25 г, 146 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл \times 3). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире), получая рацемический продукт в виде желтого масла (24,7 г, 80%). Часть рацемического продукта (5,0 г) поддавали хиральному разделению, используя условия хиральной хроматографии с нормальной фазой (Phenomenex Lux 10 мкм Целлюлоза-3 45% EtOH в гексанах, 20 мл/мин, 12 мин.). Выделение другого пика элюирования давало 2,56 г названного соединения в виде бесцветного масла. РХ-МС m/z 274,2 [M+вода].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,34 (м, 5H), 5,21 (с, 2H), 4,15-4,04 (м, 2H), 2,96-2,84 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 1H), 1,59 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -101, -98,0.



Стадия 36F. (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанаминова соль.

Абсолютная стереохимия названного соединения определялась за рентгеновской кристаллографией монокристалла (фиг. 3). Бензил (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат гидролизировали в соответствующей кислоте и кристаллизовали с ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанамином из этанола.

Стадия 36G. (S)-(4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанол.

К раствору 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразолу (препаративная стадия 1D) (394 мг, 1,77 ммоль) в ТГФ (3,23 мл) при 0°C добавляли по каплям $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,37 мл, 1,77 ммоль, 1,3 М раствор в ТГФ). Полученный в результате желтый раствор перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, и потом нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0°C , и добавляли бензил (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат (413 мг, 1,61 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и потом нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение >12 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl , и смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в ДХМ), получая 351 мг (89%) названного соединения в виде масла. РХ-МС m/z 245,3 [M+H] $^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (с, 1H), 4,20-4,05 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,34-3,23 (м, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,78 (с, 3H).

Стадия 36H. (с,R)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанамин.

К раствору (S)-(4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанолу (352 мг, 1,44 ммоль) в метанольном аммонии (1,23 г, 10,3 мл, 72,1 ммоль, 7,0 М в MeOH) добавляли титану (IV) этоксид (1,97 г, 1,81 мл, 8,65 ммоль). Полученную в результате суспензию герметизировали и перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , и добавляли NaBH_4 (224 мг, 5,91 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и потом при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. HCl (1,0 н. водный раствор) добавляли к остатку, пока смесь не подкислилась, и потом экстрагировали Et_2O . Водный слой нейтрализовали NaOH (1,0 н. водный раствор), и потом экстрагировали ДХМ ($\times 2$). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл), и добавляли HCl (4 мл, 4,0 М в MeOH). Раствор перемешивали в течение 10 мин. и потом концентрировали в вакууме, получая названное соединение в виде белого твердого вещества в виде моно- HCl соли. Продукт выделяли в виде смеси из двух диастереомеров и использовали непосредственно без дополнительной очистки.

Стадия 36I. 4-((2-(((S)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

DIEA (131 мг, 1,02 ммоль) и (с,R)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метанамин (292 мг, 1,19 ммоль) добавляли к 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамиду (препаративная стадия 1G) (330 мг, 1,08 ммоль) в EtOH (1,9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и потом концентрировали в вакууме. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (от 0 до 10% MeOH в ДХМ). Полученную в результате диастереомерную смесь разделяли с использованием хиральной SFC хроматографии (Chiral Tech OD-H, 250 мм \times 30 мм, 5 мкм, 25% этанол, который содержит

0,2% 7н. аммоний в метаноле, 80 мл/мин). Выделение первого пика элюирования давало 299 мг (55%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 505,4 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,48 (ш. с., 2 H), 9,23 (ш. с., 1H), 7,99 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,91 (ш. с., 1H), 7,49 (с, 1H), 5,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,14 (ш. с., 3H), 3,03 (ш. с., 3H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,34-2,22 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 1,49 (с, 3H).

Хиральная SFC (SFC-способ А) RT=5,26 мин, 100% е.н.

Примеры 37-38.

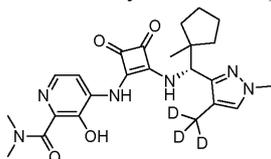
Названные соединения в табл. 3 получали способом, аналогичным получению 4-((2-(((S)-((S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (пример 36), используя соответствующий гетероарилгалогенид.

Таблица 3

Пр.	Структура	Химическое название и аналитические данные
37		4-((2-(((S)-((S)-4,4-Дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 21,5 мг (15%). РХ-МС m/z 519,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,95–7,90 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,10–3,88 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,75–2,65 (м, 1H), 2,60–2,45 (м, 2H), 2,35–2,20 (м, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,20 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -104, -98,0. RT = 3,86 мин., 100% е.н. (SFC-способ D)
38		4-((2-(((S)-((S)-4,4-Дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(2,5-диметилтиазол-4-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид. Желтое твердое вещество, 22,9 мг (9%). РХ-МС m/z 522,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,02 (кв., $J = 10,9$ Гц, 1H), 3,86 (dt, $J = 18,6, 10,3$ Гц, 1H), 3,23 (ш. с., 3H), 3,16 (ш. с., 3H), 2,85–2,70 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,26 (ddd, $J = 17,7, 14,4, 8,0$ Гц, 1H), 1,54 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -104, -98. RT = 4,14 мин., 100,0% е.н. (SFC-способ H)

Пример 39.

(R)-3-гидрокси-N,N-диметил-4-((2-(((1-метил-4-(метил- d_3)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)пиколинамид



Стадия 39А. 4,4,5,5-тетраметил-2-(метил- d_3)-1,3,2-диоксаборолан.

К высушенной и заполненной азотом колбе, оснащенной конденсатором и капельной воронкой, добавляли металлический Mg (1,26 г, 51,7 ммоль) и кристаллик йода. Дно колбы нагревали тепловой пушкой, пока фиолетовый газ не распространится на поверхность Mg. Добавляли Et_2O (5 мл). Раствор перемешивали пока йодная окраска не исчезала. Как только раствор ставал прозрачным, медленно добавляли раствор йодметану- d_3 (5,0 г, 34,49 ммоль) в Et_2O (45 мл). После того, как добавления завершилось, реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 20 мин. Образованный реагент Гриньяра добавляли по каплям к раствору 2-метокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану

(5,45 г, 5,65 мл, 34,5 ммоль) в Et₂O (20 мл) при -60°C. Реакционной смеси потом давали нагреться до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенного раствора NH₄Cl и слои разделяли. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая названное соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 39В. N-метокси-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид.

К раствору 1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты (60 г, 470 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли HN(Ме)(ОМе)·HCl (50,2 г, 515 ммоль), ТЕА (194 г, 1,92 моль) и НАТУ (267 г, 702 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч и потом концентрировали. Остаток добавляли к насыщенному водному раствору Na₂CO₃ (1 л) и экстрагировали EtOAc (2×1 л). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток чистили путем дистилляции, получая 62,1 г (77%) названного соединения в виде бесцветного масла.

PX-МС 193,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,69 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,73-1,54 (м, 6H), 1,26 (с, 3H).

Стадия 39С. (1-Метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол.

3-йод-1-метил-1H-пиразол (2,19 г, 10,5 ммоль) добавляли по каплям к iPrMgCl·LiCl (10,8 мл, 14,0 ммоль, 1,3 М ТГФ раствор) и ТГФ (14 мл), охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Смеси давали перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Потом по каплям добавляли N-метокси-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид (1,2 г, 7,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и потом гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (10-50% EtOAc/гептан), получая 992 мг (74%) названного соединения. PX-МС 172,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,46-2,33 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 6H), 1,49 (с, 3H).

Стадия 39D. (4-Йод-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол.

NIS (702 мг, 3,12 ммоль) добавляли к раствору (1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанола (400 мг, 2,08 ммоль), уксусной кислоты (4,2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-20% EtOAc/гептан), получая 595 мг (90%) названного соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,43-2,32 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 6H), 1,47 (с, 3H).

Стадия 39Е. (1-Метил-4-(метил-d₃)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол

Емкость, которая содержит (4-йод-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол (532 мг, 1,67 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(метил-d₃)-1,3,2-диоксаборолан (1,7 г, 11,7 ммоль), диоксан (8 мл) и водную K₃PO₄ (3,55 г, 16,7 ммоль, 8,36 мл, 2,0M) барботировали газообразным аргонном в течение 5 мин. P(tBu)₃ Pd-G2 (177 мг, 0,33 ммоль) добавляли и смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (50% ДХМ/гептан), получая 185 мг (53%) названного соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,14 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,43-2,32 (м, 2H), 1,78-1,61, (м, 6H), 1,49 (с, 3H).

Стадия 39F. (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол оксим.

Емкость, которая содержит NaOAc (129 мг, 1,58 ммоль), гидроксилamina гидрохлорид (219 мг, 3,15 ммоль), (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол (165 мг, 0,788 ммоль), и EtOH (3,94 мл) нагревали при 95°C в течение 2 ч и потом охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли и остаток распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором NaCl. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая 212 мг названного соединения в виде твердой вещества. PX-МС m/z 225,2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,77-1,60 (м, 4H), 1,53-1,40 (м, 2H), 1,25 (с, 3H).

Стадия 39G. (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин.

НОAc (3 мл), потом Zn (311 мг, 4,76 ммоль) добавляли в колбу, которая содержит (1-метил-4-(метил-d₃)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанол оксим (178 мг, 0,79 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали НОAc. Фильтрат концентрировали и азеотропно дистиллировали с толуолом (3 раза). Остаток разбавляли ДХМ и Et₂O, и pH регулировали до pH~14 50% водным NaOH. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали дважды ДХМ/Et₂O (2:8). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая 145 мг (87%) названного соедине-

ния. PX-МС m/z 194,2 $[M-NH_2]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,55-3,47 (м, 1H), 1,81-1,14 (м, 8H), 1,05 (с, 3H).

Стадия 39H. (R)-3-гидрокси-N,N-диметил-4-((2-(((1-метил-4-(метил- d_3)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)пиколинамид.

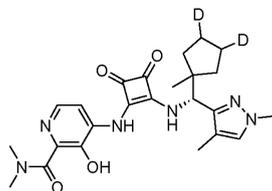
EtOH (3,0 мл), 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (препаративная стадия 1H) (842 мг, 0,7 ммоль) и DIEA (267 мг, 0,36 мл, 2,07 ммоль) добавляли в колбу, которая содержит (1-метил-4-(метил- d_3)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метанамин (145 мг, 0,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (6% MeOH/ДХМ), получая рацемический продукт. Рацемат разделяли с использованием хиральной SFC-хроматографии (Chiralcel OD, 250 мм * 30 мм, 5 мкм, 80 мл/мин, 25% MeOH которая содержит 0,2% 7н. аммония/MeOH). Выделение первого энантиомера элюирования давало 70 мг названного соединения. PX-МС m/z 470,5 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,70 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,13 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,35 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,22-3,07 (м, 6H), 1,72-1,60 (м, 6H), 1,39-1,12 (м, 2H), 1,10 (с, 3H).

Другой энантиомер элюирования выделяли, получая 70 мг соответствующего (S)-энантиомера.

Пример 40.

4-((2-(((1R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил-3,4- d_2)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид



Стадия 40A. Циклопент-3-ен-1-карбоновая кислота.

К раствору метил 1-метилциклопент-3-ен-1-карбоксилату (50 г, 396 ммоль) в ТГФ: H_2O (500 мл:125 мл) при 25°C добавляли LiOH (19 г, 793 ммоль). Через 15 ч реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Водный слой потом подкисляли до pH=3 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая 40 г (90%) названного соединения в виде желтого масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,68 (с, 2H), 3,29-3,03 (м, 1H), 2,82-2,53 (м, 4H).

Стадия 40B. 1-метилциклопент-3-ен-1-карбоновая кислота.

К раствору LDA (2M в ТГФ/гептан/этил бензол, 446 мл) в ТГФ (800 мл) добавляли по каплям раствор циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты (40 г, 357 ммоль) в ТГФ (200 мл), поддерживая температуру -30°C. Смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 15 ч. Смесь потом охлаждали до -30°C, и добавляли йодметан (50,6 г, 22,2 мл, 357 ммоль). Через 2 ч при 25°C, смесь гасили 3M HCl и экстрагировали EtOAc (3×1л). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (EtOAc), получая 45 г (100%) названного соединения в виде масла.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,64 (с, 2H), 2,98 (д, $J=14,7$ Гц, 2H), 2,28 (д, $J=14,7$ Гц, 2H), 1,36 (с, 3H).

Стадия 40C. N-метокси-N,1-диметилциклопент-3-ен-1-карбоксамид.

К раствору 1-метилциклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты (45 г, 357 ммоль) в ДХМ (1 л) при 0°C добавляли $HN(Me)(OMe) \cdot HCl$ (38,3 г, 392 ммоль), TEA (148 г, 1,46 моль) и NATU (203 г, 535 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли EtOAc (1 л) и промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 . Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (1 л). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (PE:EtOAc, 20:1 до 5:1), получая 23,4 г (39 %) названное соединение в виде светло-желтого масла. PX-МС m/z 170,3 $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,59 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,88 (д, $J=15,1$ Гц, 2H), 2,23 (д, $J=15,1$ Гц, 2H), 1,27 (с, 3H).

Стадия 40D. (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метанон.

В круглодонную колбу объемом 125 мл с магнитным стержнем, и оснащенную перегородкой, трижды продували азотом, после чего добавляли ТГФ (7,0 мл) с последующим добавлением 3-йод-1,4-диметил-1H-пиразолу (препаративная стадия 1D) (917 мг, 4,13 ммоль). К данному раствору по каплям добавляли 1,3 M раствор $iPrMgCl \cdot LiCl$ в ТГФ (5,45 мл), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. По каплям добавляли N-метокси-N,1-диметилциклопент-3-ен-1-карбоксамид (600 мг,

3,55 ммоль) в ТГФ (5 мл). После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (EtOAc в гептане, 0-100%), получая 500 мг (69%) названного соединения в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,14 (с, 1H), 5,70-5,64 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 2H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Стадия 40E. N-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метил)формамид.

Формамид (10,5 мл) и муравьиную кислоту (6 мл) добавляли в колбу, которая содержит (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метанол (1,1 г, 5,4 ммоль). Смесь нагревали при 135°C в течение 20 ч и потом охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (60 мл), и смесь экстрагировали МТВЕ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая названное соединение, которое использовали на следующей стадии без очистки. РХ-МС $m/z=234,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 40F. (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метанамин.

Водный 1н. HCl (24 мл) добавляли в колбу, которая содержит N-((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метил)формамид (1,26 г, 5,4 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч и потом охлаждали до комнатной температуры. pH раствора регулировали до pH ~11 твердим NaOH . Смесь экстрагировали МТВЕ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая 1,1 г (100%) названного соединения. РХ-МС m/z 189,1 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (с, 1H), 5,66-5,58 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,67-2,51 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 4H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,10 (с, 3H).

Стадия 40G. 4-((2-(((R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

Смесь с 4-((2-этокси-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (препаративная стадия 1H) (300 мг, 0,983 ммоль), (1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метанамина (242 мг, 1,18 ммоль), этанола (9,83 мл) и диизопропилэтиламин (2,65 мл, 14,7 ммоль) перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-20% MeOH в ДХМ), получая 450 мг рацемического продукта. Энантиомеры разделяли с использованием хиральной SFC (Chiral Tech OD-H, 250 мм×21,2 мм, 5 мкм, 22,5% метанола, который содержит 0,2% 7н. аммония/ MeOH , 80 мл/мин). Выделение первого энантиомера элюирования давало 80 мг названного соединения. РХ-МС m/z 465,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,84 (ш. с., 1H), 8,27 (ш. с., 1H), 8,02 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,97 (ш. с., 1H), 7,22 (ш. с., 1H), 7,11 (ш. с., 1H), 5,63 (ш. с., 2H), 5,50 (ш. с., 1H), 3,81 (с, 3H), 3,61 (ш. с., 3H), 3,19 (ш. с., 3H), 2,78-2,64 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 5H), 1,21 (с, 3H). Другой энантиомер элюирования выделяли получая 100 мг соответствующего (S)-энантиомера.

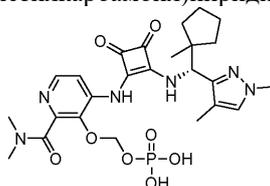
Стадия 40H. 4-((2-(((1R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил-3,4- d_2)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид.

В реактор Парра с магнитным стержнем добавляли 4-((2-(((R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопент-3-ен-1-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (20 мг, 0,043 ммоль), 10% Pd/C (6,05 мг) и MeOH (10 мл). Реактор дегазировали азотом и потом загружали газообразный D_2 до 10 фунт/кв. дюйм. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и потом фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток чистили с использованием силикагелевой колоночной хроматографии (0-20% MeOH /ДХМ), получая 16 мг (80%) названного соединения в виде желтого твердого вещества. РХ-МС m/z 469,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,75 (ш. с., 1H), 9,96 (ш. с., 1H), 9,17 (ш. с., 1H), 8,05-7,89 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 5,35 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,20 (ш. с., 3H), 3,07 (ш. с., 3H), 2,00 (с, 3H), 1,72-1,55 (м, 4H), 1,37-1,31 (м, 1H), 1,25-1,19 (м, 1H), 1,10 (с, 3H).

Пример 41.

(R)-((4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)окси)метил дигидрофосфат



Стадия 41A. (R)-ди-трет-бутил(((4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-(диметилкарбамоил)пиридин-

3-ил)окси)метил)фосфат.

K_2CO_3 (89 мг, 0,643 ммоль), ТВАІ (119 мг, 0,322 ммоль) и ди-трет-бутил(хлорметил)фосфат (0,65 мл, 0,75 ммоль) добавляли к раствору комнатной температуры (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (пример 1) (250 мг, 0,536 ммоль)) в ДМФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, и потом добавляли толуол:Н₂O (4 мл:2 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, Н₃РO₄ (1 М раствор) и 10% Na₂CO₃. Органический слой концентрировали. Остаток загружали в толуол:МТВЕ (1 мл:20 мл), и ставили в холодильник. Твердый осадок собирали, и фильтрат концентрировали. Гептан добавляли к фильтрату для того, чтобы эффективно осадить твердое вещество, которое отфильтровывали, собирали и сушили в вакууме, получая 140 мг (38%) названного соединения. РХ-МС 689,3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,08 (с, 1H), 8,43-8,08 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 5,39 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,82-1,53 (м, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,43 (с, 9H), 1,41-1,18 (м, 2H), 1,09 (с, 3H).

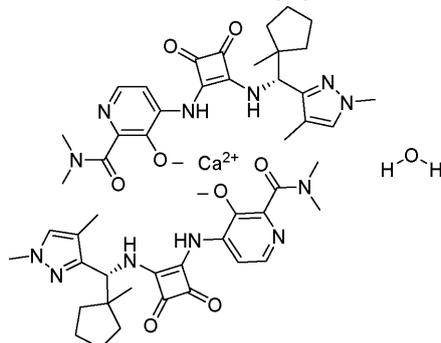
Стадия 41В. (R)-((4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)окси)метил дигидрофосфат.

К раствору (R)-ди-трет-бутил(((4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)окси)метил)фосфату (80 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4н. НСІ в диоксане (3 мл). После перемешивания в течение 45 ч, растворитель удаляли, получая 73 мг (100%) названного соединения в виде НСІ-соли. РХ-МС 577,5 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,86 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,75-5,63 (м, 1H), 5,52-5,40 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,84-1,74 (м, 6H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,50-1,41 (м, 1H), 1,22 (с, 3H).

Пример 42.

(R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрат



Способ А. Кальция гидроксид (7,94 мг, 0,107 ммоль) добавляли в 7 мл емкости с магнитным стержнем, которая содержит (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (пример 1) (100 мг, 0,214 ммоль) и MeOH (0,75 мл). Смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч, и потом охлаждали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 72 ч. Полученную в результате суспензию фильтровали, получая названное соединение в виде желтых кристаллов, который имеет картину порошковой рентгеновской дифракции (PXRD), которая согласовывается с той, которая показана на фиг. 12. Когда желательная картина PXRD не была полученная, полученную в результате соль загружали в MeOH (1 г материала/10 мл MeOH) и суспендировали пока картина PXRD не согласовывалась с той, которая была показана на фиг. 12.

Способ В. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид (пример 1) (6,0 г, 12,86 ммоль), MeOH (45 мл), и воду (3,6 мл), после чего кальция гидроксид (476 мг, 6,43 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу с магнитным стержнем. Суспензию перемешивали при 45°C в течение 4 ч и потом при комнатной температуре в течение 4 дней. Суспензию фильтровали. Твердые вещества потом добавляли в 125 мл круглодонную колбу с магнитным стержнем и суспендировали в MeOH (50 мл). Смесь герметизировали с ~1 мг названного соединения, которая имеет картину PXRD, которая согласовывается с той, которая показана на фиг. 12. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и потом фильтровали, получая 4,21 г названного соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которая, как было определено, имеет картину PXRD на фиг. 12. РХ-МС m/z 467,5 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19 (br. d., J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 5,37 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,72-1,59 (м, 6H), 1,22-1,20 (м, 1H), 1,19-1,18 (м, 1H), 1,09 (с, 3H).

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Кристалл, приемлемый для рентгеновского анализа, получали путем перекристаллизации из этанола.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структуру определяли прямыми способами, используя набор SHELX программного обеспечения в пространственной группе P4(3) тетрагональной системы. Структуру потом оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположены на азоте и кислороде, рассчитывали с карты разностей Фурье и уточняли по ограниченным расстояниям. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали насакивать на них атомы носители. Окончательное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hoofit 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek 2010). Предполагая, что представленный образец является энантиочистым. Результаты показывают, что абсолютная структура была корректно установлена. Окончательный R-индекс составлял 4,3%. Остаточная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 1 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата. Данные кристаллической структуры являются приведенными в табл. 4.

Таблица 4

Данные кристалла и уточнение структуры.

Эмпирическая формула	C ₂₄ H ₃₂ N ₆ O ₅
Масса по формуле	484,55
Температура	296(2) К
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Тетрагональная
Пространственная группа	P43
Параметры элементарной ячейки	a = 10,6580(2) Å α = 90°. b = 10,6580(2) Å β = 90°. c = 22,9487(6) Å γ = 90°.
Объем	2606,81(12) Å ³
Z	4
Плотность (рассчитанная)	1,235 Мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,727 мм ⁻¹
F(000)	1032
Размер кристалла	0,140 × 0,080 × 0,040 мм ³
Тета диапазон для сбора данных	от 5,871 до 70,212°.
Диапазоны индекса	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -28 ≤ l ≤ 25
Собранные отражения	72157
Независимые отражения	4856 [R(int) = 0,0500]
Заполненность до тета = 67,679°	99,3 %
Корректировка поглощения	Эмпирическая
Способ уточнение	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F ²
Данные / ограничения / параметры	4856 / 6 / 336
Критерий согласованности на F ²	1,200
Конечные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0426, wR2 = 0,1240
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0445, wR2 = 0,1259
Коэффициент экстинкции	n/a
Наибольший диф. пик и яма	0,254 и -0,280 е.Å ⁻³

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-

диметилпиколинамида моногидрата.

Кристалл, приемлемый для рентгеновского анализа, выращивали из смеси с гептаном, этилацетатом, ацетоном и ДХМ путем медленного испарения в течение 48 ч.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структуру определяли прямыми способами, используя набор SHELX программного обеспечения тетрагональной системы в пространственной группе P43. Структуру потом оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Воду было найдено с карты разностей при уточнение, смоделированного с 0,33 занятостью. Атомы водорода, связанные с водой не были включены в уточнение. Атомы водорода, расположены на азоте и кислороде, рассчитывали с карты разностей Фурье и уточняли по ограниченным расстояниям. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали наскакивать на них атомы носители. Окончательное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hoof 2008), осуществляли, используя PLATON (Spek 2010). Предполагая, что представленный образец является энантиочистым, результаты показывают, что абсолютная структура была корректно установлена. Окончательный R-индекс составлял 6,4%. Окончательная разность Фурье не обнаружила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 2 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)-амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата. Данные кристаллической структуры являются приведенными в таблице 5.

Таблица 5

Данные кристалла и уточнение структуры.

Эмпирическая формула	C ₂₃ H _{26,67} Cl N ₆ O
Масса по формуле	438,62
Температура	296(2) K
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Тетрагональная
Пространственная группа	P43
Параметры элементарной ячейки	a = 10,5851(2) Å α = 90°. b = 10,5851(2) Å β = 90°. c = 22,9584(5) Å γ = 90°.
Объем	2572,36(11) Å ³
Z	4
Плотность (рассчитанная)	1,133 мг/м ³
Коэффициент поглощения	1,503 мм ⁻¹
F(000)	927
Размер кристалла	0,140 × 0,040 × 0,020 мм ³
Тета диапазон для сбора данных	от 4,600 до 65,219°.
Диазоны индекса	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 10, -24 ≤ l ≤ 27
Собранные отражения	20312
Независимые отражения	4250 [R(int) = 0,0845]
Заполненность до тета = 65,219°	99,2 %
Корректировка поглощения	отсутствует
Способ уточнение	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F ²
Данные / ограничения / параметры	4250 / 214 / 329
Критерий согласованности на F ²	1,045
Конечные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0637, wR2 = 0,1550
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0872, wR2 = 0,1686
Коэффициент экстинкции	n/a
Наибольший диф. пик и яма	0,238 и -0,261 е.Å ⁻³

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанаминовой соли (пример 36F).

Кристалл, приемлемый для рентгеновского анализа, получали путем перекристаллизации из этанола.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker D8 Venture при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структуру определяли прямыми способами, используя набор SHELX программного обеспечения в пространственной группе P21 моноклинной системы. Структуру потом оптимизировали, применяя способ наименьших квадратов в повноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположены на азоте, были найдены с карты разностей Фурье и уточнены с ограниченными расстояниями. Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали насканировать на них атомы носители. Окончательное уточнение включало изотропные параметры замещения для всех атомов водорода.

Стереохимия определялась на основе известных хиральных конфигураций от центров C4(-R), C7(-R), и C8(-S) основы. Окончательный R-индекс составлял 7,6%. Окончательная разность Фурье не выявила ни отсутствия, ни смещения электронной плотности.

Фиг. 3 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллической (S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанаминной соли. Данные кристаллической структуры являются приведенными в табл. 6.

Таблица 6

Данные кристалла и уточнение структуры.	
Эмпирическая формула	C52 H78 F4 N2 O6
Масса по формуле	903,16
Температура	296(2) К
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Моноклинная
В пространственной группе	P21
Параметры элементарной ячейки	a = 10,8650(6) Å α = 90°.
	b = 6,0384(4) Å β = 91,899(5)°.
	c = 37,758(3) Å γ = 90°.
Объем	2475,8(3) Å ³
Z	2
Плотность (рассчитанная)	1,211 мг/м ³
Коэффициент поглощения	0,718 мм ⁻¹
F(000)	976
Размер кристалла	0,280 × 0,060 × 0,020 мм ³
Тета диапазон для сбора данных	от 3,513 до 70,682°.
Дианазоны индекса	-11 ≤ h ≤ 13, -6 ≤ k ≤ 6, -46 ≤ l ≤ 39
Собранные отражения	22232
Независимые отражения	7301 [R(int) = 0,0683]
Заполненность до тета = 67,679°	88,6 %
Корректировка поглощения	Эмпирическая
Способ уточнение	Наименьших квадратов в повноматричному приближении F ²
Данные / ограничения / параметры 7301 / 7 / 607	
Критерий согласованности на F ²	1,038
Конечные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0762, wR2 = 0,1915
R-индексы (все данные)	R1 = 0,1089, wR2 = 0,2102
Абсолютные структурные параметры	0,04(15)
Коэффициент экстинкции	0,0032(8)
Наибольший диф. пик и яма	0,253 и -0,209 е.Å ⁻³

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-(((1,4-диметил-1Н-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ осуществляли, используя дифрактометр Bruker AXS D8 Advance, оборудован Си источником излучения. Дифракционное излучение было обнаружено детектором LYNXEYE_EX с моторизованными щелями. Оба первичный и вторичный детекторы были оборудованы щелями Соллера 2,5. Напряжение и сила струму рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-тета гониометре в заблокированном сканировании пари на длину волны Си К-альфа от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета, используя размер шага 0,01 граду-

сов, с использованием скорости скану 1,0 секунд на стадию. Образцы получали, помещая их в кремниевый низкофоновый держатель образцов (часть номера Bruker: C79298A3244B261). Данные собирали и анализировали, применяя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus, и анализ осуществляли, применяя программное обеспечение EVA Diffraction Plus (v4.2.1.10). В общем пороговое значение 1 значение ширины 0,3 использовались для предварительного назначения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки проводились вручную; результат автоматического назначения проверялся визуально, и положение пиков регулировали по максимуму пика. В общем были выбраны пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Пики, которые не были решены или были согласованы с шумом, не были отобранными. Типичная ошибка, связанная с положением пика кристаллического материала с PXRD, указана в USP, находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-Тета (USP-941).

Фиг. 4 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата и табл. 7 приводит дифракционные пики с точки зрения значений 2-тета.

Таблица 7

Угол 2-тета (градусы)	Относительная эффективность (%)
8,3	7,8
8,4	9,4
9,3	6,8
11,4	19,9
12,4	31,2
15,5	23,3
16,7	12,9
17,1	6,5
17,6	25,4
18,4	46,7
18,7	82,4
19,1	78,3
19,5	5,2
20,2	100,0
21,1	7,3
22,0	10,2
22,8	6,5

23,7	16,9
24,0	7,4
24,3	32,4
24,9	13,2
26,4	21,9
26,8	20,2
27,0	17,4
27,6	7,5
28,5	9,4
28,8	7,7
29,0	3,2
29,7	13,2
30,0	10,5
30,3	10,8
30,5	26,8
30,8	6,0
31,3	4,8
32,5	10,5
33,0	5,0
33,2	3,9
33,7	4,7
34,2	5,6
34,5	6,0
34,8	7,5
34,9	8,4
35,6	13,1
36,2	8,7
36,6	7,0
37,2	3,5
38,0	11,9
38,3	7,0
38,6	9,9

Дифференционный сканирующий калориметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Дифференциальные сканирующие калориметрические (ДСК) измерения проводили при помощи ДСК оборудования Discovery (TA Instruments), оснащенного охлаждающим аксессуаром для охлаждения. Все эксперименты проводились в стандартных/Tzero алюминиевых тиглях. Константу ячейки определяли с использованием индия и калибрования температуры проводили с использованием индия и олова как стандартов. Все измерения проводили при непрерывном продувании сухим азотом (50 мл/мин). Приблизительно 1-5 мг твердого образца взвешивали в алюминиевом тигле Tzero, негерметически закрывали и нагревали от 25°C до, по меньшей мере, 250°C со скоростью нагревания 10°C/мин. Экспериментальные данные анализировали с использованием коммерчески доступного программного обеспечения (программное обеспечение TA Universal Analysis 2000/Trios software, TA Instruments).

Фиг. 5 представляет собой полученный дифференционный сканирующий калориметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Термогравиметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата Термогравиметрический анализ проводили с использованием термогравиметрического анализатора Discovery TGA (TA instruments). Образцы приблизительно 10 мг взвешивали в алюминиевом тигле и нагревали от температуры окружающей среды до, по меньшей мере, 250°C со скоростью нагревания 10°C/минута в атмосфере без азота purge (10 мл/мин, как для камеры для образцов, так и для весов).

Фиг. 6 представляет собой полученный термогравиметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ проводили, как описывается выше. Фиг. 7 представляет собой полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата, и табл. 8 приводит дифракционные пики с точки зрения значений 2-тета.

Таблица 8

Угол 2-тета (градусы)	Относительная эффективность (%)
8,4	71,2
9,3	24,1
11,5	52,0
12,5	36,7
15,5	7,9
16,8	11,1
17,6	13,6
18,5	39,8
18,8	100,0
19,2	65,3
20,4	68,8
21,1	5,3
22,2	7,4
23,9	9,7
24,2	6,8
24,5	16,8
25,1	16,0
26,6	13,5
26,7	17,8
27,0	14,0
27,9	4,9
29,8	3,3
30,6	3,2
30,8	12,4
31,0	3,0
32,8	7,7
35,1	3,1
36,0	3,1
36,4	3,3

Дифференционный сканирующий калориметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Измерения ДСК производили, как описывается выше.

Фиг. 8 представляет собой полученный дифференционный сканирующий калориметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Термогравиметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата Термогравиметрический анализ производили, как описывается выше. Фиг. 9 представляет собой полученный термогравиметрический анализ кристаллического (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрата.

Рентгеновский анализ монокристалла кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата

Твердый кальция гидроксид (0,978 мг, 0,0132 ммоль, 0,50 экв.) добавляли в емкость ВЕРХ с магнитным стержнем. Раствор (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида (пример 1) (0,504 мл, 0,0265 ммоль, 1,00 экв., 25,4 мг/мл) в метаноле добавляли пипеткой в емкость. Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. В течение данного времени, образовывалось желтое твердое вещество. Перемешивание прекращали и смесь медленно охлаждали до 21°C со скоростью -0,1°C/мин. Желтое твердое вещество (порошок) все еще присутствовало после охлаждения до 21°C. Твердому веществу давали осесть с маточного раствора в течение нескольких недель при комнатной температуре, пока не образовались приемлемые кристаллы.

Сбор данных производили на дифрактометре Bruker APEX при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега- и фи-сканов. Структуру определяли прямыми способами, используя набор SHELX программного обеспечения в пространственной группе P21212. Структуру потом оптимизировали, используя способ наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все неводородные атомы находили и оптимизировали, используя анизотропные параметры замещения. Атомы водорода, расположены на азоте и кислороде рассчитывали с карты отличий Фурье и уточняли по ограниченными расстояниями.

Оставшиеся атомы водорода располагали в рассчитанные положения и давали насаживать на них атомы носители. Конечное уточнение включало параметры изотропного перемещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры, применяя возможные способы (Hoofit 2008), производили, используя PLATON (Spek 2010). Предполагая, что предоставленный образец является энантичистым, результаты показывают, что абсолютная структура была корректно установлена. Окончательный R-индекс составлял 6,92%. Окончательное отличие Фурье не обнаружило ни отсутствия, ни сдвига электронной плотности.

Фиг. 10 представляет собой полученную рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата. Фиг. 11 представляет собой рентгеновскую структуру (графическое изображение ORTEP) соответствующей элементарной ячейки. Данные кристаллической структуры являются приведенными в табл. 9.

Таблица 9

Данные кристалла и уточнение структуры.

Эмпирическая формула	C ₄₈ H ₆₂ Ca N ₁₂ O ₁₀
Масса по формуле	1007,17
Температура	296(2) K
Длина волны	1,54178 Å
Кристаллическая система	Орторомбическая
В пространственной группе	P21212
Параметры элементарной ячейки	a = 13,2412(15) Å α = 90°. b = 22,094(3) Å β = 90°. c = 8,7809(9) Å γ = 90°.
Объем	2568,8(5) Å ³
Z	2
Плотность (рассчитанная)	1,302 мг/м ³
Коэффициент поглощения	1,617 мм ⁻¹
F(000)	1068
Размер кристалла	0,205 × 0,127 × 0,046 мм ³
Тета диапазон для сбора данных	3,892 до 51,384°.
Диапазоны индекса	-9 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 22, -8 ≤ l ≤ 8
Собранные отражения	10761
Независимые отражения	2654 [R(int) = 0,0553]
Заполненность до тета = 51,384°	95,3 %
Корректировка поглощения	мульти-скан
Max. и min. коэффициент пропускания	0,7533 и 0,5516
Способ уточнения	Наименьших квадратов в полноматричном приближении F2
Данные / ограничения / параметры	2654 / 299 / 338
Критерий согласованности на F2	1,218
Конечные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0697, wR2 = 0,1588
R-индексы (все данные)	R1 = 0,0828, wR2 = 0,1644
Абсолютные структурные параметры	0,183(12)
Наибольший диф. пик и яма	0,330 и -0,254 е.Å ⁻³

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата.

Порошковый рентгеновский дифракционный анализ производили, используя дифрактометр Bruker AXS D4 Endeavor, оборудованный Cu источником излучения. Щель расхождения была установлена на 0,6 мм, тогда как вторичная оптика использовала смещенные щели. Дифрагированное излучение детектировали, используя PSD-Lynx Eye детектор. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 40 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали в тета-2 тета гониометре на Cu (k-альфа среднем значении) от 3,0 до 40,0 градусов 2-тета, используя размер шага 0,01 градусов и время шага 1,0 секунда. Экран против рассеивания был установленный на фиксированное расстояние 1,5 мм. Образцы получали, помещая их в кремниевый низкофоновый держатель образцов, и вращали во время сбора. Данные собирали, применяя программное обеспечение Bruker DIFFRAC Plus Commander (версия 2.6.1) и анализ производили, применяя программное обеспечение EVA дифракция плюс (версия 3.1). Файл дан-

ных PXRD не обрабатывали перед поиском пиков. Применяя алгоритм поиска пиков в программном обеспечении EVA, пики, выбранные с пороговым значением 1, использовались для предварительного назначения пиков. Для обеспечения достоверности корректировки проводились вручную. Результат автоматического назначения проверялся визуально, и положение пиков регулировали по максимуму пика. В целом были выбраны пики с относительной интенсивностью $\geq 3\%$. Пики, которые не были решены или были согласованные с шумом, не были отобранными. Типичная ошибка, связанная с положением пика кристаллического материала с PXRD, указана в USP, находится в пределах $\pm 0,2^\circ$ 2-Тета (USP-941).

Фиг. 12 представляет собой Полученную порошковую рентгеновскую дифракционную картину кристаллического (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пирозол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида, 0,5 кальциевой соли, моногидрата и табл. 10 приводит дифракционные пики с точки зрения значений 2-тета.

Таблица 10

Угол 2-тета (градусы)	Относительная эффективность (%)
7,7	43,0
7,8	100,0
10,3	35,3
10,7	22,2
11,9	18,6
12,6	8,6
13,2	11,0
13,6	26,0
14,4	11,8
15,5	24,2
16,6	25,3
17,0	52,5
18,4	15,1
20,0	11,2
20,5	25,7
20,8	43,1
21,0	47,9
21,5	3,8
22,3	43,4
22,6	9,3
23,3	15,9
24,0	61,2
24,5	10,2
24,9	21,7
25,6	34,4
26,1	24,6
27,0	10,4
27,6	13,3
28,4	15,5
28,9	13,5
29,3	14,6
29,6	6,5
30,2	8,1
31,3	22,6
31,4	22,2
32,2	5,5
32,9	12,0
34,3	14,3
35,0	13,8
35,5	5,6
35,9	3,6
36,3	7,2
37,6	5,1
38,9	2,7
39,6	5,7

Биологические данные.

Анализ Т-клеточного хемотаксиса CCR₆⁺.

Человеческие CD4⁺CCR₆⁺CXCR₃-Т-клетки были выделены из лейкопака у здоровых доноров с использованием набора для обогащения клеток человека Th17 EasySep™. (StemCell Technologies, 18162). Для получения большого количества клеток, CCR₆⁺ Т-клетки активировали при помощи человеческого Т-активатора Dynabeads (каталог No. 11132D, Gibco) с плотностью 1×10^6 клеток/мл в среде для роста (RPMI1640 среда с 10% сыворотки, 4 нг/мл IL-2) с соотношением 1:1,5 клеток до бусин. На день 4 после активации, Dynabeads удаляли с культуры. Активированные Т-клетки поддерживали в концентрации $1-2 \times 10^6$ клеток/мл в течение 15 дней, подавая свежие среды для роста, когда это было необходимо.

Анализ Т-клеточного хемотаксиса CCR₆⁺ производили на 12-15 день после активации Т-клеток с использованием 96-ячеечной одноразовой системы хемотаксиса ChemoTx® (Neuroprobe 101-5) в соответствии с протоколом производителя. После одного промывания буфером для анализа (1X HBSS, кото-

рая содержит 20мМ HEPES и 0,25%BSA), клетки инкубировали с исследуемыми соединениями в течение 30 мин. при комнатной температуре перед началом хемотаксиса. Для определения IC₅₀, сверху и внизу камеры для хемотаксиса содержали одинаковую концентрацию соединения. ДМСО поддерживали постоянным на уровне 0,1% (об./об.) во всех ячейках. Конечная концентрация CCL20 (Peprotech 300-29A) внизу камеры равна 0,5 нМ. Полностью собранный планшет для хемотаксиса помещали в инкубатор для культуры клеток при 37°C, 5% CO₂ в течение 1 ч. После инкубирования верхний фильтр удаляли, с последующим быстрым замораживанием нижней камеры при -80°C в течение 1 ч. Мигрированные клетки в нижней части камеры красили красителем CyQUANT (Life Technologies, C7026) для определения количества клеток.

Значение IC₅₀ для соединений по настоящему изобретению (табл. 11) определялось при помощи нелинейного регрессивного анализа кривых реакции на дозу.

Таблица 11

Пример	IC ₅₀ (нМ)	Пример	IC ₅₀ (нМ)
1	5,8	21	102
2	186	22	7,4
3	2,3	23	16,5
4	6,3	24	3,1
5	922	25	1,2
6	11,6	26	3,3
7	29,8	27	13,2
8	3,0	28	36,7
9	59,7	29	12,0
10	8,7	30	96,1
11	1,9	31	45,4
12	1,7	32	2,7
13	5,4	33	4,4
14	12,5	34	24,0
15	10,6	35	30,0
16	41,7	36	32,3
17	5,9	37	5,2
18	3,3	38	12,6
19	70,6	39	6,5
20	271	40	ND*

* Данные отсутствуют.

Анализ хемотаксиса нейтрофилов человека.

Нейтрофилы человека очищали от свежeweделенной цельной крови человека при помощи иммуномагнитного отрицательного отбора с использованием набора для прямого выделения нейтрофилов EasySep™ (StemCell Technologies, № 19666) в соответствии с инструкцией производителя.

Анализ хемотаксиса нейтрофилов человека проводили с использованием 96-ячеечной системы введение клеток Corning FluoroBlok (Corning № 351164). Очищенные нейтрофилы повторно суспендировали в буфере для хемотаксиса (1X HBSS, который содержит 25 мМ HEPES, pH 7,4 и 0,25% BSA) до рабочей концентрации 2×10⁶ клеток/мл и инкубировали в течение 30 мин. при 37°C с кальцеином-AM для окрашивания клеток. Через 30 мин меченые нейтрофилы дважды промывали буфером для хемотаксиса, повторно суспендировали, как и раньше, и сразу использовали. Для анализа исследуемые соединения исследовали в формате доза-ответ для определения IC₅₀. Помеченные нейтрофилы (50 мкл) предварительно инкубировали с разбавленным исследуемым соединением (50 мкл) в течение 30 мин. в 96-ячеечной планшете (Greiner). Далее, 100 мкл разбавленного соединения смешивали со 100 мкл GROα (Peprotech #300-11, 2 нМ) в нижней части камеры для хемотаксиса. Потом верхнюю часть (вставку) системы для хемотаксиса, которая содержит пористую мембрану FluoroBlok, потом собирали вместе. 50 мкл предварительно инкубированных нейтрофилов добавляли к вставке FluoroBlok (верхняя часть), и хемотаксис измеряли по способности нейтрофилов мигрировать через мембрану к конкретному лиганду CXCR2, GROα. Многометочный считыватель Envision (Perkin Elmer) и/или флуоресцентный снимок Turbopoint (GE) использовали для оценки изменений флуоресцентного сигнала (кальцеин-AM флуорофор) при 485/535 нм, который генерируется мечеными нейтрофилами, которые прошли сквозь пористую мембрану.

Значение IC₅₀ для соединений по настоящему изобретению (табл. 12) определялись при помощи нелинейного регрессивного анализа кривых реакции на дозу. Навариксин ((R)-2-гидрокси-N,N-диметил-3-((2-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)бензамид) использовался как контрольная ссылка в анализе (IC₅₀=16,8, n=52).

Таблица 12

Пример	IC ₅₀ (нМ)	Пример	IC ₅₀ (нМ)
1	524	21	293
2	7,310	22	141
3	1,530	23	248
4	886	24	1,010
5	ND*	25	355
6	586	26	142
7	2,160	27	52,6
8	103	28	2,190
9	2,750	29	4,410
10	175	30	4,030
11	210	31	2,750
12	107	32	332
13	328	33	69,9
14	272	34	2,510
15	735	35	255
16	4,350	36	7,130
17	3,160	37	3,630
18	1,010	38	3,460
19	197	39	502
20	167	40	ND*

* Данные отсутствуют.

Модель *in vivo* на мышах IL-23-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи. Эффективность антагониста CCR₆ по настоящему изобретению оценивают в модели *in vivo* на мышах псориазоподобного воспаления кожи. Рекомбинантный мышинный IL-23 вводят при помощи внутрикожных инъекций в левые уши самкам мышей C57BL/6 в возрасте 8-10 недель. Это приводит к усилению псориазоподобных симптомов заболевания, включая утолщение и эритему в коже левых ушей. Мышей, которым давали IL-23, обрабатывают с дня 0 до дня 11 или ежедневно (QD) пероральными дозами антагониста CCR₆ или дозами дважды на день (BID) антагониста CCR₆. Кроме того, группу мышей обрабатывают анти-IL-17 Ab как позитивный контроль эффективности. Иллюстративные группы дозирования для исследования состоят из следующих:

группа, которая получала перорально дважды на день (BID) носитель, позитивная контрольная группа,

группа, которая получала внутрибрюшную инъекцию дважды в неделю анти-IL-17 Ab (5 мг/кг), позитивная контрольная группа,

группа, которая получала перорально соединение А в количестве 3-100 мг/кг или один раз на день (QD) или дважды на день (BID),

необработанная, наивная контрольная группа.

В каждую группу лечения включают десять мышей, за исключением наивной контрольной группы, которая содержит пять мышей. День исследования 0 является назначенным первым днем лечения, и измерения толщины ушей производится ежедневно при помощи инженерного микрометра (Mitutoyo, Aurora, IL, USA). Измерения отечности ушей для каждой мыши сравнивали с исходным уровнем и выражали в микронах.

Соединения по настоящему изобретению селективно ингибируют Т-клеточный хемотаксис по сравнению с нейтрофильным хемотаксисом (смотрите табл. 13). Данная селективность делает соединения по настоящему изобретению жизнеспособными терапевтическими средствами для лечения воспалительных, иммунных, аутоиммунных, нейродегенеративных и невровоспалительных заболеваний, состояний или расстройств у людей с пониженным риском нейтропении.

Таблица 13

Пример	Т-клеточный Хемотаксис Селективность	Пример	Т-клеточный Хемотаксис Селективность
1	90	21	3
2	39	22	19
3	665	23	15

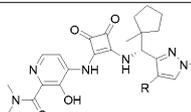
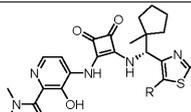
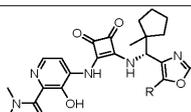
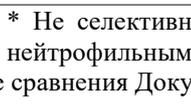
4	140	24	325
5	ND*	25	296
6	51	26	43
7	72	27	4
8	34	28	60
9	46	29	367
10	20	30	42
11	110	31	60
12	63	32	123
13	60	33	16
14	22	34	104
15	69	35	8
16	104	36	220
17	535	37	698
18	306	38	274
19	3	39	77
20	NS**	40	ND*

* Данные отсутствуют.

** Не селективный относительно Т-клеточного хемотаксиса по сравнению с нейтрофильным хемотаксисом.

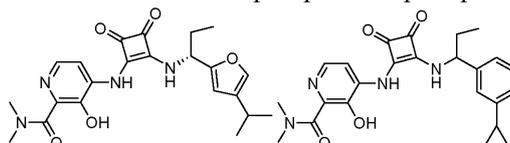
Заявитель неожиданно обнаружил, что ингибирование Т-клеточного хемотаксиса по сравнению с ингибированием нейтрофильного хемотаксиса усиливается за счет замещения водорода метильной группой альфа в точке присоединения гетероарильного кольца "А" (смотрите табл. 14).

Таблица 14

Соединение по настоящему изобретению	R = H, IC ₅₀ (нМ)			R = CH ₃ , IC ₅₀ (нМ)		
	CCR6 Т-клетка, CCL20	CXCR2 Нейтрофил, GRO α	Т-клетка Хемотаксис	CCR6 Т-клетка, CCL20	CXCR2 Нейтрофил, GRO α	Т-клетка Хемотаксис
	Хемотаксис	Хемотаксис	Селективность	Хемотаксис	Хемотаксис	Селективность
	19,2	42,1	2,2	5,8	524	90,3
	32,1	346	10,8	2,7	332	123
	64,5	12,2	NS*	24,0	2510	104

* Не селективный относительно Т-клеточного хемотаксиса по сравнению с нейтрофильным хемотаксисом.

Данные сравнения Документ WO 2010/131145 раскрывает примеры 112 и 120.



Пример 112

Пример 120

Заявитель предоставляет сравнительные данные хемотаксиса в табл. 15 для соединений WO 2010/131145. Данные, представленные в табл. 15, демонстрируют, что примеры 112 и 120 эффективнее ингибируют миграцию нейтрофилов, нежели соединения по настоящему изобретению и менее мощные при ингибировании миграции Т-клеток, нежели соединения по настоящему изобретению. Соединения за WO 2010/131145 являются функционально селективными относительно CXCR2 по сравнению с CCR₆ в противовес соединениям по настоящему изобретению. Эти данные свидетельствуют о том, что соединения

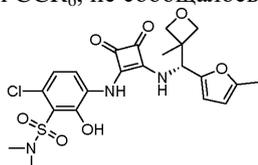
WO 2010/131145 является менее привлекательными как средства для лечения заболеваний, состояний или расстройств, которые улучшаются за счет снижения Т-клеточного хемотаксиса за счет ингибирования CCR₆, и что соединения WO 2010/131145 также имеют больший риск нейтропении для пациентов по сравнению с соединениями по настоящему изобретению.

Таблица 15

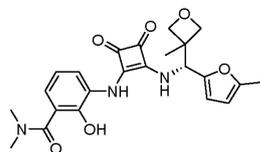
Пример	IC ₅₀ (нМ)		
	CCR6 Т-клетка, CCL20 Хемотаксиса	CXCR2 Нейтрофил, GRO α Хемотаксиса	Т-клетка Хемотаксиса Селективность
112	267	23,2	NS*
120	388	5,7	NS*

* Не селективный относительно Т-клеточного хемотаксиса по сравнению с нейтрофильным хемотаксисом.

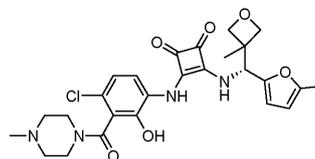
WO 2013/061005 раскрывает примеры 22, 50 и 53 и предоставляет функциональные данные CXCR2 и CCR₆ для каждого соединения, которое является воспроизведенным с WO 2013/061005 в табл. 16 ниже. Активность антагониста CXCR2 определялась путем ингибирования рекрутинга α -арестина после активации CXCL8 в клетках HEK293 Path-Hunter. Активность антагониста CCR₆ определялась путем ингибирования потока Ca²⁺ в клетках после активации CCR₆ на платформе FLIPR TETRA®. Об агенте, который активируется CCR₆, не сообщалось.



Пример 22



Пример 50



Пример 53

Таблица 16*

Соединение	CXCR2 IC ₅₀ (нМ)	CCR6 IC ₅₀ (нМ)
22	31	3,4
50	72	1,4
53	30	1,9

* Данные раскрыты в WO 2013/061005.

Заявитель предоставляет следующие сравнительные данные хемотаксиса в табл. 17 для соединений WO 2013/061005. Данные в табл. 17 демонстрируют, что пример 22 является эффективным как при ингибировании Т-клеточного, так и нейтрофильного хемотаксиса с немного большей эффективностью (1,5X) относительно ингибирования CCR₆. Высокая афинность к обоим рецепторам в сочетании с плохой селективностью относительно CCR₆ делает данное соединение менее привлекательным в качестве противовоспалительного средства с пониженной эффективностью относительно нейтропении, нежели соединения по настоящему изобретению. Пример 50 имеет низкую афинность относительно CCR₆ и ингибирует нейтрофильный хемотаксис лучше, нежели Т-клеточный хемотаксис. Профиль хемотаксиса Примера 50 является менее привлекательным для разработки в качестве противовоспалительного агента, нежели соединения по настоящему изобретению. Пример 53 не является эффективным ингибитором ни Т-клеточного хемотаксиса, ни нейтрофильного хемотаксиса. Отсутствие функциональной эффективности относительно CCR₆ делает Пример 53 менее привлекательным для лечения воспалительных заболеваний, нежели соединения по настоящему изобретению.

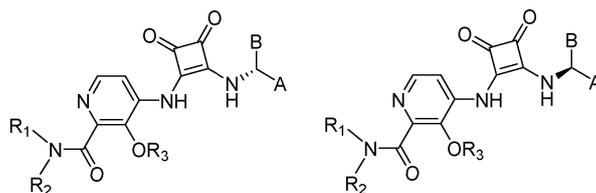
Таблица 17

Пример	IC ₅₀ (нМ)		
	CCR6 Т-клетка, CCL20 Хемотаксиса	CXCR2 Нейтрофил, GRO α Хемотаксиса	Т-клетка Хемотаксис Селективность
22	22,6	35,2	1,5
50	330	121	NS*
53	390	1143	3

* Не селективный относительно Т-клеточного хемотаксиса по сравнению с нейтрофильным хемотаксисом

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA) или (IB)



Формула (IA)

Формула (IB)

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, в котором

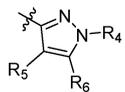
R₁ представляет собой метил;

R₂ представляет собой метил, этил или изопропил;

или R₁ и R₂, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один N-гетероатом и необязательно 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, при этом гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 (C₁-C₄)алкильными группами;

R₃ представляет собой H;

A представляет собой

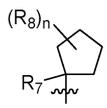


R₄ представляет собой метил;

R₅ представляет собой метил, этил, метокси, Cl, дифторметокси, циано или циклопропил;

R₆ представляет собой H;

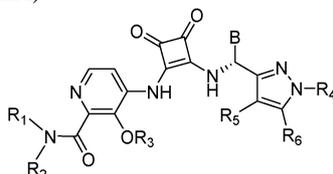
B представляет собой



R₇ представляет собой метил;

n равен 0.

2. Соединение по п.1 формулы (IIA)



Формула (IIA)

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, в котором

R₁ представляет собой метил;

R₂ представляет собой метил, этил или изопропил;

или R₁ и R₂, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий один N-гетероатом и необязательно 1 или 2 дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, при этом гетероцикл является необязательно замещенным 1, 2 или 3 (C₁-C₄)алкильными группами;

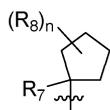
R₃ представляет собой H;

R₄ представляет собой метил;

R₅ представляет собой метил, этил, метокси, Cl, дифторметокси, циано или циклопропил;

R₆ представляет собой H;

B представляет собой



R₇ представляет собой метил;

n равен 0.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат, в котором

R₁ и R₂, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолин или 4-метилпиперазин;

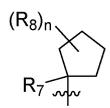
R₃ представляет собой H;

R₄ представляет собой метил;

R₅ представляет собой метил, этил, метокси, Cl, дифторметокси, циано или циклопропил;

R₆ представляет собой H;

V представляет собой



R₇ представляет собой метил; и

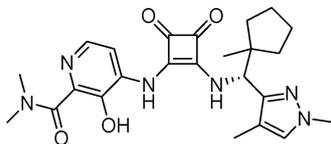
n равен 0.

4. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

- (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(5-метилспиро[2.3]гекса-5-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- 4-((2-(((S)-(S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((2,5-диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклобутил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамида;
- (S)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамида;
- (R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-гидрокси-2-(морфолин-4-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диону;
- (R)-3-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-4-((3-гидрокси-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)циклобут-3-ен-1,2-диону;
- (S)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-хлор-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-N-изопропил-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-метилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-4-((2-(((4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-4-((2-(((1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-N-изопропил-4-((2-(((1-(4-метокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-метилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-дифторметокси)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((2,5-диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопропил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопропил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопропил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклобутил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1-(2,5-диметилтиазол-4-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклобутил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;

- (R)-4-((2-((1-(4-этил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-4-((2-(((2-(гидроксиметил)-5-метилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N-этил-3-гидрокси-N-метилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((4-циано-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N-изопропил-N-метилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((2,5-диметилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-4-((2-(((5-метокси-2-метилтиазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((2,5-диметилоксазол-4-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-этилциклобутил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- 4-((2-(((S)-(S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- (R)-3-гидрокси-N,N-диметил-4-((2-(((1-метил-4-(метил-d₃)-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)пиколинамида;
- 4-((2-(((1R)-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил-3,4-d₂)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида; и
- 4-((2-(((S)-(S)-4,4-дифтор-2-метилтетрагидрофуран-2-ил)(2,5-диметилтиазол-4-ил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида;
- или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.
5. (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамид или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

6. Соединение структуры



7. Кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, имеющий рентгеновскую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $20,4 \pm 0,2$ градусов два тета.

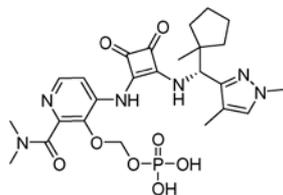
8. Кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат по п.7, имеющий рентгеновскую дифракционную картину, дополнительно содержащую дифракционные пики $17,6 \pm 0,2$ и $18,5 \pm 0,2$ градусов два тета.

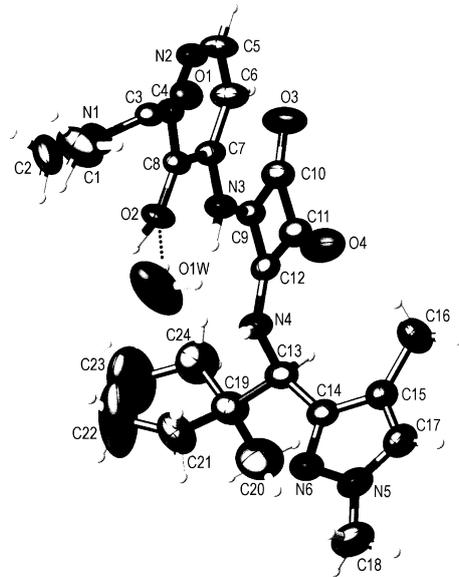
9. Кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат, имеющий рентгеновскую дифракционную картину, содержащую дифракционные пики $11,5 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, и $24,5 \pm 0,2$ градусов два тета.

10. Кристаллический (R)-4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-3-гидрокси-N,N-диметилпиколинамида моногидрат по какому-либо одному из пп.7-9, имеющий рентгеновскую дифракционную картину, как изображено на фиг. 4.

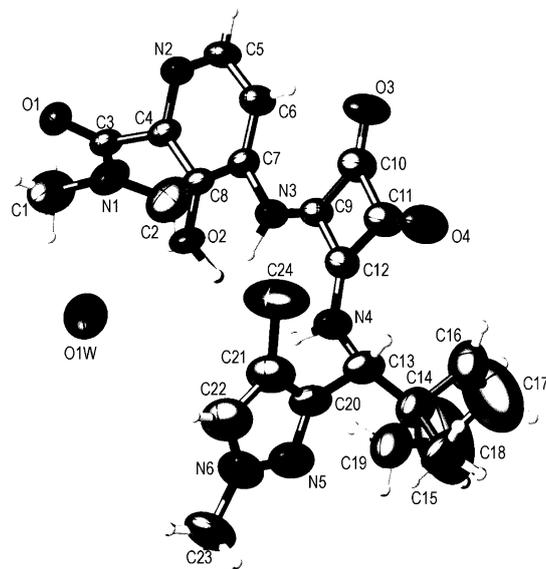
11. (R)-((4-((2-(((1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)(1-метилциклопентил)метил)амино)-3,4-диоксоциклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)окси)метил дигидрофосфат или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение структуры

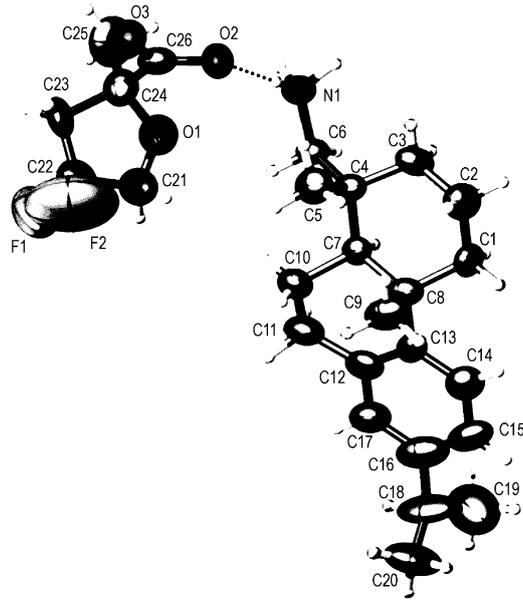




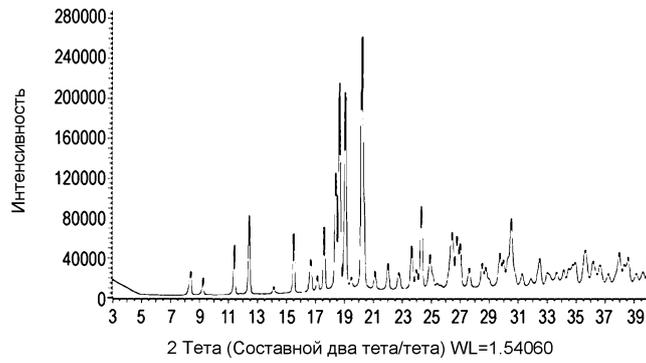
Фиг. 1



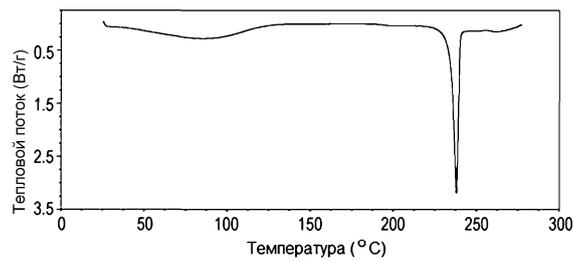
Фиг. 2



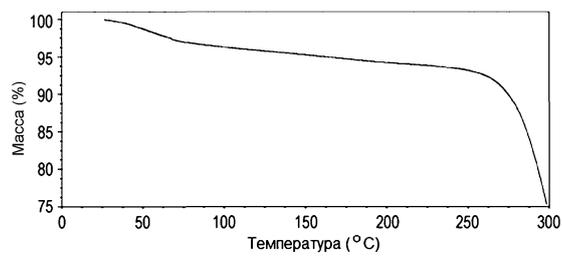
Фиг. 3



Фиг. 4

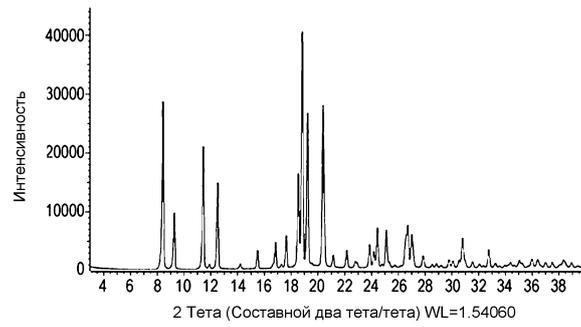


Фиг. 5

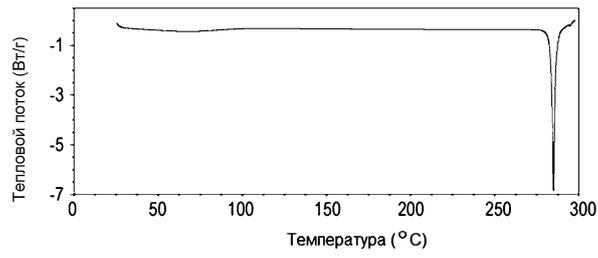


Фиг. 6

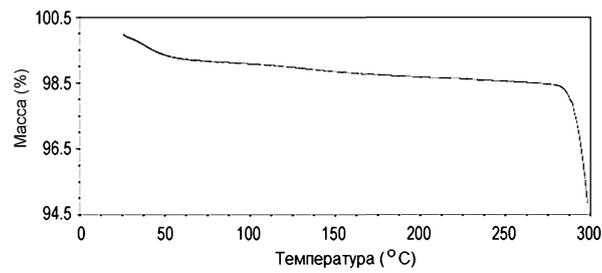
045541



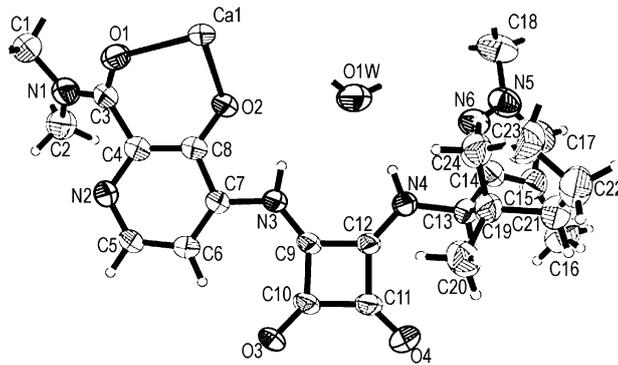
Фиг. 7



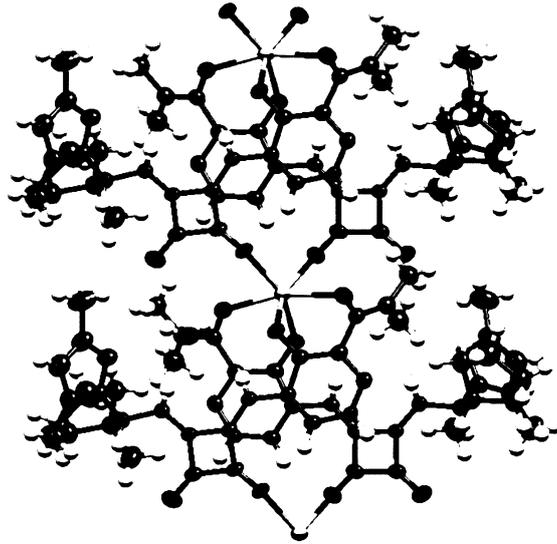
Фиг. 8



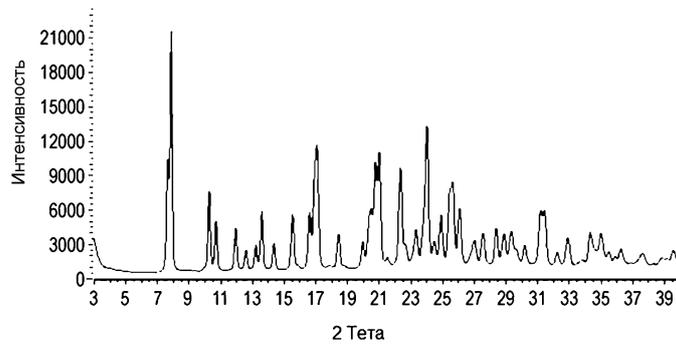
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12