

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045542

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.01

(21) Номер заявки
202191477

(22) Дата подачи заявки
2019.12.02

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ВАНИНА

(31) 18209727.9

(32) 2018.12.03

(33) EP

(43) 2021.10.13

(86) PCT/EP2019/083262

(87) WO 2020/114949 2020.06.11

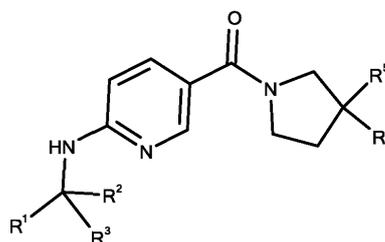
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

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

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

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

(57) Изобретение охватывает соединения формулы I



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

B1

045542

045542

B1

Предпосылки создания изобретения

1. Область техники, к которой относится изобретение

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

2. Уровень техники

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

Увеличенная активность ванина-1 в эпителии кишечника вовлечена в стимуляцию повреждения ткани и воспалению путем уменьшения резистентности к окислительному стрессу на мышечных моделях (Naquet, Biochem Soc Trans, август, 2014 г.; 42(4): 1094-100); (Berruyer, Molecular and cellular biology, (август 2004 г.) Том 24, № 16, сс. 7214-24); (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 дек. 2006 г.) Том 203, № 13, сс. 2817-27); (Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь 2010 г.) Том 16, № 1, сс. 96-104). Гомозиготные VNN1 нокаутные (КО) мыши не имеют достаточных уровней цистеамина в крови и тканях и проявляют опосредованную глутатионом тканевую резистентность к окислительному стрессу (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 дек. 2006 г.) Том 203, № 13, сс. 2817-27). Дополнительно, эти мыши защищены от повреждения кишечника в TNBS, DSS и Шистосома-индуцированных моделях колита (Berruyer, The Journal of experimental medicine, (25 дек. 2006 г.) Том 203, № 13, сс. 2817-27; Pouyet, Inflammatory bowel diseases, (январь 2010 г.) Том 16, № 1, сс. 96-104; Martin, The Journal of clinical investigation, (февраль 2004 г.) Том 113, № 4, сс. 591-7). У данных грызунов отсутствует ванин-2, их единственным источником цистеамина является ванин-1, следовательно, защитный фенотип VNN1 КО мыши способствует отсутствию цистеамина.

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

Дополнительно, повышенная регуляция активности Ванин-1 в коже и крови связана с развитием и тяжестью фиброза у пациентов с системным склерозом (Kavian, Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), (20161015) Том 197, № 8, сс. 3326-3335), и повышенные уровни Ванин-1 наблюдаются при хронической ювенильной идиопатической тромбоцитопении (Zhang, Blood, (28 апр. 2011 г.) Том 117, № 17, сс. 4569-79), псориазе и атопическом дерматите (Jansen, The Journal of investigative dermatology, (сентябрь 2009 г.) Том 129, № 9, сс. 2167-74). Увеличенная экспрессия и активность Ванина-1 также присутствуют и служат в качестве биомаркеров для рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом (Kang, Cancer Letters (New York, NY, United States) (2016), 373(2), 241-250) и также коррелирует с плохим прогнозом и ответом на лечение рака ободочной и прямой кишки (Chai, American journal of translational research, (2016) Том 8, № 10, сс. 4455-4463).

В WO 2018011681 и WO 2016193844 описаны ингибиторы ванина для лечения ряда заболеваний, например, болезни Крона и язвенного колита.

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

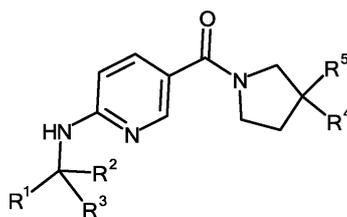
Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению имеют эффективную ингибирующую активность по отношению к Ванину-1, предпочтительно проявляющие ингибирование VNN-1 IC_{50} [нМ] < 100, более предпочтительно IC_{50} [нМ] < 10, особенно предпочтительно IC_{50} [нМ] < 1.

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

Подробное описание изобретения

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

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединению формулы I



I

где R^1 представляет собой нафталенил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$ или 8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.1}$ и

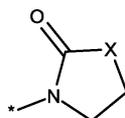
$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, C_{1-4} алкил, C_{1-2} алкил-O-, CF_3 , C_{3-5} циклоалкил, H_2N -, Br, Cl и F; $R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, C_{1-4} алкил, CF_3 , H_2N -, Br, Cl и F;

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

R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и метил,

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

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

 $R^{4.a}$

где X представляет собой CH_2 или O;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей CH_3 -CO-, C_{3-4} циклоалкил-CO-, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,

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

$R^{4.2}$ представляет собой H или C_{1-3} алкил, R^5 представляет собой H или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительные варианты осуществления

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой нафталенил, 8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и S, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$, или

8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$,

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

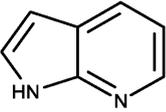
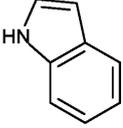
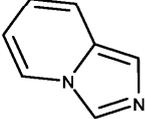
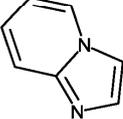
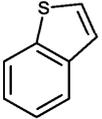
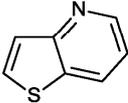
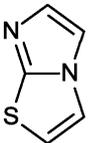
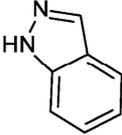
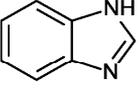
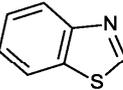
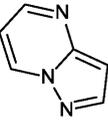
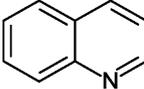
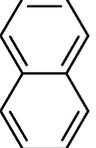
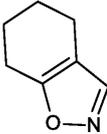
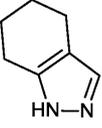
В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой

8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и S, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой

8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^1 замещен $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$ и выбирают из группы, включающей заместители $R^{1.a}$ - $R^{1.p}$.

 R ^{1.a}	 R ^{1.b}
 R ^{1.c}	 R ^{1.d}
 R ^{1.e}	 R ^{1.f}
 R ^{1.g}	 R ^{1.h}
 R ^{1.i}	 R ^{1.j}
 R ^{1.k}	 R ^{1.m}
 R ^{1.n}	 R ^{1.o}
 R ^{1.p}	

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R¹ замещен R^{1.1} и R^{1.2} и выбирают из группы, включающей заместители R^{1.a}, R^{1.d}, R^{1.e}, R^{1.g}, R^{1.i}, R^{1.h}, R^{1.m} и R^{1.p}.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1.1} выбирают из группы, включающей H, метил, H₂N-, Br, Cl и F.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1.2} выбирают из группы, включающей H, метил и Cl.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1.1} и R^{1.2} представляют собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1.1} представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^{1.2} представляет собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R² представляет собой H, и R³ пред-

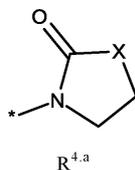
ставляет собой метил.

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

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

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

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



где X представляет собой CH_2 или O.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой O.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения X представляет собой CH_2 .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей CH_3-CO- , C_{3-4} циклоалкил- $CO-$, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$;

где $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, CH_3 , F и -CN; и $R^{4.2}$

представляет собой метил или этил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

$R^{4.1}$ представляет собой CH_3-CO- или C_{3-4} циклоалкил- $CO-$, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,

где $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, - CH_3 , F и -CN; и $R^{4.2}$

представляет собой метил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1}$ представляет собой CH_3-CO- .

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

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$ представляют собой H.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$ представляют собой F.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения $R^{4.1.1}$ представляет собой CH_3 , F или -CN и

$R^{4.1.2}$ представляет собой H.

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

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

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I

где R^1 представляет собой нафталинил, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$ или

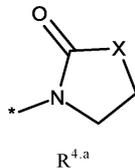
8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.1}$ и

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, C_{1-4} алкил, CF_3 , H_2N- , Br, Cl и F; $R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, C_{1-4} алкил, CF_3 , H_2N- , Br, Cl и F;

R^2 и R^3 независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и метил,

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

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



где X представляет собой CH_2 или O;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей CH_3-CO- , C_{3-4} циклоалкил- $CO-$, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$;

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

$R^{4.2}$ представляет собой метил или этил; R^5 представляет собой H или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I

R^1 представляет собой нафталинил или

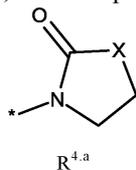
8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный $R^{1.1}$ и

$R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, метил, H_2N- , Br, Cl и F;

$R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, метил и Cl;

R^2 и R^3 независимо друг от друга представляют собой H или метил;

R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$ - или NC -; или R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$



где X представляет собой CH_2 или O;

$R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей CH_3-CO -, $C_{3,4}$ циклоалкил- CO -, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$, где $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, $-CH_3$, F и $-CN$;

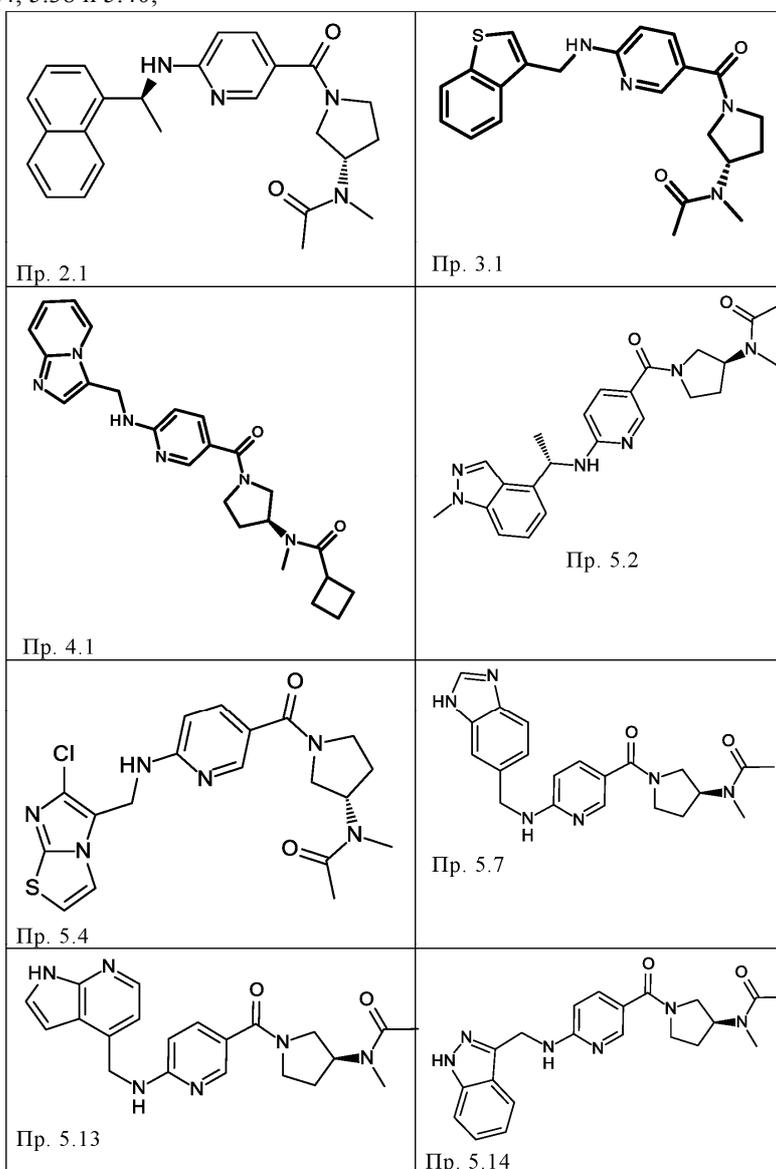
$R^{4.2}$ представляет собой метил;

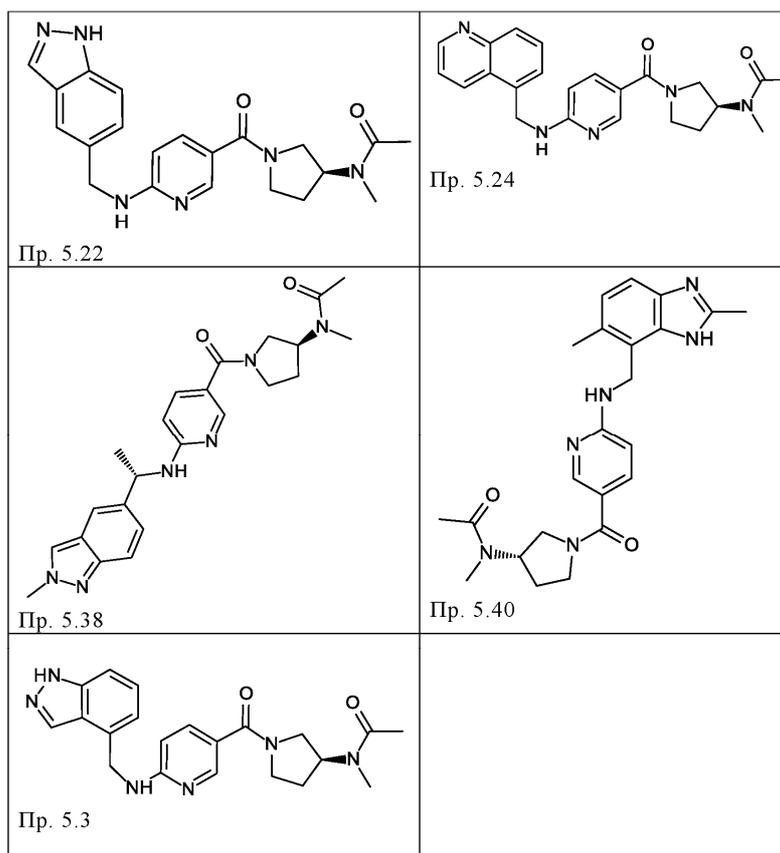
R^5 представляет собой H или метил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой вышеуказанные соединения формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 2.1, 3.1, 4.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.7, 5.13, 5.14, 5.22, 5.24, 5.38 и 5.40;





или его фармацевтически приемлемая соль.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой вышеуказанные соединения формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 2.1, 3.1, 4.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.7, 5.13, 5.14, 5.22, 5.24, 5.38 и 5.40.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 2.1.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 3.1

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

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.2.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.3.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.4.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.7.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.13.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.14.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.22.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.24.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.38.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляет собой соединения из примера 5.40.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли вышеописанных соединений формулы I, выбранные из группы, включающей примеры 2.1, 3.1, 4.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.7, 5.13, 5.14, 5.22, 5.24, 5.38 и 5.40.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевти-

чески приемлемые соли соединения из примера 2.1. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 3.1. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 4.1.

Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.2. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.3. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.4. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.7. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.13. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.14. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.22. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.24. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.38. Дальнейший предпочтительный вариант настоящего изобретения представляют собой фармацевтически приемлемые соли соединения из примера 5.40.

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

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

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза, хронического заболевания почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза лёгких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, реакции "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, гиперлипидемии, рака ободочной и прямой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с первыми выявленным диабетом.

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

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

Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза, хронического заболевания почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза лёгких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, реакции "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, гиперлипидемии, рака ободочной и прямой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с первыми выявленным диабетом. Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), хронического обструктивного заболевания легких или атопического дерматита, предпочтительно болезни Крона, язвенного колита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH) или атопического дерматита, особенно предпочтительно от болезни Крона или язвенного колита. Дальнейший вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой применение соединения формулы I для лечения пациента, страдающего от умеренной до тяжелой болезни Крона.

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

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

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

В дальнейшем варианте осуществления, обеспечивается способ лечения заболевания, выбранного

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

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

В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы I для приготовления лекарственного средства для лечения и/или предотвращения вышеуказанных заболеваний и состояний. В дальнейшем аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения вышеуказанных заболеваний и состояний, где способ включает введение человеку эффективного количества соединения общей формулы I. Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая дозировка обычно будет зависеть от факторов, известных квалифицированным специалистам в данной области техники, таких как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае, соединения будут вводиться в дозировках и образом, которые обеспечат доставку фармацевтически эффективного количества на основании уникального состояния пациента.

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

Определения

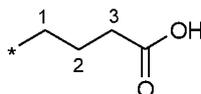
Термины, специфически не определенные в настоящем изобретении, должны пониматься в значениях, которые предполагает для них квалифицированный специалист в данной области с учетом раскрытия и контекста. Тем не менее, как используется в описании, если специально не указано иначе, следующие термины имеют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

В группах, радикалах или компонентах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указано перед группой, например, C₁₋₆алкил обозначает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. В целом, в группах, таких как HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, CN (циано), HOOC, F₃C или другие, квалифицированный специалист в данной области техники может увидеть точку (и) присоединения радикала к молекуле из различных свободных валентностей самой группы. Для комбинированных групп, содержащих две или больше подгруппы, последняя названная подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель "арил-C₁₋₃алкил" обозначает арильную группу, которая связана с C₁₋₃алкил-группой, последняя из которых связана с ядром или группой, к которой присоединен заместитель.

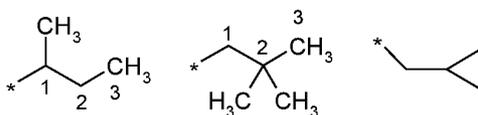
В том случае, если соединение согласно настоящему изобретению представлено в форме химического названия и в виде формулы в случае любого противоречия формула будет иметь преимущество.

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

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



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



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

Термин "замещенный", как используется в настоящем изобретении, обозначает, что любой один или несколько водородов в указанном атоме заменены группой, выбранной из указанных групп, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению.

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

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

Энантиомерно чистые соединения согласно настоящему изобретению или промежуточные соединения могут быть приготовлены путем асимметричного синтеза, например, путем приготовления и последующего разделения подходящих диастереомерных соединений или промежуточных соединений, которые могут быть разделены с помощью известных методов (например, путем хроматографического разделения или кристаллизации) и/или путем использования хиральных реагентов, таких как хиральные исходные вещества, хиральные катализаторы или хиральные вспомогательные вещества. Кроме того, специалисту в данной области техники известно, как приготовить энантиомерно чистые соединения из соответствующих рацемических смесей, например, путем хроматографического разделения соответствующих рацемических смесей на хиральных неподвижных фазах; или путем разделения рацемической смеси, используя подходящее разделяющее средство, например, путем образования диастереомерной соли рацемического соединения с оптически активными кислотами или основаниями, последующего разделения солей и высвобождения желательного соединения из соли; или путем дериватизации соответствующих рацемических соединений с оптически активными хиральными вспомогательными элементами, последующего разделения диастереомеров и удаления хиральной вспомогательной группы; или путем кинетического разделения рацемата (например, путем ферментативного разделения); путем энантиоселективной кристаллизации из конгломерата энантиоморфных кристаллов в подходящих условиях; или путем (фракционированной) кристаллизации из подходящего растворителя в присутствии оптически активного хирального вспомогательного вещества.

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

Как используется в настоящем изобретении, "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотной, предпочтительно сильной кислотной, или щелочной соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваясь только ими, соли минеральных или органических кислот щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и другие.

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

Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами, такими как аммиак, L-аргинин, кальций, 2,2'-иминобисэтанол, L-лизин, магний, N-метил-D-глюкамин, калий, натрий и трис(гидроксиметил)-аминометан. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит щелочной или кислотный компонент, с помощью общепринятых химических методов. В целом, такие соли могут быть приготовлены путем взаимодействия формы свободной кислоты или свободного основания этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил, или их смесь.

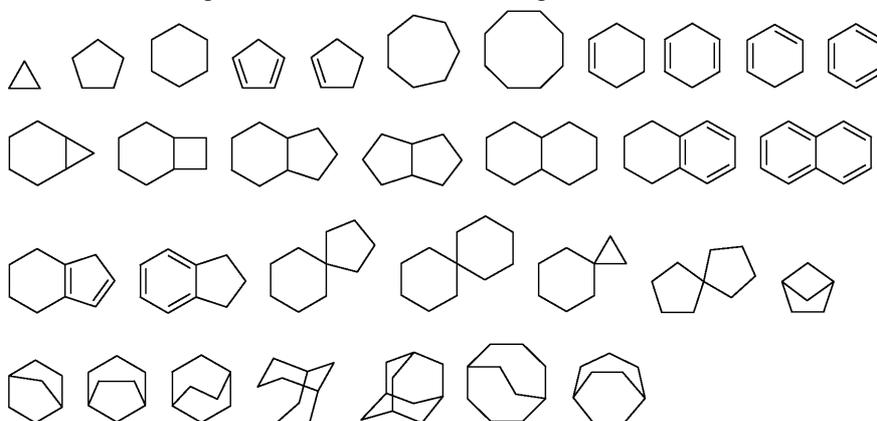
Соли других кислот, отличающихся от указанных в данном изобретении выше, например, пригодны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть согласно изобретению.

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

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

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

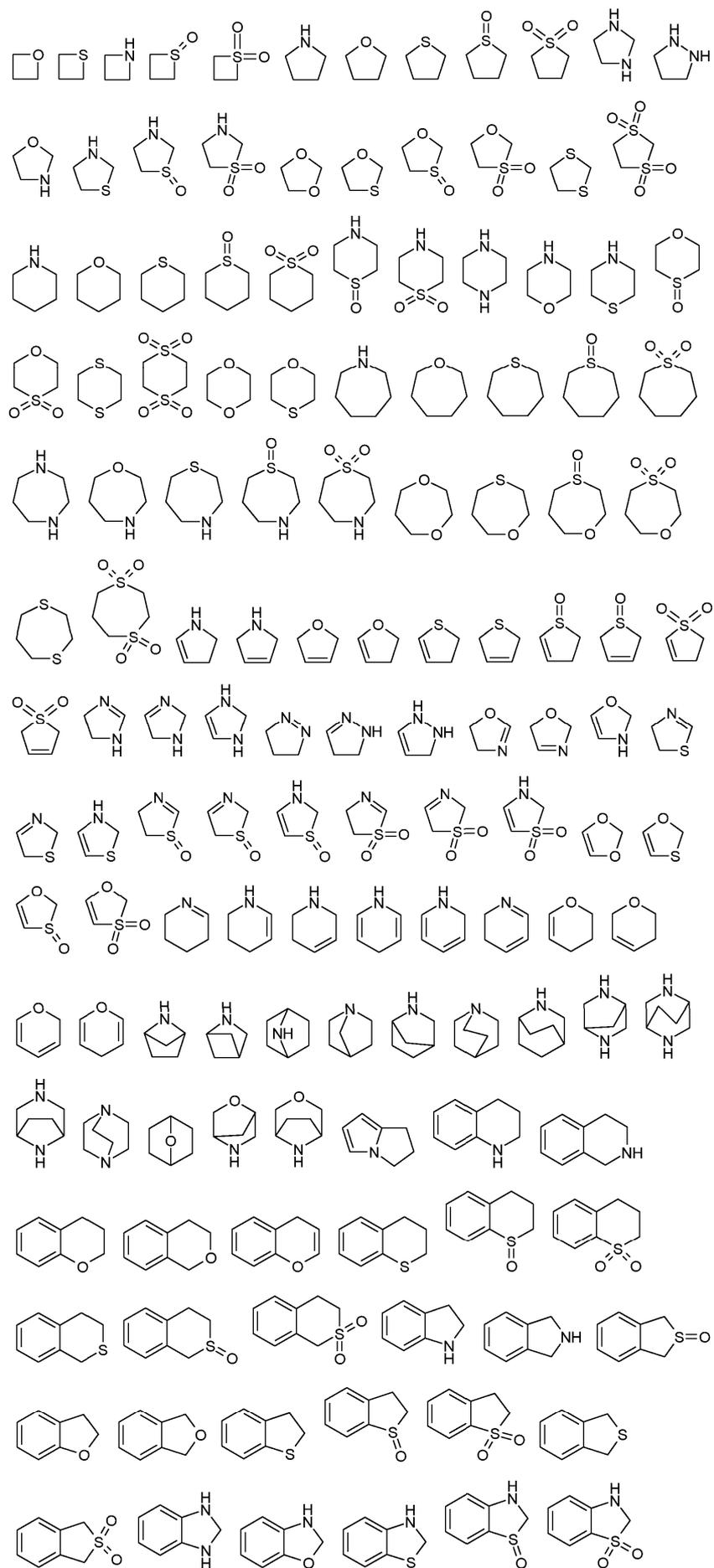
Термин "карбоциклил" или "карбоцикл", как используется либо отдельно или в комбинации с другим радикалом, обозначает моно-, би- или трициклическую кольцевую структуру, состоящую из 3-14 атомов углерода. Термин "карбоциклил" или "карбоцикл" относится к полностью насыщенным и ароматическим кольцевым системам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

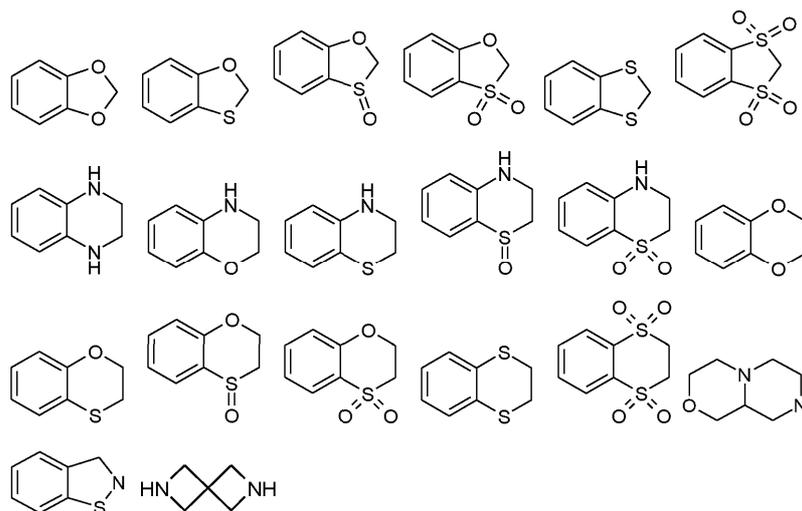


Термин "арил", как используется в настоящем изобретении, либо отдельно или в комбинации с другим радикалом, представляет собой карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая необязательно дополнительно сопряжена со второй пяти- или шести-членной, карбоциклической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

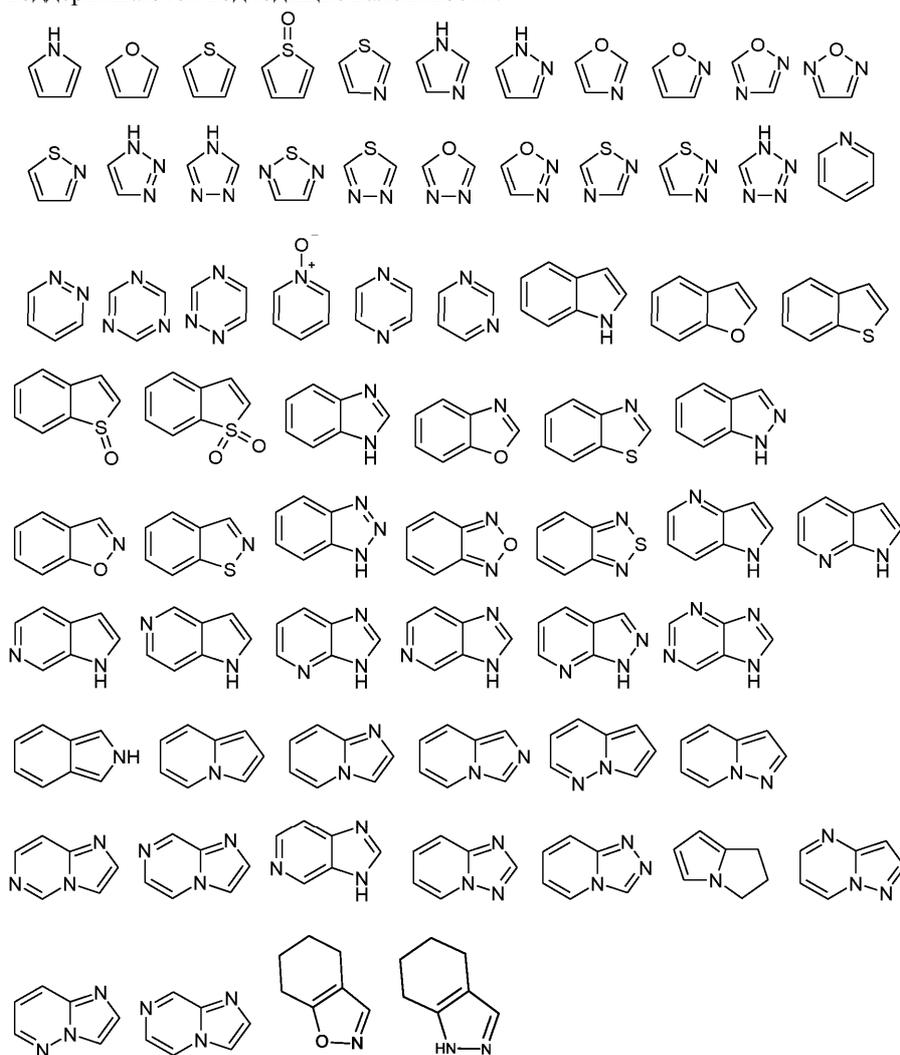
Термин "гетероциклил" или "гетероцикл" обозначают насыщенный или ненасыщенные моно- или полициклические кольцевые системы, включая ароматическую кольцевую систему, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_г, где г=0, 1 или 2, состоящие из 3-14 кольцевых атомов, ни один из гетероатомов не является частью ароматического кольца. Термин "гетероциклил" или "гетероцикл" охватывает все возможные изомерные формы.

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





Термин "гетероарил" обозначает моно- или полициклические кольцевые системы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r=0, 1 или 2, состоящие из 5-14 кольцевых атомов, в которых по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца. Термин "гетероарил" охватывает все возможные изомерные формы. Таким образом, термин "гетероарил" включает следующие иллюстративные структуры, которые не представлены как в виде радикалов, так и каждой формы, которые необязательно присоединены с помощью ковалентной связи к любому атому до тех пор, пока поддерживаются подходящие валентности:



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

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

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

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

Перечень сокращений.

АСN	ацетонитрил
Al ₂ O ₃	оксид алюминия
Водн.	водный
°C	градус Цельсия
СуН	циклогексан
конц.	концентрированный
DCC	N,N'-дициклогексилметандиимин
ДХМ	дихлорметан
DIPE	диизопропиловый эфир
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMFA	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
ЭРИ-МС	электрораспылительная ионизация масс-спектрометрия
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
пр	пример
экв	эквивалент
ч	час
HATU	Гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урация
HCl	соляная кислота
HNO ₃	азотная кислота
HOAc	уксусная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
LiHMDS	литий-бис(триметилсилил)амид
MeOH	метанол
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
мин	минута
мл	миллилитр
Pd/C	палладий на активированном угле
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
PE	петролейный эфир
КТ	комнатная температура (приблизительно 20 °C)
нас.	насыщенный
ТЭА	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТШХ	тонкослойная хроматография на SiO ₂

Приготовление соединений в соответствии с изобретением.

Общие способы синтеза.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и их промежуточные соединения могут

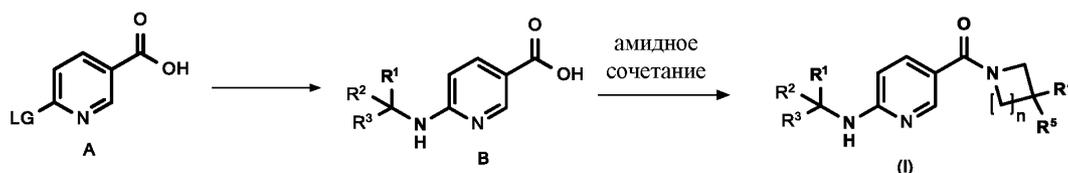
быть получены, используя способы синтеза, которые известны квалифицированному специалисту в данной области техники и описаны в литературе органического синтеза. Предпочтительно, соединения получают аналогично способам получения, более подробно описанным далее в настоящем изобретении, в особенности, как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

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

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

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

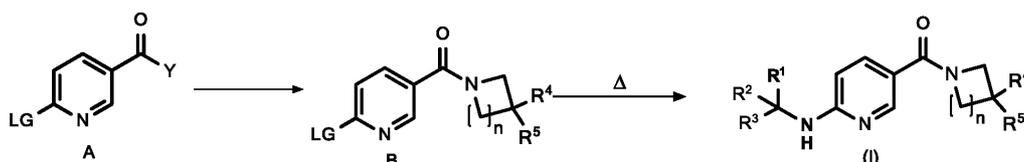
Схема I:



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

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

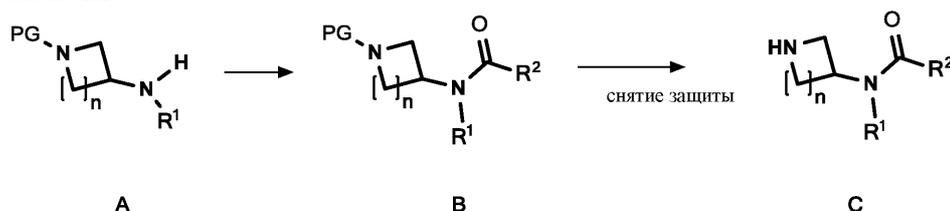
Схема II:



На схеме II, хлорангидрид (Y = Cl) A, обрабатывают с подходящим гетероциклом для получения пиридина B. Уходящая группа в пиридине B может быть заменена на подходящий первичный амин, используя повышенную температуру, обеспечивая получение соединения общей формулы (I).

Амины, используемые в вышеописанных реакциях, могут быть получены с помощью методов, известных квалифицированному специалисту в данной области техники, как проиллюстрировано на схеме III ниже.

Схема III:



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

Дальнейшая возможность получения этих желательных аминов представлена на схеме IV ниже.

Схема IV:



A

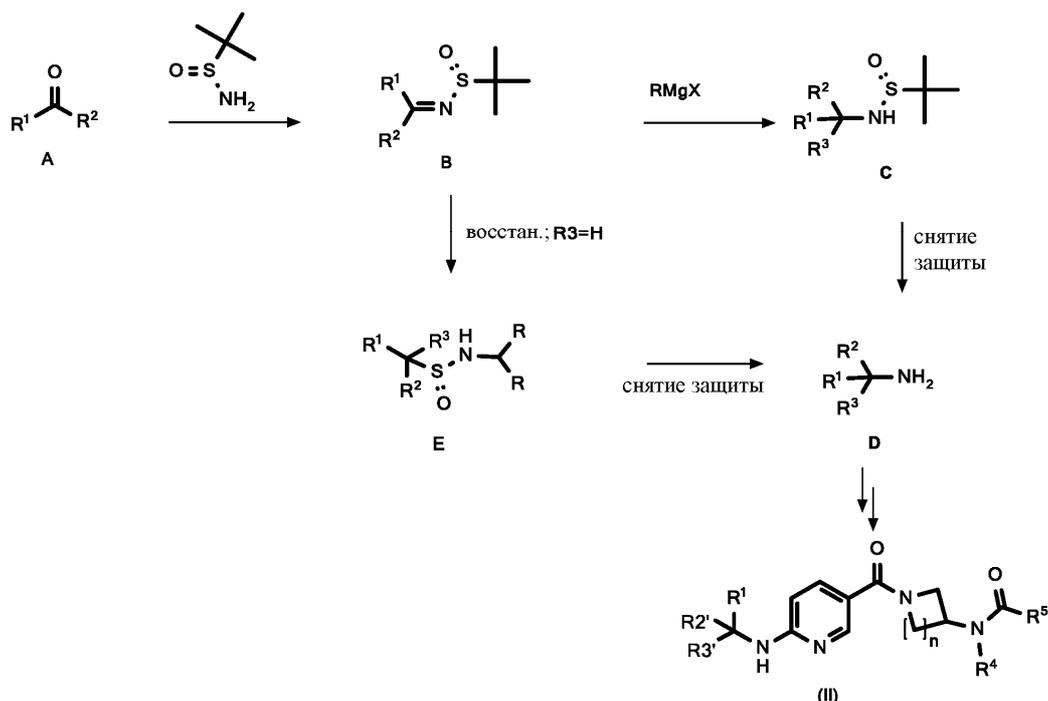
B

C

На схеме IV, нитрил А обрабатывают с алкилирующим средством для получения нитрила В и после этого защиту снимают (например, HCl или ТФУ для PG = BOC) для получения амина С.

Соединения формулы (II) могут быть получены, как показано на схеме V.

Схема V:



На схеме V, кетон или альдегид А подвергают реакции с подходящим вспомогательным средством для получения соединения В. Этот имин либо восстанавливают или затем алкилируют с подходящим алкилирующим реагентом, то есть реактивом Гриньяра, для получения промежуточных соединений С или Е, соответственно. После снятия защиты с амина D (т.е. с сильными кислотами), затем получают соединения II, как показано на схемах I и II.

Примеры синтеза.

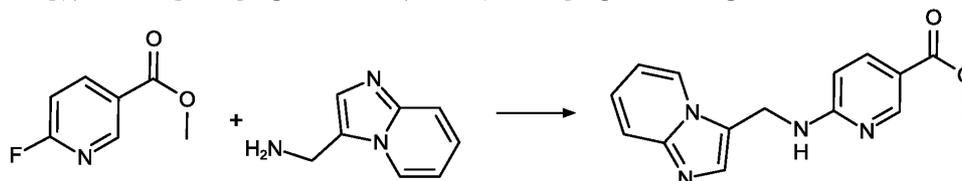
Последующие Примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его. Термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" используются взаимозаменяемо и обозначают температуру приблизительно 20°C, например, в диапазоне от 19 до 24°C.

Получение исходных соединений

Пример I.

Пример I.1 (общий путь).

Метил 6-[(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]амино]пиридин-3-карбоксилат



Смесь 0,60 г (3,84 ммоль) метил 6-фторпиридин-3-карбоксилата, 0,56 г (3,84 ммоль) {имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метанамина (CAS № 160771-89-1), 2,63 мл (15,4 ммоль) DIPEA и 6 мл ДМСО перемешивали при 120°C в течение 6 ч. Смесь разводили с помощью EtOAc и промывали с помощью смеси нас. раствора NaHCO₃ и воды (1/1). Органический слой высушивали и растворитель удаляли в вакууме.

Неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH).

C₁₅H₁₄N₄O₂ (M = 282,3 г/моль).

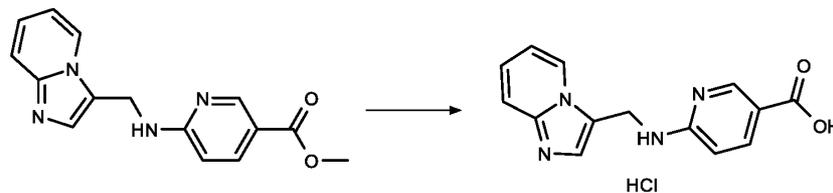
ЭРИ-МС: 283 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,79 мин (метод С).

Пример II.

Пример II.1.

6-[(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]аминопиридин-3-карбоновая кислота



Смесь 0,42 г (1,47 ммоль) метил 6-[(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил]аминопиридин-3-карбоксилата (пр. I.1) и 5 мл HCl (6 моль/л) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ растворитель удаляли в вакууме, получая продукт. $C_{14}H_{12}N_4O_2 \cdot HCl$ ($M = 304,7$ г/моль)

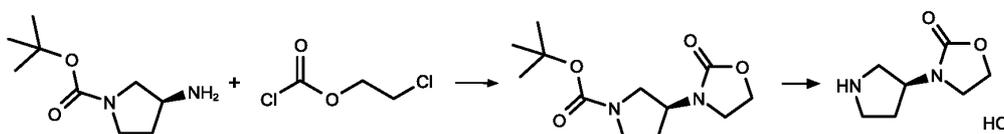
ЭРИ-МС: 269 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,10 мин (метод А).

Пример III

Пример III.1 (общий путь).

3-[(3S)-Пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-он гидрохлорид



Смесь 2,00 г (10,7 ммоль) трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата в 0,5 мл ДХМ и 4 мл NaOH (50%) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 1,38 г (9,66 ммоль) 2-хлорэтил карбохлоридата в 0,5 мл ДХМ и реакцию смесь перемешивали при 0° в течение 1 ч. Добавляли 3,48 г (5,37 ммоль) тетрабутилгидроксида аммония (40% в MeOH) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь закачивали с помощью H₂O и экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над картриджом с разделением фаз и растворитель удаляли в вакууме.

Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc) и растворители удаляли в вакууме.

$C_{12}H_{20}N_2O_4$ ($M = 256,3$ г/моль).

ЭРИ-МС: 201 [M-tBU+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,82 мин (метод С).

Вышеуказанный продукт добавляли к 2,5 мл диоксана, 5 мл (20,0 ммоль) HCl в диоксане (4 моль/л) и небольшом количестве MeOH и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Растворитель удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_7H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ ($M = 192,6$ г/моль).

ЭРИ-МС: 157 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,17 мин (метод С).

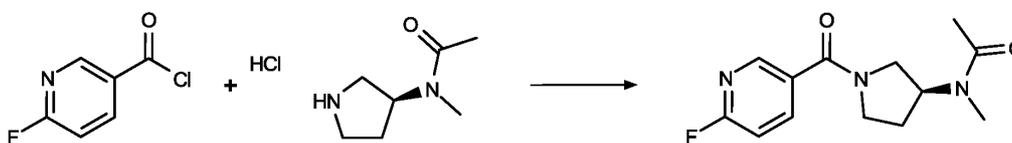
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример III.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R_t [мин] (метод)
III.2			155 [M+H] ⁺	0,27 (С)

Пример IV.

Пример IV.1 (общий путь).

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



К 4,00 г (22,4 ммоль) гидрохлорида N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]ацетамида и 14,8 мл (106,6

ммоль) ТЭА в 30 мл ДХМ по каплям добавляли 3,40 г (21,3 ммоль) 2-фторпиридин-5-карбонил хлорида (CAS № 65352-94-5), растворенного в 5 мл ДХМ, при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин при 0°C, реакционную смесь фильтровали и очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 98/2-85/15).

$C_{13}H_{16}FN_3O_2$ (M = 265,3 г/моль).

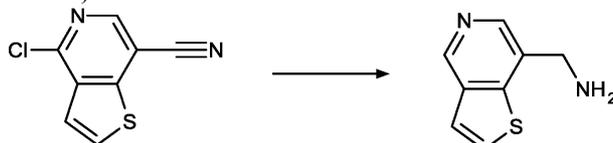
ЭРИ-МС: 266 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А).

Пример V.

Пример V.1 (общий путь).

{Тиено[3,2-с]пиридин-7-ил}метанамин



Смесь 600 мг (3,08 ммоль) 4-хлортиено[3,2-с]пиридин-7-карбонитрила, 500 мг Pd/C (10%) и 25 мл NH₃ в MeOH гидрировали при КТ и давлении H₂ 3 бар в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ДМФА и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

$C_8H_8N_2S$ (M = 164,2 г/моль).

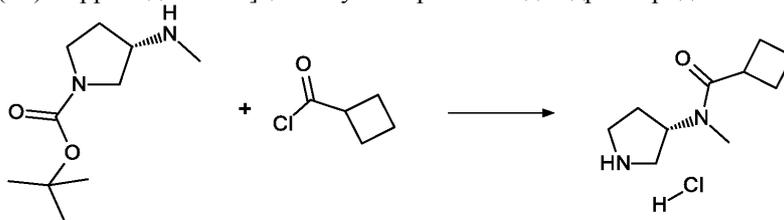
ЭРИ-МС: 165 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,62 мин (метод С).

Пример VI.

Пример VI.1 (общий путь).

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



К 1,00 г (4,99 ммоль) (S)-трет-бутил-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата в 5 мл ТГФ добавляли 0,86 мл (4,99 ммоль) DIPEA и по каплям 0,59 г (4,99 ммоль) хлорида циклобутанкарбонила. После перемешивания в течение ночи при КТ, смесь фильтровали, промывали с помощью 10 мл ТГФ и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали в 50 мл этанольной HCl (1,25 M) в течение 2 ч при КТ. Смесь концентрировали путем упаривания и остаток растворяли в 30 мл изопропанола. Смесь концентрировали путем упаривания.

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

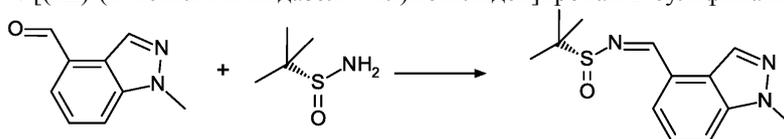
ЭРИ-МС: 183 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,96 мин (метод В).

Пример VII.

Пример VII.1 (общий путь).

(R)-2-Метил-N-[(1Z)-(1-метил-1H-индазол-4-ил)метилен]пропан-2-сульфинамид



Смесь 1,50 г (9,37 ммоль) 1-метил-1H-индазол-4-карбальдегида, 1,36 г (11,2 ммоль) (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида, 5,55 мл (18,7 ммоль) тетраakis(пропан-2-илокси)титана и 20 мл ТГФ перемешивали при 70°C в течение 1 ч.

После охлаждения до КТ смесь разводили с помощью 50 мл нас. раствора NaCl.

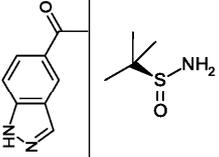
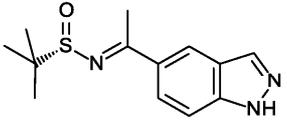
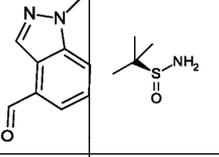
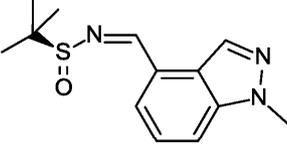
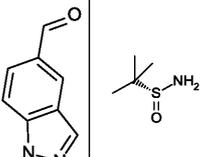
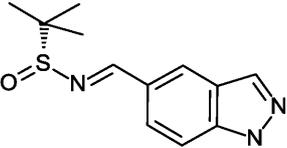
Полученный осадок отфильтровывали через целит и промывали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли и промывали с помощью нас. раствора NaCl. Затем органический слой высушивали над картриджом с разделением фаз и растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_{13}H_{17}N_3OS$ (M = 263,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 264 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (метод С).

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

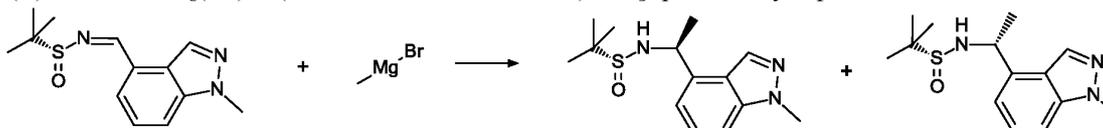
Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
VII. 2			80 °C, WE	264 [M+H] ⁺	0,82 (C)
VII. 3				264 [M+H] ⁺	0,91 (C)
VII. 4				264 [M+H] ⁺	0,94 (C)

Пример VIII.

Пример VIII.1 (общий путь).

(R)-2-Метил-N-[(1S)-1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамид.

(R)-2-Метил-N-[(1R)-1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамид



К смеси 2,46 г (9,34 ммоль) (R)-2-метил-N-[(1Z)-1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)метилен]пропан-2-сульфинамида в 25 мл ДХМ по каплям добавляли 6,23 мл (18,5 ммоль) бром(метил)магния (3 моль/л) при -50°C и смесь перемешивали в течение 1 ч при -50°C и в течение ночи при КТ. Дополнительно по каплям добавляли 6,23 мл (18,5 ммоль) бром(метил)магния (3 моль/л) при КТ и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разводили с помощью 50 мл нас.

NH₄Cl раствор и экстрагировали 2х с ДХМ. Органический слой промывали с помощью нас. раствора NaCl, высушивали и растворитель удаляли в вакууме.

Неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая продукты. Органический растворитель удаляли в вакууме и оставшийся раствор разводили с помощью нас. раствора NaCl и экстрагировали 2х с Метил-ТГФ.

Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт.

Продукт А:

C₁₄H₂₁N₃OS (M = 279,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 280 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод А).

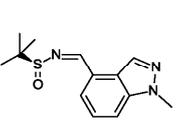
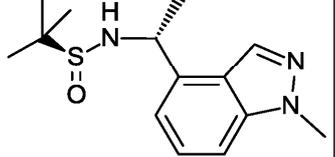
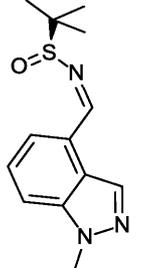
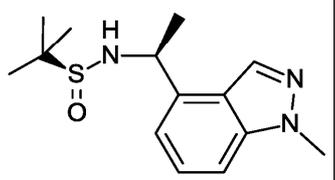
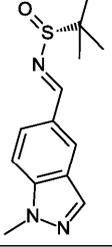
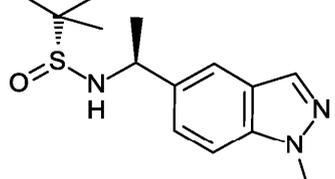
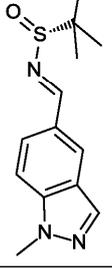
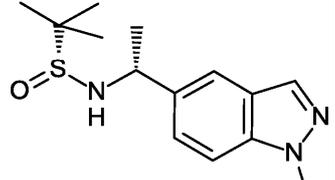
Продукт В:

C₁₄H₂₁N₃OS (M = 279,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 280 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,90 мин (метод А).

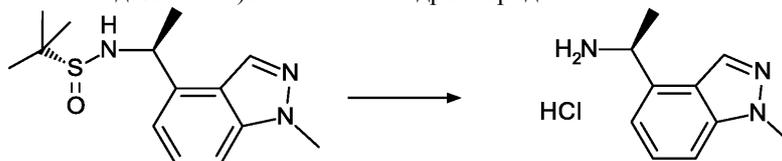
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример VIII.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
VIII.2. А				280 [M+H] ⁺	2,82 (I)
VIII.2. В				280 [M+H] ⁺	3,41 (I)
VIII.3. А				280 [M+H] ⁺	0,86 (C)
VIII.3. В				280 [M+H] ⁺	0,89 (C)

Пример IX.

Пример IX.1 (общий путь).

(1S)-1-(1-Метил-1Н-индазол-4-ил)этан-1-амин гидрохлорид



К смеси 1,52 г (5,43 ммоль) (R)-2-метил-N-[(1S)-1-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамида в 15 мл ТГФ добавляли 5 мл HCl (4 моль/л в диоксане) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока не достигали КТ, и полученный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме, получая продукт.

$C_{10}H_{13}N_3 \cdot HCl$ (M = 211,7 г/моль).

ЭРИ-МС: 176 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,59 мин (метод А).

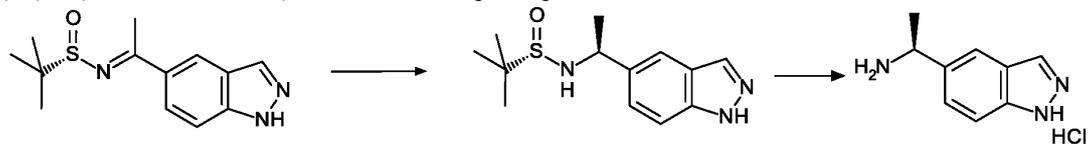
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример IX.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
IX. 2				176 [M+H] ⁺	0,58 (А)
IX. 3			осадок отфильтро вывали в виде продукта	176 [M+H] ⁺	0,67 (С)
IX. 4			осадок отфильтро вывали в виде продукта	159 [M+H-NH3] ⁺	0,90 (С)
IX. 5			осадок отфильтро вывали в виде продукта	176 [M+H] ⁺	0,65 (С)
IX. 6			осадок отфильтро вывали в виде продукта	159 [M+H] ⁺	0,70 (С)

Пример X.

Пример X.1 (общий путь).

(1S)-1-(1H-Индазол-5-ил)этан-1-амин гидрохлорид



К смеси 0,44 г (1,67 ммоль) (S)-N-[(1E)-1-(1H-индазол-5-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (пример VII.2) в 7 мл ТГФ и 0,10 мл H₂O добавляли 0,19 г (5,00 ммоль) натрийборгидрида при -50°C. Реакционную смесь перемешивали 1,25 ч без ледяной бани. Смесь разводили с помощью нас.

NH_4Cl раствор и экстрагировали 2х с EtOAc . Затем органический слой высушивали над картриджом с разделением фаз и растворители удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ ($M = 265,4$ г/моль).

ЭРИ-МС: 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,83 мин (метод С).

К вышеуказанному продукту добавляли 2 мл ТГФ и 2 мл HCl (4 моль/л в диоксане) и смесь перемешивали 45 мин при КТ. Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\cdot\text{HCl}$ ($M = 197,7$ г/моль).

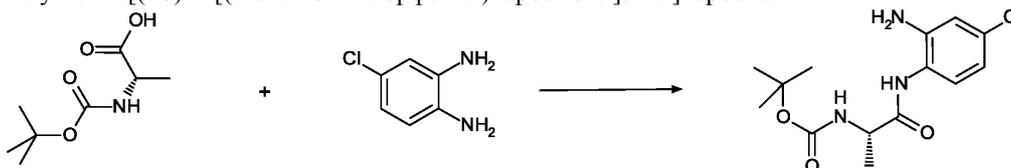
ЭРИ-МС: 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,62 мин (метод С).

Пример XI.

Пример XI.1 (общий путь).

трет-Бутил N-[(1S)-1-[(2-амино-4-хлорфенил)карбамоил]этил]карбамат



К смеси 25,0 г (132 ммоль) (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты и 18,8 г (132 ммоль) 4-хлорбензол-1,2-диамина в 50 мл ТГФ по каплям добавляли раствор 30,0 г (145 ммоль) DCC и 60 мл ТГФ при охлаждении на льду. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали с помощью ТГФ. Фильтрат концентрировали в вакууме насухо. Неочищенный продукт обрабатывали со смесью $\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ (1/1) и полученный осадок отфильтровывали. Твердое вещество высушивали при 40°C в вакууме, получая продукт.

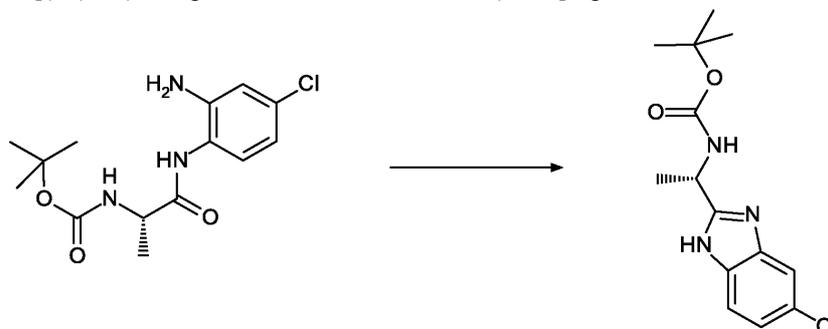
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ ($M = 313,8$ г/моль).

R_f (ТШХ): 0,3 (CyH/EtOAc 1/1).

Пример XII.

Пример XII.1 (общий путь).

трет-Бутил N-[(1S)-1-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамат



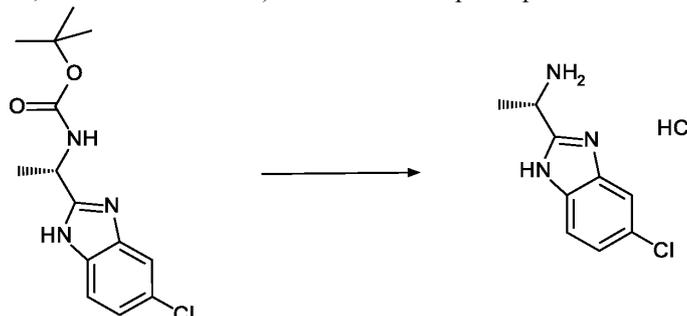
Смесь 525 мг (1,67 ммоль) трет-бутил N-[(1S)-1-[(2-амино-4-хлорфенил)карбамоил]этил]карбамата и 5 мл HOAc перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Смесь вливали в лед и осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме и обрабатывали с помощью Et_2O . Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали насухо в вакууме. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ ($M = 295,8$ г/моль).

R_f (ТШХ): 0,35 ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 2/1).

Пример XIII.

Пример XIII.1 (общий путь).

(1S)-1-(5-Хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид



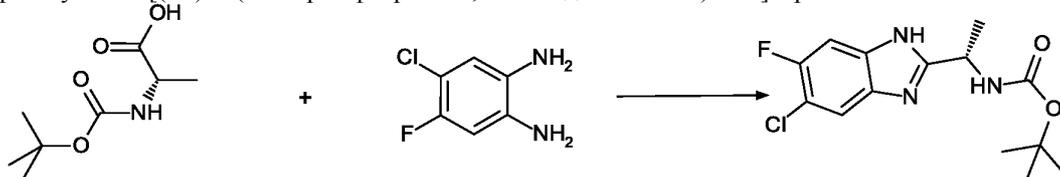
К смеси 1,03 г (3,48 ммоль) трет-бутил N-[(1S)-1-(5-хлор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамата в

10 мл EtOH добавляли 20 мл конц. HCl и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток обрабатывали с EtOH. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью Et₂O и высушивали при 40°C в вакууме, получая продукт в виде синего порошка.

Пример XIV.

Пример XIV.1 (общий путь).

трет-Бутил N-[(1S)-1-(5-хлор-6-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамат



К смеси 3,78 г (20,0 ммоль) (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты и 3,21 г (20,0 ммоль) 4-хлор-5-фторбензол-1,2-диамина в 30 мл ТГФ по каплям добавляли 4,54 г (22,0 ммоль) DCC, растворенного в 50 мл ТГФ, при охлаждении на льду и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение выходных. Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью ТГФ и фильтрат концентрировали в вакууме насухо. Остаток растворяли в 70 мл HOAc и смесь перемешивали при 55°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт растворяли в ДХМ и промывали с помощью H₂O и NaHCO₃ раствор (5%). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/EtOH; 1-3% EtOH) и растирали в порошок 2х с DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали, получая продукт.

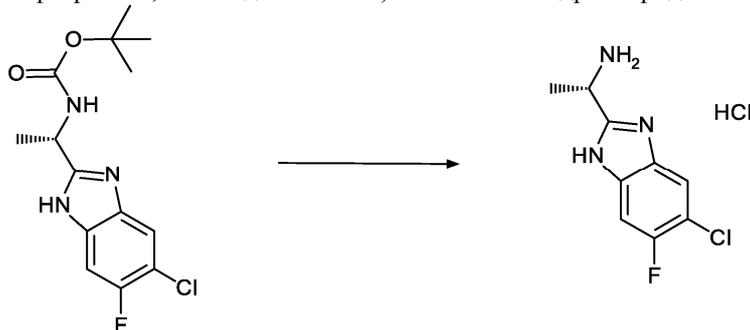
C₁₄H₁₇ClFN₃O₂ (M = 313,8 г/моль).

R_f (ТШХ): 0,4 (PE/EtOAc 7/3).

Пример XV.

Пример XV.1 (общий путь).

(1S)-1-(5-Хлор-6-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этан-1-амин гидрохлорид



Смесь 2,60 г (8,29 ммоль) трет-бутил N-[(1S)-1-(5-хлор-6-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]карбамата и 70 мл HCl в EtOH перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью холодного EtOH и Et₂O и высушивали.

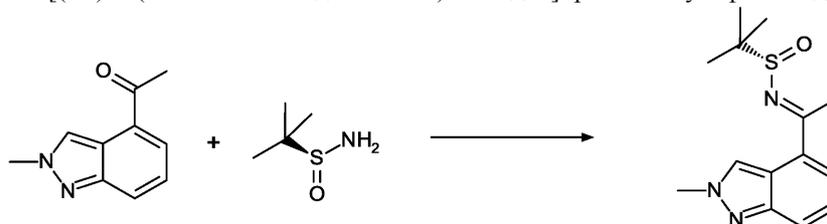
C₉H₉ClFN₃·HCl (M = 250,1 г/моль).

R_f (ТШХ): 0,3 (ДХМ/EtOH 9/1).

Пример XVI.

Пример XVI.1 (общий путь).

(S)-2-Метил-N-[(1E)-1-(2-метил-2H-индазол-4-ил)этилиден]пропан-2-сульфинамид



Смесь 0,30 г (1,72 ммоль) 1-(2-метил-2H-индазол-4-ил)этан-1-она, 0,31 г (2,58 ммоль) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида, 1,72 мл (3,44 ммоль) тетраэтокситана (2 моль/л) и 5 мл ТГФ перемешивали при 80°C в течение ночи.

После охлаждения до КТ смесь разводили с помощью 50 мл нас. раствора NaCl и 100 мл ДХМ. Полученный осадок отфильтровывали и слои разделяли.

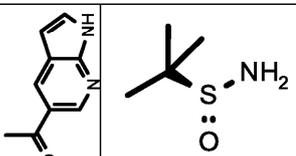
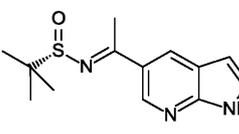
Органический слой высушивали и растворители удаляли в вакууме, получая неочищенный продукт.

C₁₄H₁₉N₃OS (M = 277,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 278 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод С).

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

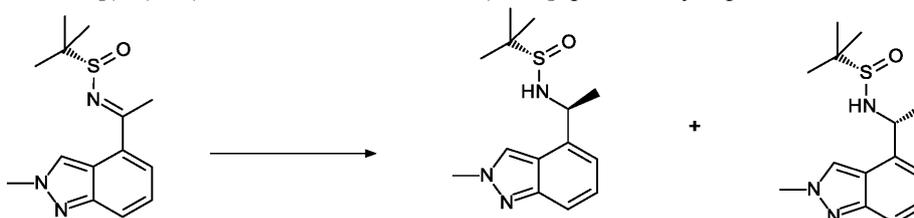
Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XVI.2			263 [M+H] ⁺	0,78 (A)

Пример XVII.

Пример XVII.1 (общий путь).

(S)-2-Метил-N-[(1S)-1-(2-метил-2H-индазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамид.

(S)-2-Метил-N-[(1R)-1-(2-метил-2H-индазол-4-ил)этил]пропан-2-сульфинамид



К смеси 0,48 г (1,73 ммоль) (S)-2-метил-N-[(1E)-1-(2-метил-2H-индазол-4-ил)этилиден]пропан-2-сульфинамида и 5 мл ТГФ добавляли 0,5 мл H₂O и смесь охлаждали до -50°C. Затем добавляли 0,20 г (5,18 ммоль) боргидрида натрия и смесь позволяли возвратиться до КТ.

Реакционную смесь промывали с помощью смеси нас. раствора NaHCO₃ и H₂O (1/1). Органический слой высушивали и неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH)

Продукт А:

C₁₄H₂₁N₃OS (M = 279,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 280 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,83 мин (метод С).

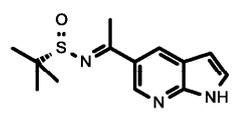
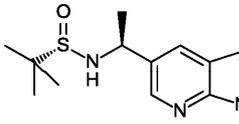
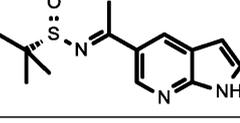
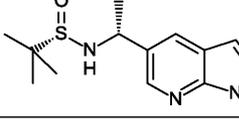
Продукт В:

C₁₄H₂₁N₃OS (M = 279,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 280 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,79 мин (метод С).

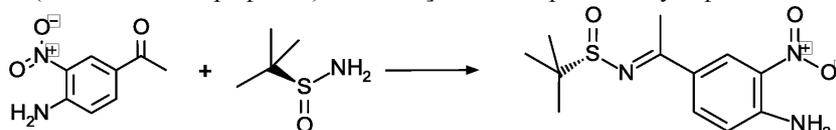
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример XVII.1), описанной выше:

Пр.	Исходное вещество	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
XVII.2. A			266 [M+H] ⁺	0,69 (A)
XVII.2. B			266 [M+H] ⁺	0,66 (A)

Пример XVIII.

Пример XVIII.1 (общий путь).

(S)-N-[(1E)-1-(4-Амино-3-нитрофенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь 400 мг (2,00 ммоль) 1-(4-амино-3-нитрофенил)этан-1-она, 296 мг (2,44 ммоль) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида, 2,22 мл тетраэтокситана (2 моль/л) и 8 мл ТГФ перемешивали при 80°C в течение ночи.

После охлаждения до КТ смесь разводили с помощью 50 мл смеси нас. раствора NaCl и H₂O (1/1). Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью EtOAc и слои разделяли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и приготавливали для колоночной хроматографии. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH, 2-20% MeOH).

C₁₂H₁₇N₃O₃S (M = 283,4 г/моль).

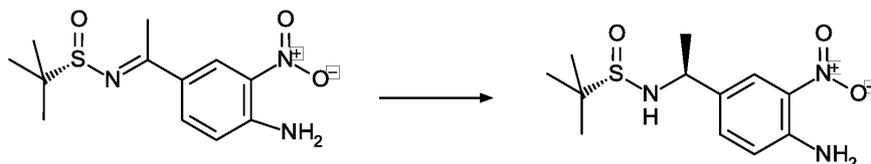
ЭРИ-МС: 284 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,88 мин (метод С).

Пример XIX.

Пример XIX.1 (общий путь).

(S)-N-[(1S)-1-(4-Амино-3-нитрофенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



К смеси 565 мг (2,00 ммоль) (S)-N-[(1E)-1-(4-амино-3-нитрофенил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида в 11 мл ТГФ добавляли 0,20 мл H₂O и смесь охлаждали до -50°C. Затем добавляли 227 мг (5,98 ммоль) боргидрида натрия и смесь позволяли возвратиться до КТ.

Реакционную смесь промывали 2x с нас. раствора NH₄Cl. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая неочищенный продукт.

C₁₂H₁₉N₃O₃S (M = 285,4 г/моль).

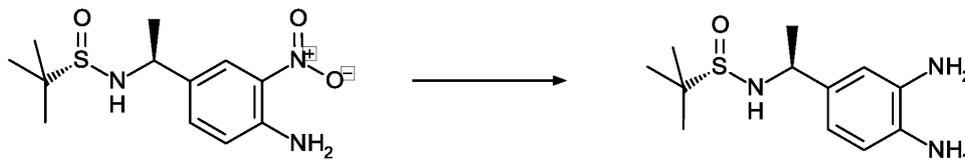
ЭРИ-МС: 286 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод С).

Пример XX.

Пример XX.1 (общий путь).

(S)-N-[(1S)-1-(3,4-Диаминофенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь 581 мг (2,00 ммоль) (S)-N-[(1S)-1-(4-амино-3-нитрофенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида 58,1 мг Pd/C и 10 мл ТГФ перемешивали при КТ в течение ночи при давлении H₂ 3 бар. Растворитель упаривали, получая неочищенный продукт.

C₁₂H₂₁N₃OS (M = 255,4 г/моль).

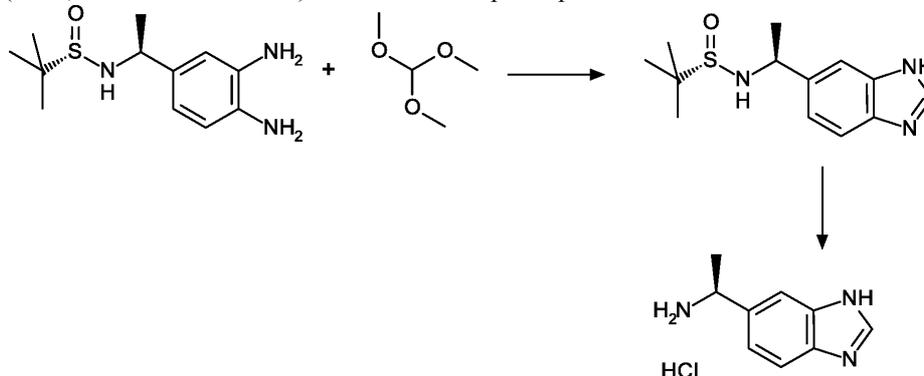
ЭРИ-МС: 256 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,70 мин (метод С).

Пример XXI.

Пример XXI.1 (общий путь).

(1S)-1-(1H-1,3-Бензодиазол-6-ил)этан-1-амин гидрохлорид



Смесь 75,0 мг (0,29 ммоль) (S)-N-[(1S)-1-(3,4-диаминофенил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и 1 мл триметоксиметана перемешивали в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь разводили с помощью смеси нас. раствора NaHCO₃ и H₂O (1/1) и экстрагировали 2x с EtOAc.

Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме.

C₁₃H₁₉N₃OS (M = 265,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 266 [M+H]⁺.

R_f (ВЭЖХ): 0,75 мин (метод С).

Оставшийся продукт растворяли в 2 мл ТГФ и добавляли 0,5 мл HCl (4 моль/л в диоксане) при 0°C. Реакционную смесь позволяли возвратиться до КТ и растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_9H_{11}N_3 \cdot HCl$ (M = 197,7 г/моль).

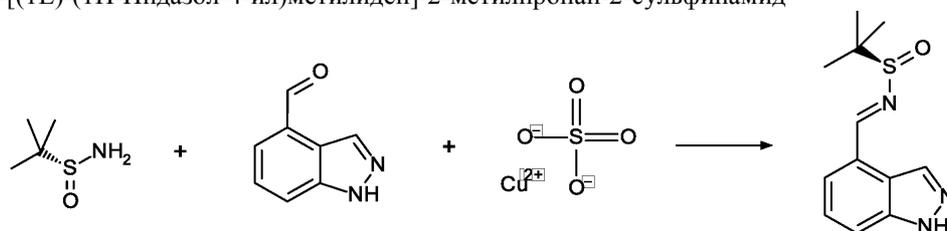
ЭРИ-МС: 162 [M+H]⁺.

R_f (ВЭЖХ): 0,10 мин (метод А).

Пример XXII.

Пример XXII.1 (общий путь).

(R)-N-[(1E)-(1H-Индазол-4-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид



Смесь 330 мг (2,72 ммоль) (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 5 мл ДХМ добавляли к 869 мг (5,45 ммоль) высушивали с сульфатом меди (2+) и затем добавляли 438 мг (3,00 ммоль) 1H-индазол-4-карбальдегида и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Дополнительно добавляли безводный сульфат меди (2+) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 д. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; CyH/EtOAc), получая продукт.

$C_{12}H_{15}N_3OS$ (M = 249,3 г/моль).

ЭРИ-МС: 250 [M+H]⁺.

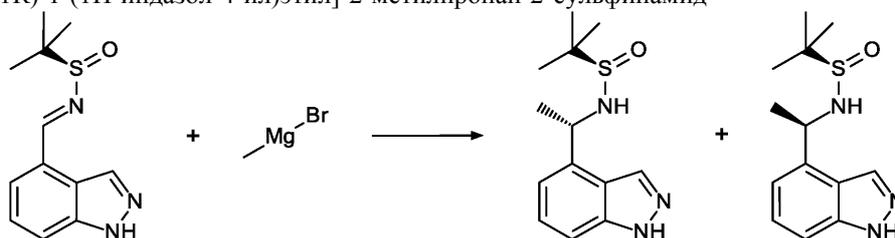
R_f (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод В).

Пример XXIII.

Пример XXIII.1 (общий путь).

(R)-N-[(1S)-1-(1H-индазол-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

(R)-N-[(1R)-1-(1H-индазол-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



К смеси 220 мг (0,88 ммоль) (R)-N-[(1E)-(1H-индазол-4-ил)метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида в 10 мл ДХМ по каплям добавляли 618 мкл (1,85 ммоль) бром(метил)магния (3 моль/л в Et₂O) при -48°C и смесь перемешивали в течение 4 ч. После достижения КТ растворители удаляли в вакууме.

Неочищенный продукт растворяли в ДМФА и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая 2 продукта.

Продукт А:

$C_{13}H_{19}N_3OS$ (M = 265,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 266 [M+H]⁺.

R_f (ВЭЖХ): 0,76 мин (метод С).

Продукт В:

$C_{13}H_{19}N_3OS$ (M = 265,4 г/моль).

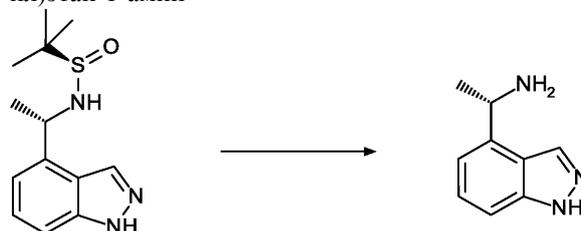
ЭРИ-МС: 266 [M+H]⁺.

R_f (ВЭЖХ): 0,80 мин (метод С).

Пример XXIV.

Пример XXIV.1 (общий путь).

(1S)-1-(1H-Индазол-4-ил)этан-1-амин



Смесь 90,0 мг (0,34 ммоль) (R)-N-[(1S)-1-(1H-индазол-4-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида и 5 мл HCl в MeOH перемешивали при КТ в течение ночи. Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_9H_{11}N_3$ (M = 161,2 г/моль).

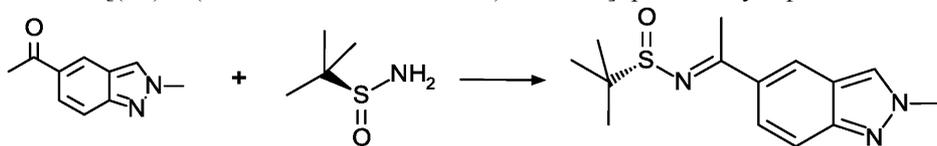
ЭРИ-МС: 145 [M-NH₂]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,38 мин (метод В).

Пример XXV.

Пример XXV.1 (общий путь).

(S)-2-Метил-N-[(1E)-1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)этилиден]пропан-2-сульфинамид



К смеси 70,0 мг (0,40 ммоль) 1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)этан-1-она (CAS: 1159511-28-0) и 2 мл ТГФ добавляли 53,6 мг (0,44 ммоль) (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и 0,39 мл (1,61 ммоль) тетраэтокситана (85%) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Дополнительно добавляли 0,55 экв. (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч и при КТ в течение выходных. Реакционную смесь вливали в разведенный раствор NaCl, добавляли EtOAc и перемешивали в течение 5 мин. Затем полученный осадок отфильтровывали и слои разделяли. H₂O слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали над картриджом с разделением фаз и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_{14}H_{19}N_3OS$ (M = 277,4 г/моль).

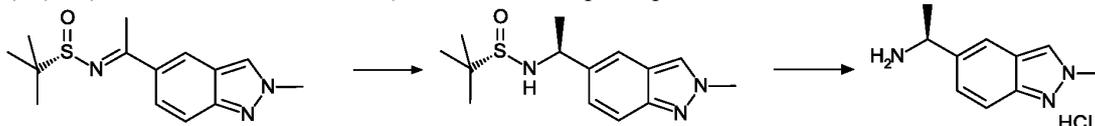
ЭРИ-МС: 278 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод С).

Пример XXVI.

Пример XXVI.1 (общий путь).

(1S)-1-(2-Метил-2H-индазол-5-ил)этан-1-амин гидрохлорид



К смеси 0,13 г (0,45 ммоль) (S)-2-метил-N-[(1E)-1-(2-метил-2H-индазол-5-ил)этилиден]пропан-2-сульфинамида, 5 мл ТГФ и 0,10 мл H₂O добавляли 51,8 мг (1,36 ммоль) натрийборгидрида при - 50°C. Реакционную смесь перемешивали 1 ч без ледяной бани.

Смесь разводили с помощью нас. NH₄Cl раствор и экстрагировали 2x с EtOAc.

Затем органический слой высушивали над картриджом с разделением фаз и растворители удаляли в вакууме.

$C_{14}H_{21}N_3OS$ (M = 279,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 280 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,83 мин (метод С).

К вышеуказанному продукту добавляли 1 мл ТГФ и 2 мл HCl (4 моль/л в диоксане) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_{10}H_{13}N_3 \cdot HCl$ (M = 211,7 г/моль).

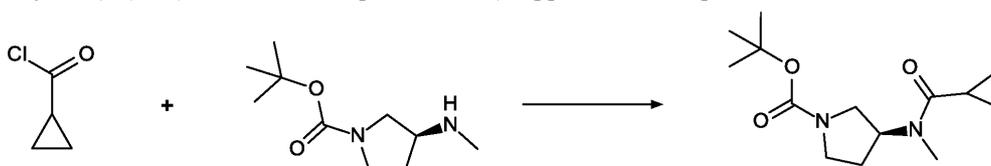
ЭРИ-МС: 159 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,66 мин (метод С).

Пример XXVI.

Пример XXVI.1 (общий путь).

трет-Бутил (3S)-3-(N-метилциклопропанамидо)пирролидин-1-карбоксилат



К 0,96 г (4,78 ммоль) трет-бутил (3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата и 3,33 мл (23,9 ммоль) ТЭА в 10 мл ДХМ по каплям добавляли 0,50 г (4,78 ммоль) циклопропанкарбонил хлорида, растворенного в 3 мл ДХМ при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин при 0°C, реакционную смесь фильтровали и разводили ДХМ. Органический слой промывали с помощью нас. раствора NaHCO₃ и воды (1/1), промывали с помощью нас. раствора NH₄Cl и с помощью нас. раствора NaCl. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_{14}H_{24}N_2O_3$ (M = 268,4 г/моль).

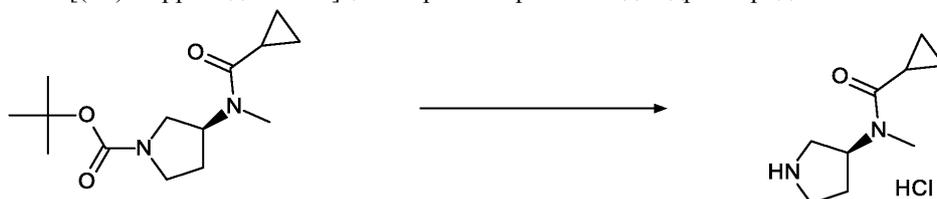
ЭРИ-МС: 270 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,52 мин (метод А).

Пример XXVII.

Пример XXVII.1 (общий путь).

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



Смесь 0,99 г (3,69 ммоль) трет-бутил (3S)-3-(N-метилциклопропанамидо)пирролидин-1-карбоксилата и 5 мл (20,0 ммоль) HCl (4 моль/л в диоксане) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

C₉H₁₆N₂O·HCl (M = 204,7 г/моль).

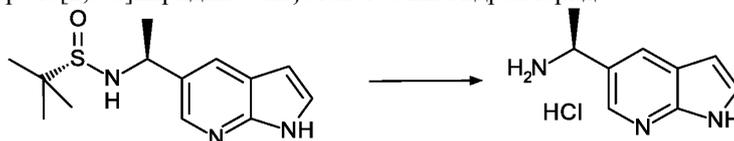
ЭРИ-МС: 169 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,57 мин (метод С).

Пример XXVIII.

Пример XXVIII.1 (общий путь).

(1S)-1-{{1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}этан-1-амин гидрохлорид



Смесь 1,20 г (4,52 ммоль) (S)-2-метил-N-[(1S)-1-{{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}этил}пропан-2-сульфинамида, 5 мл HCl в диоксане и 10 мл ТГФ перемешивали при КТ в течение 30 мин. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме, получая продукт.

C₉H₁₁N₃·HCl (M = 197,7 г/моль).

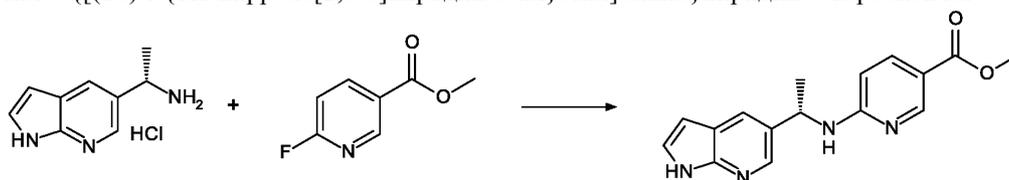
ЭРИ-МС: 162 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,09 мин (метод А).

Пример XXIX.

Пример XXIX.1 (общий путь).

Метил 6-{{[(1S)-1-{{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}этил}амино}пиридин-3-карбоксилат



Смесь 0,85 г (4,30 ммоль) гидрохлорида (1S)-1-{{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}этан-1-амина, 0,67 г (4,30 ммоль) метил 6-фторпиридин-3-карбоксилата, 3,68 (22,0 ммоль) DIPEA и 5 мл ДМСО перемешивали при 0°C/120°C в течение 2 ч.

Реакционную смесь очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

C₁₆H₁₆N₄O₂ (M = 296,3 г/моль).

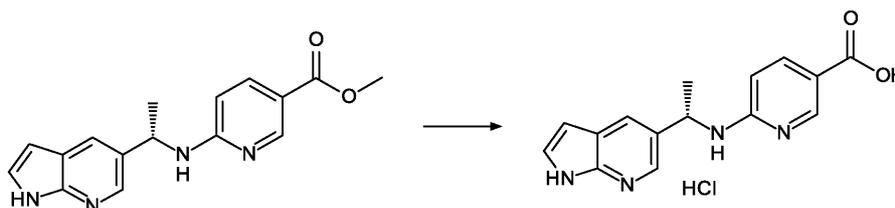
ЭРИ-МС: 297 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,84 мин (метод С).

Пример XXX.

Пример XXX.1 (общий путь).

Гидрохлорид 6-{{[(1S)-1-{{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}этил}амино}пиридин-3-карбоновой кислоты



Смесь 0,15 г (0,51 ммоль) метил 6-{{[(1S)-1-{{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}этил}амино}пиридин-3-карбоксилата и 3 мл полу конц. HCl перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли в вакууме при КТ, получая продукт.

$C_{15}H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ ($M = 318,8$ г/моль).

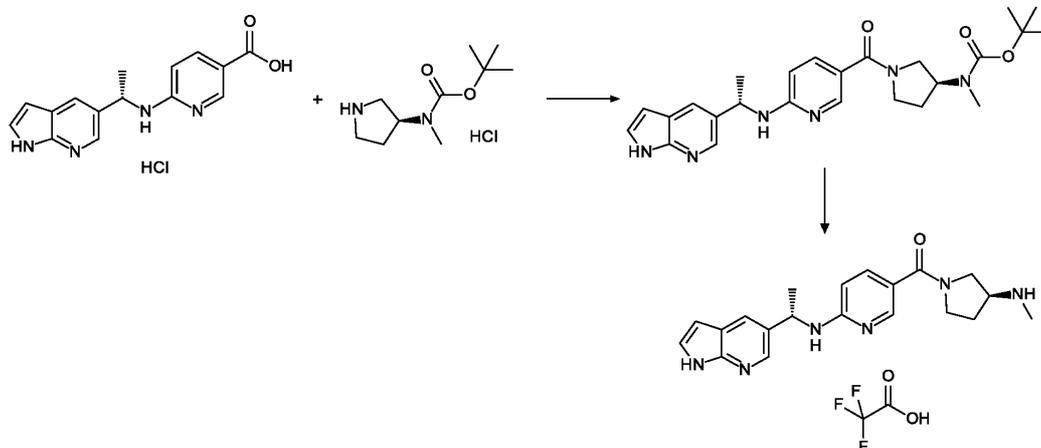
ЭРИ-МС: 283 $[M+H]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,56 мин (метод А).

Пример XXXI.

Пример XXXI.1 (общий путь).

5-[(3S)-3-(Метиламино)пирролидин-1-карбонил]-N-[(1S)-1-{1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил}этил]пиридин-2-амин трифторуксусной кислоты



К смеси 0,32 г (1,00 ммоль) гидрохлорида 6-[(1S)-1-{1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил}этил]амино}пиридин-3-карбоновой кислоты, 0,29 г (1,21 ммоль) гидрохлорида трет-бутил N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата, 1,72 мл (10,0 ммоль) DIPEA и 3 мл ДМФА добавляли 0,46 г (1,21 ммоль) HATU и смесь перемешивали несколько минут. Реакционную смесь разводили с помощью MeOH, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH). $C_{25}H_{32}N_6O_3$ ($M = 464,6$ г/моль)

ЭРИ-МС: 465 $[M+H]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (метод С).

Вышеуказанный продукт растворяли в 10 мл ДХМ и добавляли 2,5 мл ТФУ.

Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч.

$C_{20}H_{24}N_6O \cdot C_2HF_3O_2$ ($M = 478,5$ г/моль).

ЭРИ-МС: 365 $[M+H]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,73 мин (метод С).

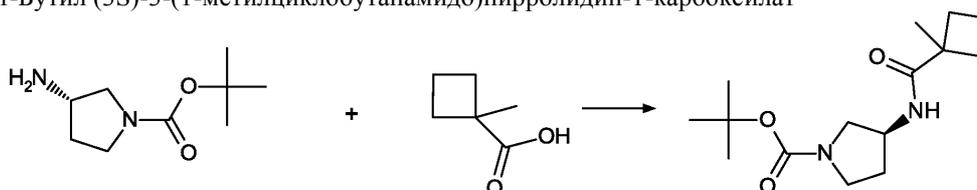
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример XXXI.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R_t [мин] (метод)
XXXI.2	II.1		1. КТ, 10 мин 2. КТ, в течение ночи, упаривание	351 $[M+H]^+$	0,61 (С)

Пример XXXII.

Пример XXXII.1 (общий путь).

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



Смесь 0,55 г (4,83 ммоль) 1-метилциклобутан-1-карбоновой кислоты, 2,08 мл (12,1 ммоль) DIPEA, 1,94 г (6,04 ммоль) и 7,5 мл ДМФА перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем добавляли 0,75 г (4,03 ммоль) трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разводили с помощью EtOAc, промывали с помощью полу конц. NaHCO₃ раствор, 1x с помощью нас. раствора NH₄Cl и 2x с помощью полу нас. раствора NaCl. Органический слой

высушивали над Na_2SO_4 и растворители удаляли в вакууме, получая неочищенный продукт.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 282,4$ г/моль).

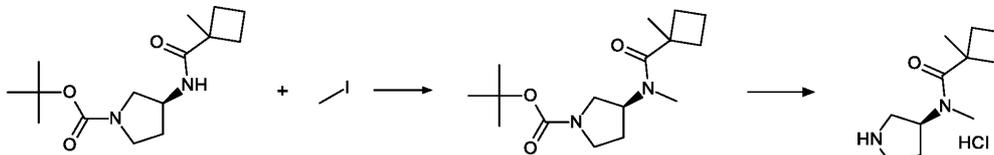
ЭРИ-МС: 183 $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,92 мин (метод С).

Пример XXXIII.

Пример XXXIII.1 (общий путь).

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



К смеси 1,37 г (4,85 ммоль) трет-бутил (3S)-3-(1-метилциклобутанамидо)пирролидин-1-карбоксилата и 10 мл ТГФ добавляли 0,44 мл (7,03 ммоль) йодметана и смесь охлаждали до -10°C . Затем добавляли 0,33 г (8,31 ммоль) гидроксида натрия (60%) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разводили с помощью полу конц. раствора NaHCO_3 и EtOAc и интенсивно перемешивали. Слои разделяли и H_2O слой экстрагировали 2х с EtOAc . Объединенные органические слои высушивали над картриджем с разделением фаз и растворители удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$), получая промежуточное соединение.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 296,4$ г/моль).

ЭРИ-МС: 241 $[\text{M}+\text{H}-\text{трет-бутил}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,98 мин (метод А).

К вышеуказанному продукту добавляли 4 мл MeOH и 4 мл HCl (4 моль/л в диоксане) и смесь перемешивали при КТ в течение выходных. Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ ($M = 232,8$ г/моль).

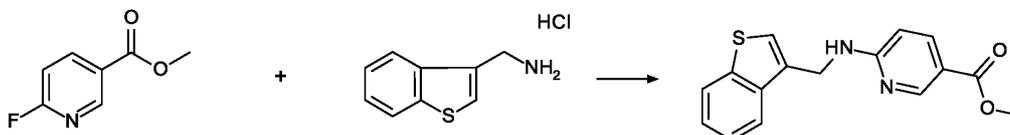
ЭРИ-МС: 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,57 мин (метод А).

Пример XXXIV.

Пример XXXIV.1 (общий путь).

Метил 6-{{(1-бензотиофен-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоксилат



К смеси 0,78 г (5,00 ммоль) метил 6-фторпиридин-3-карбоксилата и 10 мл ДМСО добавляли 2,58 мл (15,0 ммоль) DIPEA и 1,00 г гидрохлорида (5,00 ммоль) 1-(1-бензотиофен-3-ил)метанамина и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$). Фракции объединяли, органический растворитель удаляли в вакууме, полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью H_2O и высушивали на воздухе, получая белое твердое вещество.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ($M = 298,4$ г/моль).

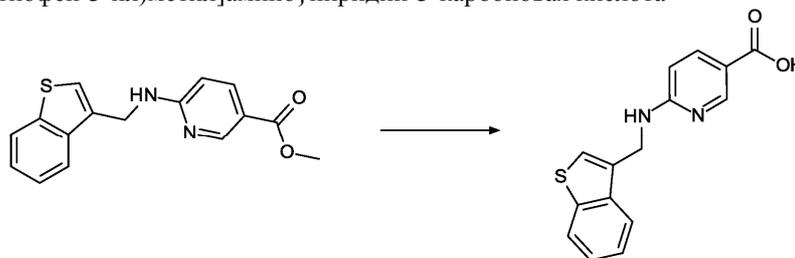
ЭРИ-МС: 299 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 1,00 мин (метод С).

Пример XXXV.

Пример XXXV.1 (общий путь).

6-{{(1-Бензотиофен-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоновая кислота



Смесь 1,10 г (3,69 ммоль) метил 6-{{(1-бензотиофен-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоксилата и 10 мл HCl (4 моль/л) перемешивали при 90°C в течение 1 ч.

Образовывался осадок и реакционную смесь разводили с помощью 50 мл ТГФ и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Затем добавляли 10 мл конц. HCl и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Растворители удаляли в вакууме, и остаток обрабатывали 2х с толуолом, который также удаляли в вакууме.

Оставшееся желтое масло растворяли в MeOH и очищали путем ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$).

$C_{15}H_{12}N_2O_2S$ (M = 284,3 г/моль).

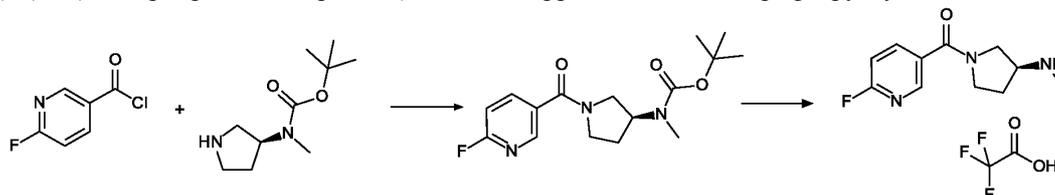
ЭРИ-МС: 285 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,56 мин (метод С).

Пример XXXVI.

Пример XXXVI.1 (общий путь)

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



К 2,84 г (14,2 ммоль) трет-бутил N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата и 9,86 мл (70,8 ммоль) ТЭА в 40 мл ДХМ по каплям добавляли 2,26 г (14,2 ммоль) 2-фторпиридин-5-карбонил хлорида (CAS № 65352-94-5), растворенного в 30 мл ДХМ при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин при 0°C, реакционную смесь фильтровали и очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 99/1-90/10).

$C_{16}H_{22}FN_3O_3$ (M = 323,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 268 [M+H-трет-бутил]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,89 мин (метод С).

К вышеуказанному продукту добавляли 25 мл ДХМ и 5 мл ТФУ и смесь перемешивали при КТ в течение выходных. Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

$C_{11}H_{14}FN_3O \cdot C_2HF_3O_2$ (M = 337,3 г/моль)

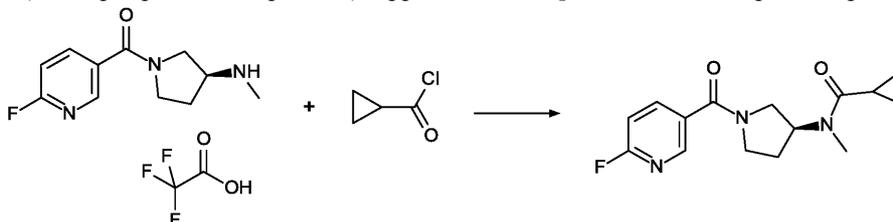
ЭРИ-МС: 224 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,61 мин (метод С).

Пример XXXVII.

Пример XXXVII.1 (общий путь).

N-[(3S)-1-(6-Фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилциклопропанкарбоксамид



К 2,40 г (7,12 ммоль) (3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)-N-метилпирролидин-3-амин трифторуксусной кислоты и 4,95 мл (35,6 ммоль) ТЭА в 40 мл ДХМ по каплям добавляли 0,82 г (7,83 ммоль) циклопропанкарбонил хлорида, растворенного в 10 мл ДХМ при 0°C. После перемешивания в течение 10 мин при 0°C, реакционную смесь промывали с помощью смеси нас. раствора NaHCO₃ и воды (1/1) и нас. раствора NaCl. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH 99/1-90/10), получая продукт.

$C_{15}H_{18}FN_3O_2$ (M = 291,3 г/моль).

ЭРИ-МС: 292 [M+H]⁺.

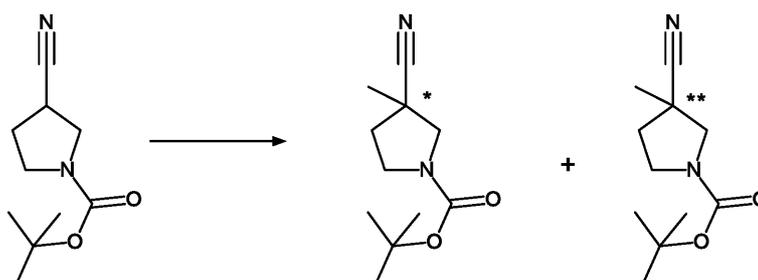
R_t (ВЭЖХ): 0,72 мин (метод А).

Пример XXXVIII.

Пример XXXVIII.1 (общий путь)

трет-Бутил (3S)-3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилат.

трет-Бутил (3R)-3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



Реакцию осуществляли в атмосфере Ar. К смеси добавляли 2,70 г (13,8 ммоль) трет-бутил 3-цианопирролидин-1-карбоксилата и 40 мл ТГФ 15,1 мл (15,1 ммоль) LiHMDS при -78°C. После переме-

шивания в течение 30 мин при -78°C по каплям добавляли 1,28 мл (20,6 ммоль) йодметана. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78°C и 30 мин при КТ. Смесь вливали в 100 мл смеси нас. водн. NH_4Cl раствор и вода (1:1) и экстрагировали 2х с EtOAc .

Органический слой промывали с помощью соляного раствора, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель упаривали. Неочищенный продукт очищали путем хиральной СФХ (метод G).

* или ** Абсолютную стереохимию в хиральном центре энантимерно чистых соединений не определяли.

Продукт А (первое элюирование):

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 210,3$ г/моль),

R_t (ВЭЖХ): 2,58 мин (метод J).

Продукт В (второе элюирование):

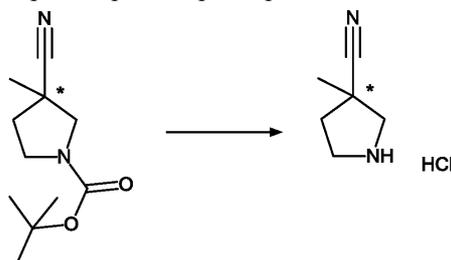
$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 210,3$ г/моль),

R_t (ВЭЖХ): 3,65 мин (метод J).

Пример XXXIX.

Пример XXXIX.1 (общий путь).

(3S)-3-Метилпирролидин-3-карбонитрил гидрохлорид



К смеси 1,25 г (5,95 ммоль) трет-бутил 3-циано-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (пример XIII.1.A) в 10 мл диоксана добавляли 2,97 мл (11,9 ммоль) HCl (4 М в диоксан) и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью диоксана и высушивали на воздухе.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ ($M = 146,6$ г/моль).

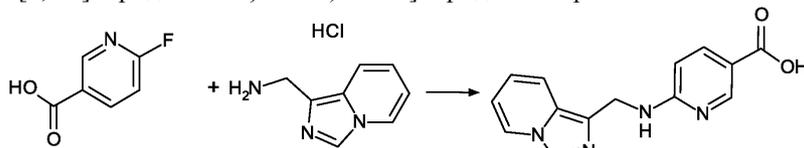
ЭРИ-МС: 111 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_t (ТШХ): 0,3 (SiO_2 , ДХМ/MeOH/ NH_3 9/1/0,1).

Пример XXXX.

Пример XXXX.1 (общий путь).

6-[(Имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил)метил]амино]пиридин-3-карбоновая кислота



Смесь 250 мг (1,77 ммоль) 6-фторпиридин-3-карбоновой кислоты, 651 мг (3,54 ммоль) гидрохлорида 1-{имидазо[1,5-а]пиридин-1-ил}метанамина, 980 мг (7,09 ммоль) карбоната калия и 2 мл ДМСО перемешивали при 150°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и очищали путем ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 268,3$ г/моль).

ЭРИ-МС: 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

R_t (ВЭЖХ): 0,3 мин (метод H).

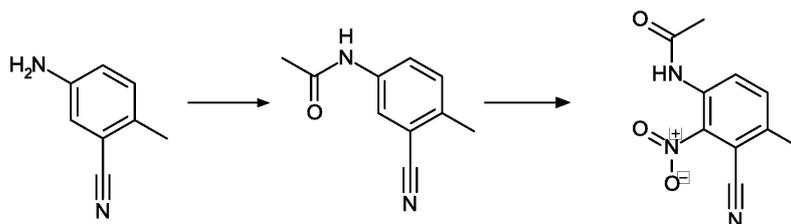
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример XXXX.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества	Структура	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R_t [мин] (метод)
XXXX. 2			269 $[\text{M}+\text{H}]^+$	0,23 (H)

Пример XXXXI.

Пример XXXXI.1.

N-(3-Циано-4-метил-2-нитрофенил)ацетамид

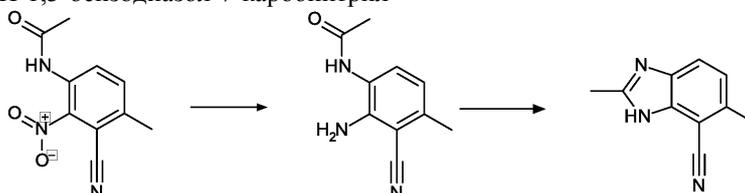


К 65,0 г (XXX ммоль) 5-амино-2-метилбензонитрила добавляли 85 мл уксусного ангидрида (образовывался раствор; экзотермическая реакция). При охлаждении продукт кристаллизовался. К реакционной смеси добавляли простой эфир, осадок отфильтровывали и промывали с помощью простого эфира, получая влажное промежуточное соединение. 85,0 г влажного промежуточного соединения порциями добавляли к 300 мл дымящей HNO_3 при -30°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем реакционную смесь вливали в ледяную воду. Полученный осадок отфильтровывали и промывали с помощью H_2O . Твердое вещество высушивали в течение ночи на воздухе и затем перекристаллизовывали из EtOH . $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 219,2$ г/моль)

Пример XXXXII.

Пример XXXXII.1.

2,6-Диметил-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбонитрил



Смесь 22 г (0,1 моль) N-(3-циано-4-метил-2-нитрофенил)ацетамида, 2 г Pd/C (10%) и 800 мл MeOH обрабатывали под давлением H_2 5 бар при КТ в течение X ч. Смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, получая промежуточное соединение.

18 г (0,10 моль) промежуточного соединения и 400 мл MeOH нагревали (раствор) и в течение 30 мин в колбе с обратным холодильником газ HCl барботировали а реакцию. После охлаждения до КТ полученный белый осадок отфильтровывали и промывали с помощью Et_2O .

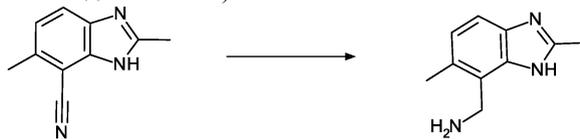
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3$ ($M = 171,2$ г/моль).

R_f (ТШХ): 0,55 (ДХМ/MeOH 9/1).

Пример XXXXIII.

Пример XXXXIII.1.

1-(2,6-Диметил-1Н-1,3-бензодиазол-7-ил)метанамин



Смесь 2,80 г (16,4 ммоль) 2,6-диметил-1Н-1,3-бензодиазол-7-карбонитрила, 1,00 г никеля Ренея и 50 мл NH_3 в MeOH перемешивали при 50°C и давлении H_2 3 бар в течение X ч. Реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Оставшийся неочищенный продукт растирали в порошок с Et_2O и продукт отфильтровывали в виде белого твердого вещества.

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$ ($M = 175,2$ г/моль).

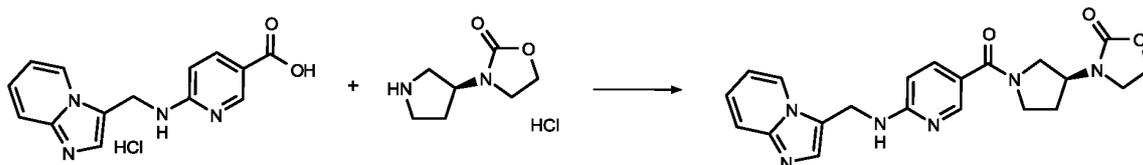
R_f (ТШХ): 0,12 (ДХМ/MeOH/ NH_3 9/1/0,1).

Получение конечных соединений.

Пример 1.

Пример 1.1 (общий путь).

3-[(3S)-1-{6-[(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} метил)амино]пиридин-3-карбонил} пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-он



К смеси 50,0 мг (0,16 ммоль) гидрохлорида 6-[(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил} метил)амино]пиридин-3-карбоновой кислоты (пр. II.1) и 37,9 мг (0,20 ммоль) гидрохлорида 3-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-она (пр. III.1) в 2 мл ДМФА и 168 мкл (0,98 ммоль) DIPEA добавляли 93,6 мг (0,25 ммоль) HATU и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Смесь очищали путем ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$), получая продукт.

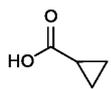
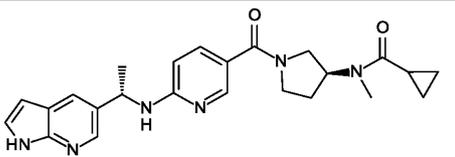
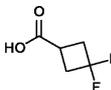
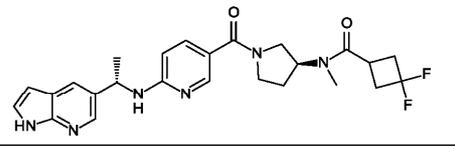
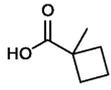
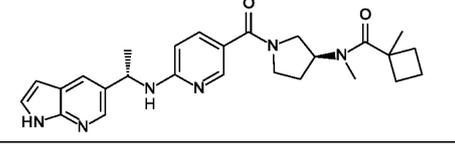
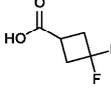
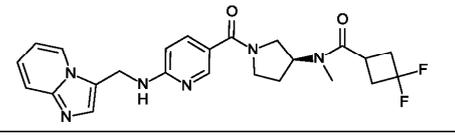
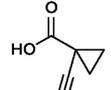
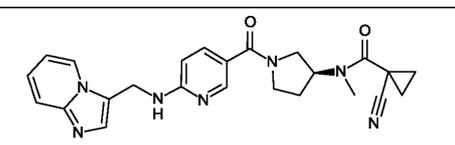
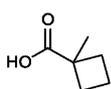
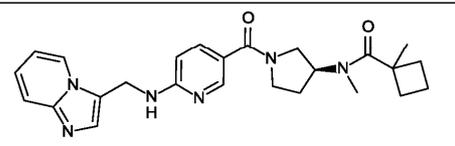
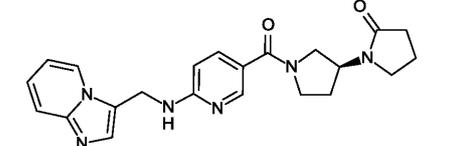
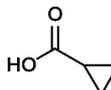
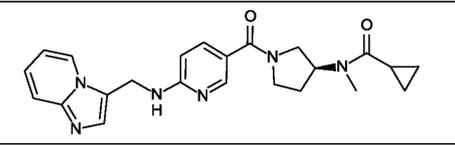
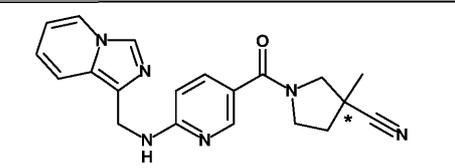
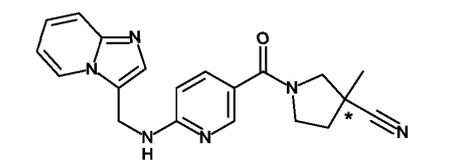
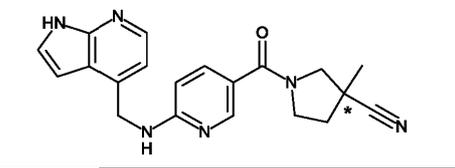
$C_{21}H_{22}N_6O_3$ (M = 406,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 407 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,67 мин (метод С).

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

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R _t [мин] (метод)
1.2	XXX.1	XXV II.1			433 [M+H] ⁺	0,81 (C)
1.3		XXX I.1			458 [M+H] ⁺	0,80 (C)
1.4		XXX I.1			447 [M+H] ⁺	0,85 (C)
1.5		XXX I.1			447 [M+H] ⁺	0,67 (A)
1.6		XXX I.1			483 [M+H] ⁺	0,84 (C)
1.7		XXX I.1			458 [M+H] ⁺	0,63 (A)
1.8	XXX.1	XXX III.1			461 [M+H] ⁺	0,87 (C)

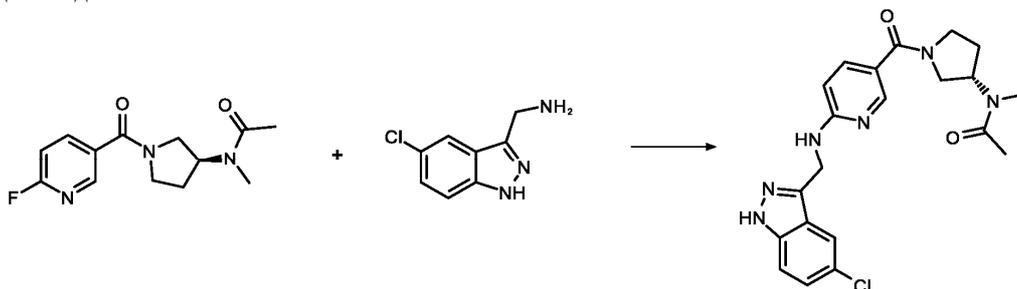
1,9		XXX I.1			365 [M+H] I ⁺	0,73 (C)
1,1 0		XXX I.1			483 [M+H] I ⁺	0,67 (A)
1,1 1		XXX I.1			461 [M+H] I ⁺	0,69 (C)
1,1 2		XXX I.2			469 [M+H] I ⁺	0,54 (E)
1,1 3		XXX I.2			444 [M+H] I ⁺	0,72 (C)
1,1 4		XXX I.2			447 [M+H] I ⁺	0,78 (C)
1,1 5	II.1	III.2			405 [M+H] I ⁺	0,68 (C)
1,1 6		XXX I.2			419 [M+H] I ⁺	0,73 (C)
1,1 7	XXXX.1	XXX IX.1		КТ, в тече -нис ночи	361 [M+H] I ⁺	0,49 (D)
						
1,1 8	II.1	XXX IX.1		КТ, в тече -нис ночи	361 [M+H] I ⁺	0,46 (D)
1,1 9	XXXX.2	XXX IX.1		КТ, в тече -нис ночи	361 [M+H] I ⁺	0,47 (D)

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

Пример 2.

Пример 2.1 (общий путь).

N-[(3S)-1-(6-{{(5-Хлор-1H-индазол-3-ил)метил}амино} пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



К смеси 26,5 мг (0,10 ммоль) N-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамида в 1 мл ДМСО добавляли 51,6 мкл (0,30 ммоль) DIPEA и 21,8 мг (0,12 ммоль) (5-хлор-1H-индазол-3-ил)метанамина и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C.

Смесь фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/ТФУ), получая продукт.

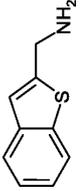
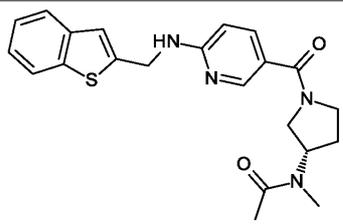
C₂₁H₂₃ClN₆O₂ (M = 426,9 г/моль).

ЭРИ-МС: 427 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,44 мин (метод G).

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

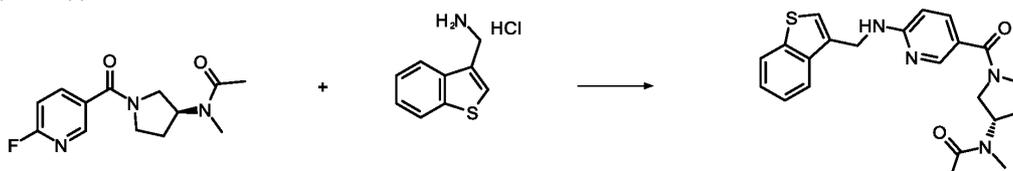
Пр.	Исходные вещества	Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ R _t [мин] (метод)
2.2	IV. 1 			417 [M+H] ⁺	0,54 (F)
2.3	IV. 1 		100 °C, 1,5 д	443 [M+H] ⁺	0,56 (F)
2.4	IV. 1 		120 °C в течение ночи	410 [M+H] ⁺	0,60 (B)
2.5	IV. 1 			406 [M+H] ⁺	0,44 (G)

2,6	IV. 1			120 °C в те- чение ночи	409 [M+H] +	0,50 (F)
-----	----------	---	---	----------------------------------	-------------------	-------------

Пример 3.

Пример 3.1 (общий путь).

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



К смеси 250 мг (0,94 ммоль) N-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамида в 10 мл ДМСО добавляли 486 мкл (0,28 ммоль) DIPEA и 226 мг (0,11 ммоль) гидрохлорида 1-(1-бензотиофен-3-ил)метанамина и реакцию перемешивали в течение ночи при 100°C. Смесь фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (АСN/H₂O/NH₄OH). После сушки вымораживанием продукт повторно очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 7/3). Растворители удаляли в вакууме и оставшийся продукт растворяли в диоксане и лиофилизировали.

C₂₂H₂₄N₄O₂S (M = 408,5 г/моль).

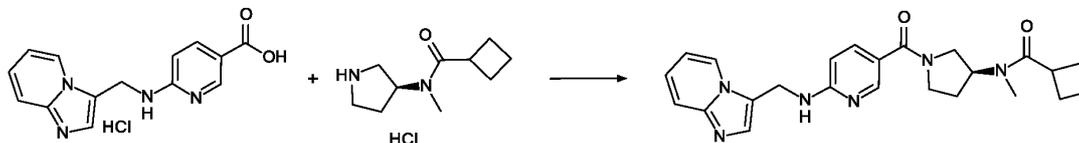
ЭРИ-МС: 409 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,86 мин (метод С).

Пример 4.

Пример 4.1 (общий путь).

N-[(3S)-1-{{6-{{(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбонил}пирролидин-3-ил]-N-метилциклобутанкарбоксамид



К смеси 0,15 г (0,49 ммоль) гидрохлорида 6-{{(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбонилной кислоты, 0,16 г (0,74 ммоль) гидрохлорида N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид, 0,84 мл (0,49 ммоль) DIPEA в 3 мл ДМФА добавляли 0,28 г (0,74 ммоль) НАТУ и реакцию перемешивали при КТ в течение 5 мин. Смесь очищали путем ВЭЖХ (АСN/H₂O/NH₄OH). Органический растворитель удаляли в вакууме и оставшийся раствор разводили с помощью нас. NaHCO₃ раствор и экстрагировали 2х с ДХМ. Органический слой высушивали над картриджем с разделением фаз и растворитель удаляли в вакууме. Оставшееся твердое вещество очищали путем колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/MeOH, 98/2-80/20). Растворители удаляли в вакууме, получая продукт.

C₂₄H₂₈N₆O₂ (M = 432,5 г/моль).

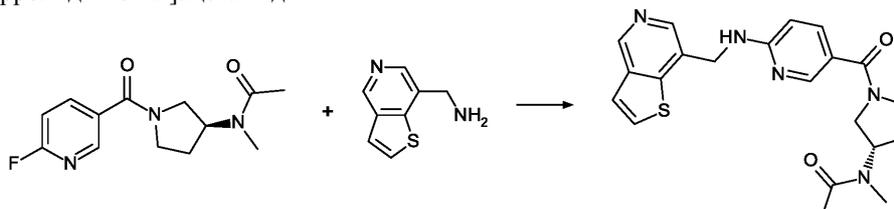
ЭРИ-МС: 433 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,78 мин (метод С).

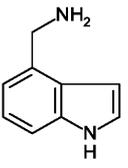
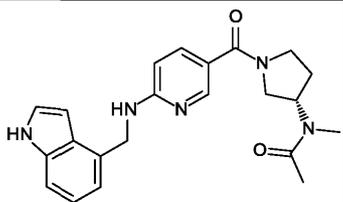
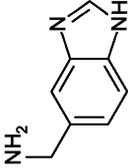
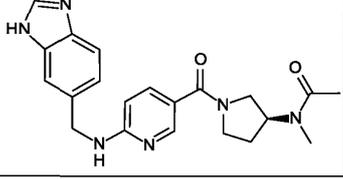
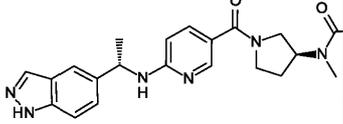
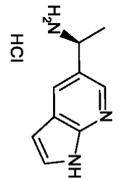
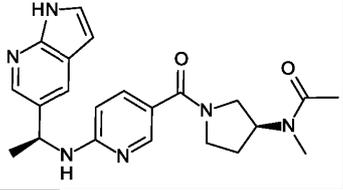
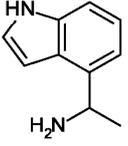
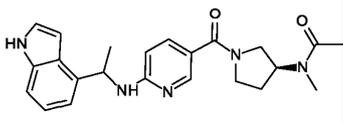
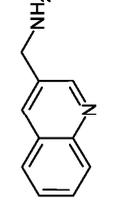
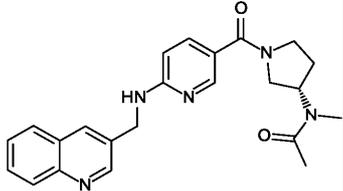
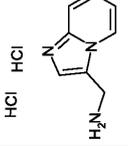
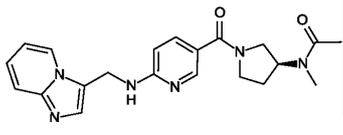
Пример 5.

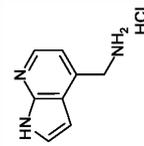
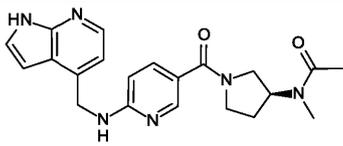
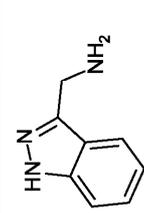
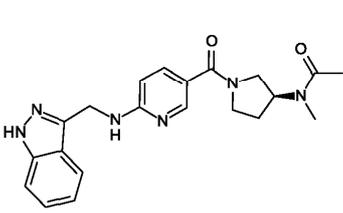
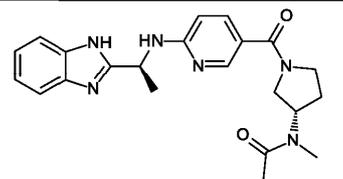
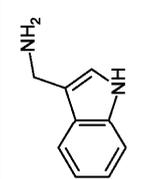
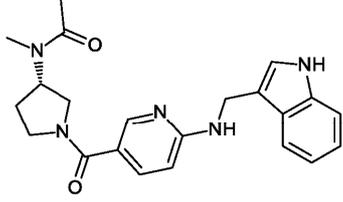
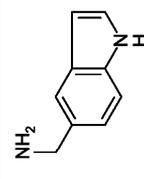
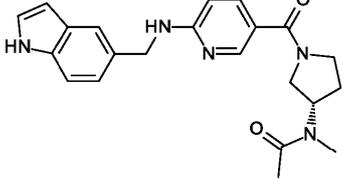
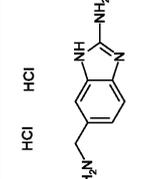
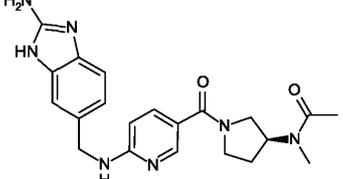
Пример 5.1 (общий путь).

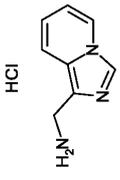
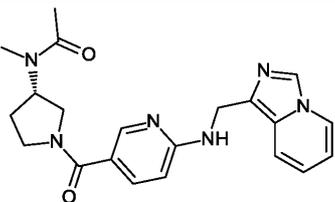
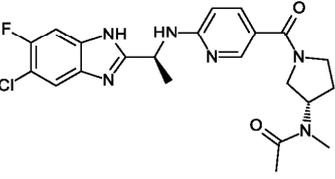
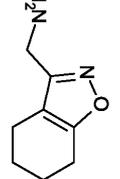
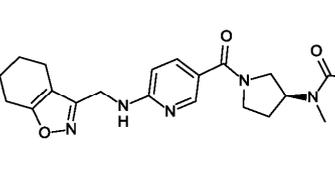
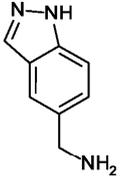
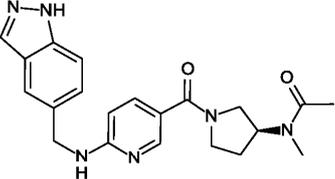
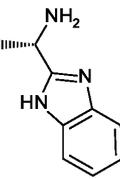
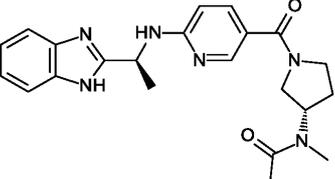
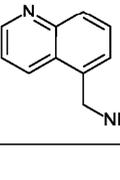
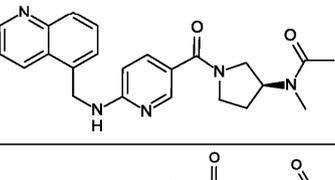
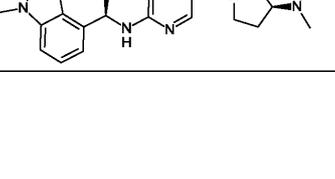
N-Метил-N-[(3S)-1-{{6-{{(тиено[3,2-с]пиридин-7-ил)метил}амино}пиридин-3-карбонил}пирролидин-3-ил]ацетамид

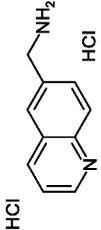
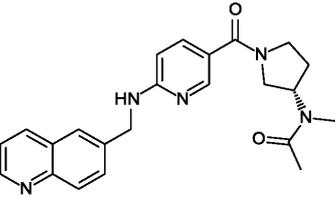
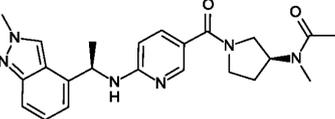
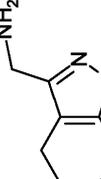
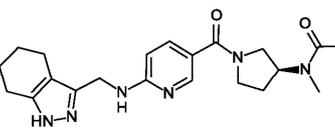
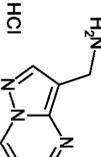
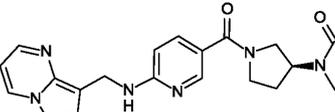
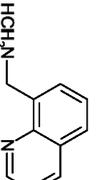
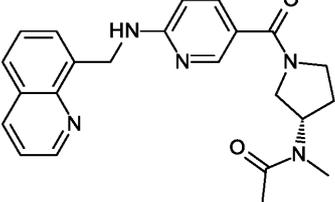
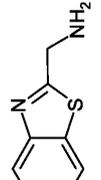
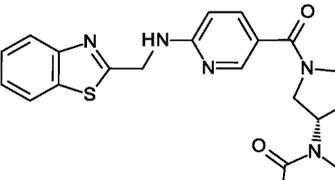


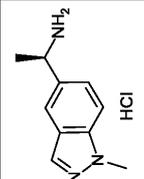
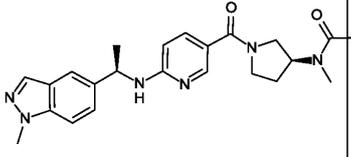
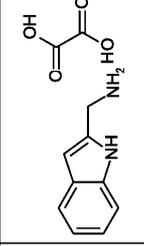
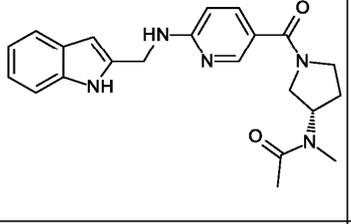
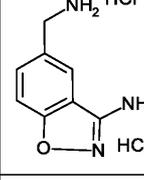
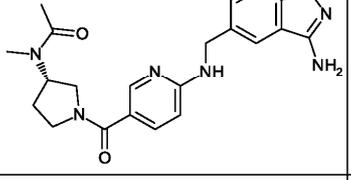
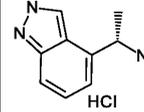
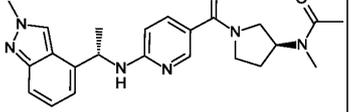
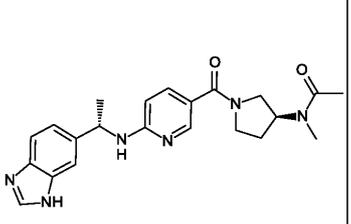
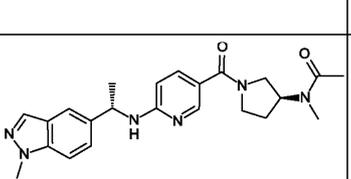
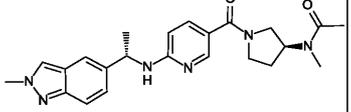
К смеси 30,0 мг (0,11 ммоль) N-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамида в 1 мл ДМСО добавляли 58,3 мкл (0,34 ммоль) DIPEA и 20,4 мг (0,12 ммоль) 1-тиено[3,2-с]пиридин-7-илметанамина и реакцию

5.6	IV.1			100 °C, в течение ночи	392 [M+H] ⁺	0,48 (E)
5.7	IV.1				393 [M+H] ⁺	0,67 (C)
5.8	IV.1	X.1		100 °C 100 °C, в течение ночи	407 [M+H] ⁺	0,74 (C)
5.9	IV.1			120 °C, 4 ч	407 [M+H] ⁺	0,65 (H)
5.10	IV.1				406 [M+H] ⁺	0,79 (C)
5.11	IV.1			100 °C, в течение ночи	404 [M+H] ⁺	0,48 (E)
5.12	IV.1				393 [M+H] ⁺	0,69 (C)

5.13	IV.1	 HCl		120 °С, 4 ч 120 °С, в течение ночи	393 [M+H] ⁺	0,56 (H)
5.14	IV.1			120 °С в течение ночи, Допол- нитель- но 0,75 экв. амина, 120 °С в течение ночи	393 [M+H] ⁺	0,75 (C)
5.15	IV.1	XIII.1		100 °С, 2 д	441 [M+H] ⁺	0,54 (D)
5.16	IV.1			100 °С, в течение ночи	392 [M+H] ⁺	0,53 (D)
5.17	IV.1			100 °С, в течение ночи	392 [M+H] ⁺	0,51 (D)
5.18	IV.1	 HCl HCl			408 [M+H] ⁺	0,66 (C)

5.19	IV.1	HCl 		двойная очистка путем ВЭЖХ	393 [M+H] ⁺	0,43 (D)
5.20	IV.1	XV.1 		100 °С, 2 д	459 [M+H] ⁺	0,56 (D)
5.21	IV.1			120 °С, 5 ч	398 [M+H] ⁺	0,79 (C)
5.22	IV.1			двойная очистка путем ВЭЖХ	393 [M+H] ⁺	0,71 (C)
5.23	IV.1			100 °С, 2 д	407 [M+H] ⁺	0,45 (D)
5.24	IV.1				404 [M+H] ⁺	0,55 (A)
5.25	IV.1	IX.2 			421 [M+H] ⁺	0,79 (C)

5.26	IV.1	 HCl		100 °C, 2 д	404 [M+H] ⁺	0,46 (D)
5.27	IV.1	IX.3		120 °C, Выход- ные	421 [M+H] ⁺	0,75 (C)
5.28	IV.1			100 °C, Выход- ные	397 [M+H] ⁺	0,76 (C)
5.29	IV.1	 HCl			394 [M+H] ⁺	0,67 (C)
5.30	IV.1	 HCl		100 °C, 2 д	404 [M+H] ⁺	0,54 (D)
5.31	IV.1			двойная очистка путем ВЭЖХ	410 [M+H] ⁺	0,54 (E)

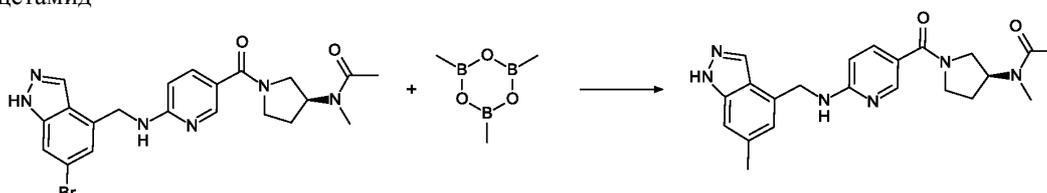
5.32	IV.1			двойная очистка путем ВЭЖХ	421 [M+H] ⁺	0,78 (C)
5.33	IV.1			100 °С, в течение ночи	392 [M+H] ⁺	0,59 (D)
5.34	IV.1			100 °С, 2 д	409 [M+H] ⁺	0,42 (D)
5.35	IV.1				412 [M+H] ⁺	0,75 (C)
5.36	IV.1	XXI.1		120 °С 4 ч, +3 экв. DIPEA, 120 °С в течение ночи, +1 экв. амин, 120 °С в течение ночи	407 [M+H] ⁺	0,69 (C)
5.37	IV.1	IX.6			421 [M+H] ⁺	0,78 (C)
5.38	IV.1	XXVI.1		100 °С в течение ночи, доп-олните-	421 [M+H] ⁺	0,75 (C)

				льно 1,4 экв. амина 100 °С в течение ночи		
5.39	XXXV II.1				435 [M+H] ⁺	0,92 (C)
5.40	IV.1	XXXXIII.1		100 °С, в течение ночи	421 [M+H] ⁺	0,47 (D)

Пример 6.

Пример 6.1 (общий путь).

N-Метил-N-[(3S)-1-(6-{{(6-метил-1H-индазол-4-ил)метил}амино} пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]ацетамид



Реакцию осуществляли в атмосфере Ar.

Смесь 50,0 мг (0,11 ммоль) N-[(3S)-1-(6-{{(6-бром-1H-индазол-4-ил)метил}амино} пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамида, 22,1 мкл (0,16 ммоль) триметил-1,3,5,2,4,6-триоксаборинана, 0,11 мл Na₂CO₃ раствора (2 моль/л) и 5 мл диоксана дегазировали и продували аргоном. Затем добавляли 4,33 мг (0,01 ммоль) Pd(dppf)Cl₂ и реакционную смесь перемешивали при 100°С в течение 2 ч.

Растворители удаляли в вакууме, неочищенный продукт растворяли в EtOAc и фильтровали. Фильтрат промывали с помощью нас. раствора NaCl, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в ДМФА и очищали путем ВЭЖХ (ACN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

C₂₂H₂₆N₆O₂ (M = 406,5 г/моль).

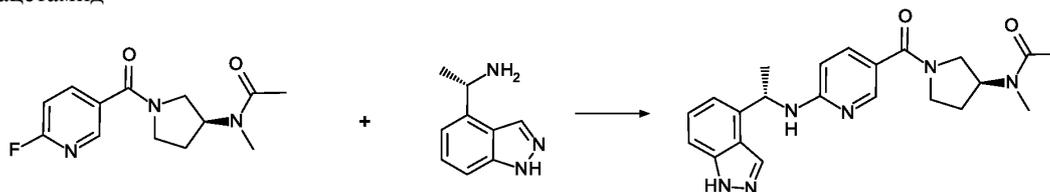
ЭРИ-МС: 407 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,48 мин (метод D).

Пример 7.

Пример 7.1 (общий путь).

N-[(3S)-1-(6-{{(1S)-1-(1H-Индазол-4-ил)этил}амино} пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамид



Смесь 50,0 мг (0,19 ммоль) N-[(3S)-1-(6-фторпиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилацетамида, 33,4 мг (0,21 ммоль) (1S)-1-(1H-индазол-4-ил)этан-1-амина, 113 мкл (1,00 ммоль) DIPEA и 2 мл NMP перемешивали при 110°С в течение 15 ч в закрытом флаконе. Реакционную смесь филь-

травали и очищали 2х путем ВЭЖХ (АСN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

C₂₂H₂₆N₆O₂ (M = 406,5 г/моль).

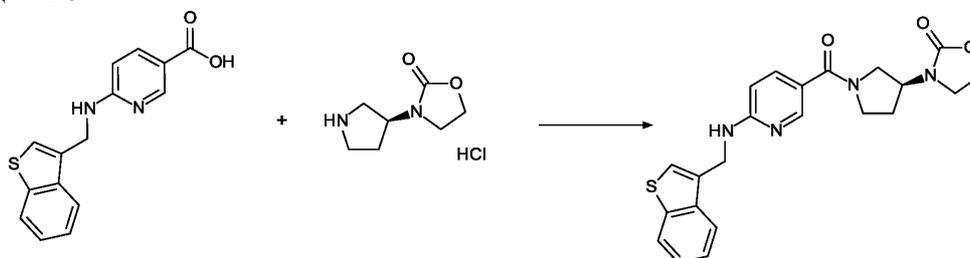
ЭРИ-МС: 407 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,47 мин (метод E).

Пример 8.

Пример 8.1 (общий путь).

3-[(3S)-1-(6-{{(1-Бензотиофен-3-ил)метил}амино)пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-он



К смеси 28,4 мг (0,10 ммоль) 6-{{(1-бензотиофен-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоновой кислоты, 19,3 мг (0,10 ммоль) гидрохлорида 3-[(3S)-пирролидин-3-ил]-1,3-оксазолидин-2-она, 41,8 мг (0,11 ммоль) НАТУ и 1 мл ДМФА добавляли 56,8 мкл (0,33 ммоль) DIPEA и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

Смесь фильтровали через Al₂O₃, промывали с помощью 0,5 мл ДМФА и очищали путем ВЭЖХ (АСN/H₂O/NH₄OH), получая продукт.

C₂₂H₂₂N₄O₃S (M = 422,5 г/моль).

ЭРИ-МС: 423 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,66 мин (метод D).

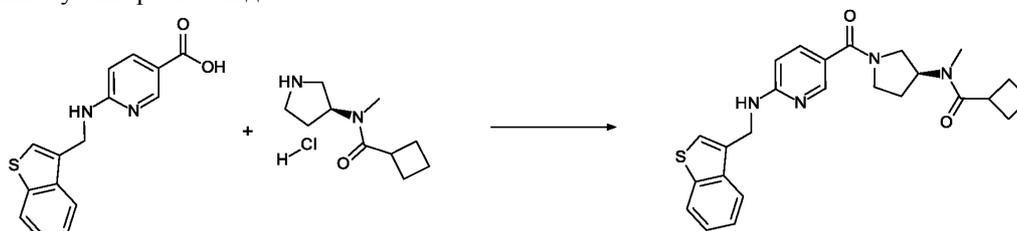
Следующие соединения получали в соответствии с общей процедурой (пример 8.1), описанной выше:

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
8.2	XXXV. 1	III. 2			421 [M+H] ⁺	0,67 (D)

Пример 9.

Пример 9.1 (общий путь).

N-[(3S)-1-(6-{{(1-Бензотиофен-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбонил)пирролидин-3-ил]-N-метилциклобутанкарбоксамид



К смеси 28,4 мг (0,10 ммоль) 6-{{(1-бензотиофен-3-ил)метил}амино}пиридин-3-карбоновой кислоты, 21,9 мг (0,10 ммоль) гидрохлорида N-метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]циклобутанкарбоксамид, 56,8 мкл (0,33 ммоль) DIPEA и 1 мл

ДМФА добавляли 41,8 мг (0,11 ммоль) НАТУ и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи.

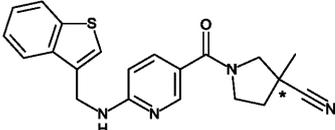
Смесь фильтровали через Al₂O₃, промывали с помощью 0,5 мл ДМФА и очищали путем ВЭЖХ (АСN/H₂O/ТФУ), получая продукт.

C₂₂H₂₂N₄O₃S (M = 448,6 г/моль).

ЭРИ-МС: 449 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,59 мин (метод F).

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

Пр.	Исходные вещества		Структура	Условия реакции	ЭРИ-МС	ВЭЖХ Rt [мин] (метод)
9.2	XXXV.1	XXXIX.1			377 [M+H] ⁺	0,55 (F)

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

Методы аналитической ВЭЖХ.

Метод А.

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

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

Метод В

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

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

Метод С.

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

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

Метод D.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% NH ₃]	% раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

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

Метод E.

Градиент/растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% NH ₃]	% раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

XBridge C18_3,0×30 мм_2,5 мкм (Waters).

Метод F.

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% ТФУ (об./об.)]	% раств. [Ацетонитрил 0,08% ТФУ (об./об.)]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

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

Метод G.

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% ТФУ (об./об.)]	% раств. [Ацетонитрил 0,08% ТФУ (об./об.)]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0
1,6	95,0	5,0	1,5	60,0

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

Метод H.

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [Вода 0,1% FA (об./об.)]	% раств. [Ацетонитрил]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]
0,0	97,0	3,0	2.2	60,0
0,2	97,0	3,0	2.2	60,0
1,2	0,0	100,0	2.2	60,0
1,25	0,0	100,0	3,0	60,0
1,4	0,0	100,0	3,0	60,0

Sunfire C18_3,0×30 мм_2,5 мкм (Waters).

Метод I.

Градиент/ растворитель Время [мин]	% раств. [scCO ₂]	% раств. [IPA 20 мМ NH ₃]	Поток [мл/мин]	Темп [°C]	Противодавление [фунт на кв. дюйм]
0,0	75,0	25,0	4,0	40,0	2175,0
10,0	75,0	25,0	4,0	40,0	2175,0

CHIRAL ART® Cellulose SC_4,6×250 мм_5 мкм (Agilent).

Метод J.

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

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

Описание биологических свойств.

Ферментативное исследование ванина-1.

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

0,1 нМ FLAG-меченого ванина-1 (AA 22-493, T26I, продуцируемого своими силами) и тестируемые соединения инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин в буфере для анализа (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5). Добавляли D-пантетин (Sigma, № по кат. P2125-5G) в буфере для анализа (конечная концентрация 3 мкМ) и инкубировали дополнительно в течение 30 мин при комнатной температуре. Общий анализируемый объем типично составлял 40 мкл, но он может корриги-

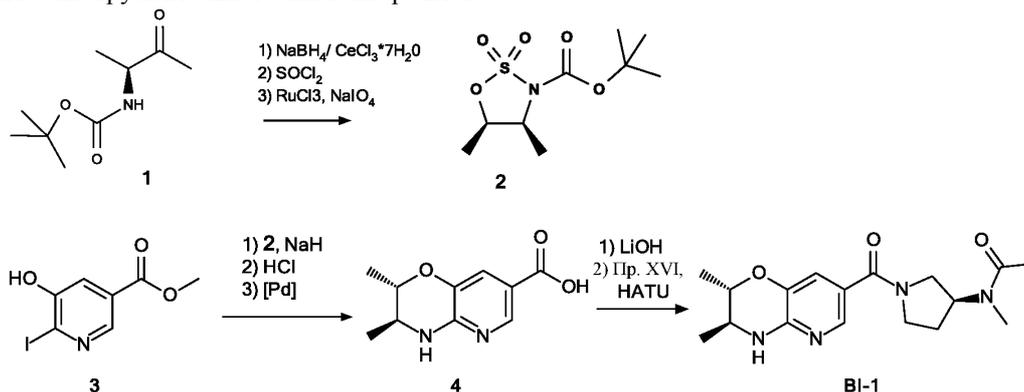
роваться в соответствии с потребностями. Реакцию останавливали путем добавления равного объема стоп-раствора в виде реакционной смеси для достижения 100 нМ HD-пантотеновой кислоты (в качестве внутреннего стандарта) и 1% ТФУ. Анализируемые планшеты центрифугировали в течение 2 мин и образование пантотеновой кислоты обнаруживали с помощью RapidFire Масс-спектрометрии (подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота и 0,01% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 47,5% ацетонитрил, 47,5% метанол, 0,1% муравьиная кислота и 0,01% трифторуксусная кислота в воде), используя С18, 12 мкл картридж (Agilent № по кат. G9205А).

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

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

Кровь человека отбирали в пакет для крови (1% гепарин, 50 МЕ/мл). Аликвоты крови вносили в полости планшетов на 96 глубоких лунок в количестве 290 мкл и смешивали с 10 мкл раствора соединения или наполнителем (30 с при 1400 об./мин на шейкере). Уравновешивание осуществляли при комнатной температуре, 250 об./мин и в течение 30 мин. Анализ начинали путем добавления 10 мкл раствора субстрата (20 мкМ пантетина в 1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5) в каждую лунку, за исключением некоторых холостых лунок, которые получали 10 мл субстратного буфера (1 мМ DTT, 0,0025% Brij-35, 50 мМ HEPES, pH 7,5) только. Образцы интенсивно встряхивали (30 с, 1400 об./мин) и реакции позволяли осуществиться при комнатной температуре, 250 об./мин и в течение 5 мин. Реакцию останавливали путем добавления инструментального ингибитора ванина в избытке (ВI-1 общ. конц. 10 мкМ). Центрифугирование планшета осуществляли при 4°C, 665 G в течение 10 мин. Затем образцы плазмы крови (100 мкл) переносили в другой планшет на 96 глубоких лунок и белки осаждали (5 мин на льду) путем добавления 100 мкл ледяного осаждающего раствора (1 мкМ меченной пантотеновой кислоты (ди-β-аланин-13C6,15N2 кальциевая соль, Sigma, № 705837) в ацетонитриле). После этого планшет центрифугировали (4°C, 3220 G, 10 мин) и супернатанты (50 мкл) собирали в другой планшет на 96 глубоких лунок и смешивали (10 с, 1400 об./мин) с 150 мкл ледяной муравьиной кислотой (0,1%, Carl Roth GmbH+Co.KG, № CP03.1). Образование пантотеновой кислоты обнаруживали с помощью RapidFire Масс-спектрометрии. TripleQuad 6500+ (ABSciex, Germany) оборудовали LC-1290 системой, RapidFire автоматическим пробоотборником (Agilent, Germany) и С18 картриджем Тип С 12 мкл (Agilent № по кат. G9526-80000). Подвижная фаза А состояла из 0,09% муравьиной кислоты и 0,01% трифторуксусной кислоты в воде и подвижная фаза В из 0,09% муравьиной кислоты и 0,01% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/метаноле/воде = 47,5/47,5/5.

Синтез инструментального ингибитора ВI-1:



К 70 мл MeOH добавляли 5,40 г (28,8 ммоль) кетона 1 (синтез описан в *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 6856) и 12,9 г (34,6 ммоль) CeCl₃·7H₂O. Реакционную смесь охлаждали до -15°C, затем порциями добавляли 2,18 г (57,7 ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. Реакцию закаливали путем добавления насыщенного водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме.

Перемешиваемый раствор 6,29 г (52,8 ммоль) тионилхлорида в 50 мл ацетонитрила охлаждали до -50°C и по каплям добавляли раствор 4 г (21,1 ммоль) в ACN вышеуказанного продукта. После завершения добавления, одной порцией добавляли 258 мг (2,11 ммоль) DMAP. Смесь перемешивали в течение 15 мин, поддерживая температуру ниже -40°C, и затем добавляли 8,36 г (106 ммоль) безводного пиридина, поддерживая наружную температуру при -40°C. Продолжали перемешивать в течение 1 ч. Добавляли EtOAc, перемешивали в течение 5 мин, появлялась суспензия (пиридиновая соль), которую фильтровали и промывали с помощью EtOAc. К фильтрату добавляли 12 мл насыщенного Na₂HPO₄ медленно. Полу-

ченный раствор перемешивали в течение 40 минут. Два слоя разделяли. Органический слой промывали с помощью 10 мл 1М NaHSO₄ водный, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 8% EtOAc в гексане).

C₉H₁₇NO₄S (M = 235,3 г/моль).

ЭРИ-МС: 258 [M+Na]⁺.

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

К раствору 1,00 г (0,004 моль) вышеописанного продукта в 10,000 мл EtOAc добавляли 1,36 г (0,006 моль) NaIO₄ в 10 мл H₂O. Затем 44 мг (0,2 ммоль) RuCl₃ добавляли и смесь перемешивали при 0-15°C в течение 12 ч. Смесь закачивали с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Затем органическую фазу промывали с помощью соляного раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали насухо. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, PE/EtOAc=10:1-3:1).

C₉H₁₇NO₅S (M = 251,3 г/моль).

ЭРИ-МС: 252 [M+H]⁺.

R_f (ТШХ, силикагель) 0,55 (PE/EtOAc 3/1).

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

Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 0-5%MeOH/CH₂Cl₂).

C₁₆H₂₃IN₂O₅ (M = 450,3 г/моль).

ЭРИ-МС: 451 [M+H]⁺.

5,00 г (11,1 ммоль) вышеуказанного продукта добавляли к в 50 мл MeOH и 10 мл CH₂Cl₂. К этой смеси добавляли 50 мл 4 М HCl в диоксане. Через 3 ч летучие компоненты удаляли в вакууме и остаток использовали без дополнительной очистки.

3,28 г (9,37 ммоль) вышеуказанного продукта, 105 мг (0,47 ммоль) Pd(OAc)₂, 0,33 г (0,56 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (0,33 г; 0,56 ммоль; 6,00 моль%) и добавляли 9,16 г (28,1 ммоль) карбоната цезия к 100 мл диоксана и смесь тщательно дегазировали. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Твердые вещества фильтровали через пробку Celite® и упаривали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, 0-5%MeOH/CH₂Cl₂).

1,50 г (6,75 ммоль) вышеуказанного продукта добавляли к 5 мл MeOH и 70 мл вода. К этой смеси добавляли 323 мг (13,5 ммоль) LiOH и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию фильтровали и MeOH удаляли в вакууме. Водный слой нейтрализовали с помощью 1 М HCl. Твердые вещества фильтровали и позволяли высохнуть и использовали без дополнительной очистки.

C₁₀H₁₂N₂O₃ (M = 208,2 г/моль).

ЭРИ-МС: 209 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,60 мин (метод А).

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

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

C₁₇H₂₄N₄O₃ (M = 332,4 г/моль).

ЭРИ-МС: 333 [M+H]⁺.

R_t (ВЭЖХ): 0,63 мин (метод А).

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

Биологические свойства типичных представителей согласно настоящему изобретению

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.1	0,24	3,49
1.2	0,09	1,94
1.3	0,10	3,05
1.4	0,10	2,07
1.5	0,11	1,58
1.6	0,12	6,38
1.7	0,13	1,70
1.8	0,14	
1.9	0,15	1,89
1.10	0,16	2,78
1.11	0,20	
1.12	0,10	1,48

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
1.13	0,15	3,03
1.14	0,18	2,59
1.15	0,19	4,82
1.16	0,20	2,78
1.17	0,83	10,43
1.18	0,41	3,67
1.19	0,30	3,78
2.1	0,23	5,03
2.2	0,14	
2.3	0,21	
2.4	0,29	1,39
2.5	0,67	

Пример	VNN-1 IC50 (нМ)	HWB IC50 (нМ)
2.6	2,05	
3.1	0,41	7,21
4.1	0,10	1,63
5.1	0,04	1,17
5.2	0,07	1,68
5.3	0,09	11,25
5.4	0,12	1,59
5.5	0,13	
5.6	0,13	2,10
5.7	0,14	4,49
5.8	0,16	1,71
5.9	0,18	10,33

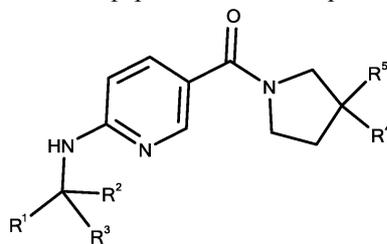
5.10	0,18	1,41
5.11	0,21	
5.12	0,23	3,91
5.13	0,28	1,71
5.14	0,36	1,69
5.15	0,60	7,52
5.16	0,62	4,39
5.17	0,64	
5.18	0,69	
5.19	0,75	3,69
5.20	0,76	
5.21	0,79	3,40
5.22	0,82	3,35

5.23	1,43	4,10
5.24	1,23	3,88
5.25	1,43	
5.26	1,62	
5.27	2,25	
5.28	2,65	
5.29	2,74	
5.30	3,02	
5.31	4,62	
5.32	9,06	
5.33	9,33	
5.34	9,43	
5.35	0,12	1,39

5.36	0,22	4,86
5.37	0,24	
5.38	0,36	1,37
5.39	0,29	26,22
5.40	0,54	1,06
6.1	0,14	
7.1	0,33	7,66
8.1	0,20	
8.2	0,21	
9.1	0,26	
9.2	1,14	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



I

где R¹ представляет собой нафталинил, замещенный R^{1.1} и R^{1.2} или 8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и O, замещенный R^{1.1} и R^{1.2};

R^{1.1} выбирают из группы, включающей H, C₁₋₄алкил, C₁₋₂алкил-O-, CF₃, C₃₋₅циклоалкил, H₂N-, Br, Cl и F;

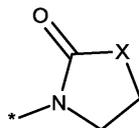
R^{1.2} выбирают из группы, включающей H, C₁₋₄алкил, CF₃, H₂N-, Br, Cl и F;

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

R² и R³ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H и метил,

R⁴ представляет собой R^{4.1}R^{4.2}N- или NC; или

R⁴ представляет собой группу формулы R^{4.a}

R^{4.a}

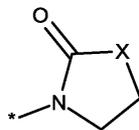
где X представляет собой CH₂ или O;

R^{4.1} выбирают из группы, включающей CH₃-CO-, C₃₋₄циклоалкил-CO-, замещенный R^{4.1.1} и R^{4.1.2},

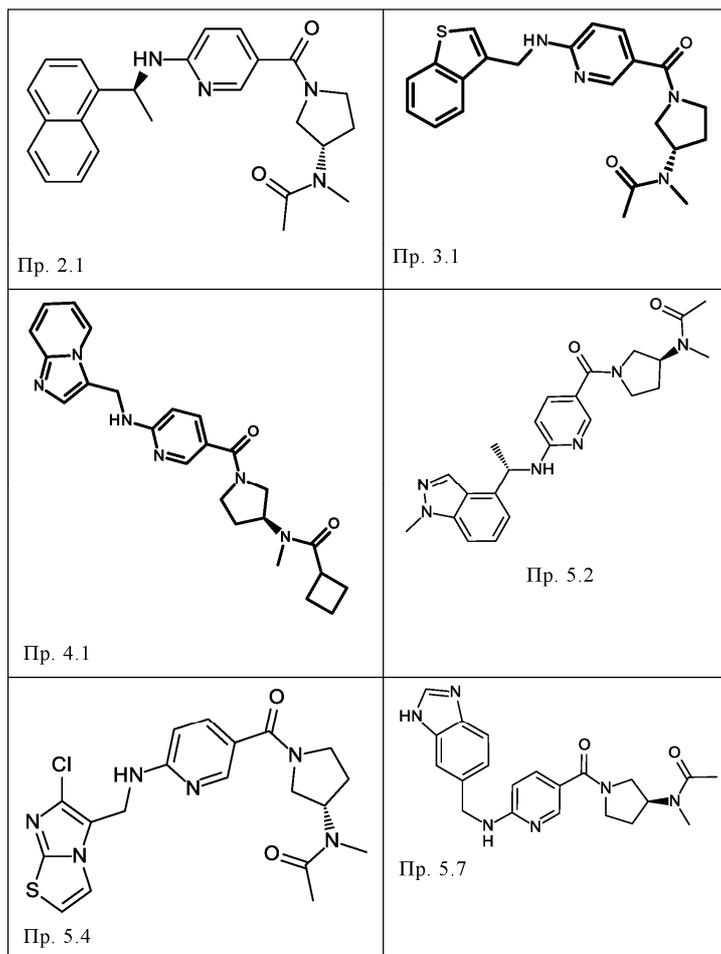
где R^{4.1.1}, R^{4.1.2} независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, -CH₃, F, и -CN;

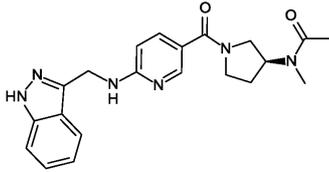
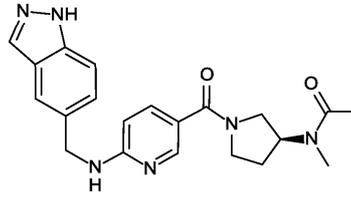
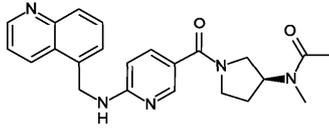
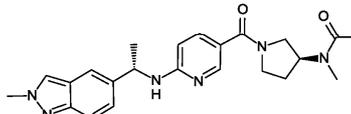
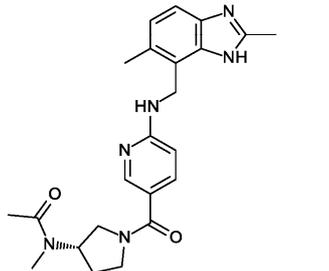
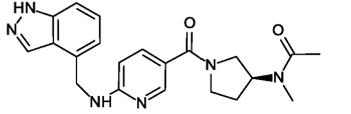
R^{4.2} представляет собой H или C₁₋₃алкил,

- R^5 представляет собой H или метил;
или его фармацевтически приемлемая соль.
2. Соединение по п.1, где
 R^1 представляет собой нафталиленил,
8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и S,
замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$, или
8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей N и O,
замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$,
или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Соединение по п.1 или 2, где
 $R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, метил, H_2N- , Br, Cl и F;
или его фармацевтически приемлемая соль.
4. Соединение по одному или нескольким пп.1-3, где
 $R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, метил и Cl;
или его фармацевтически приемлемая соль.
5. Соединение по одному или нескольким пп.1-4, где
 R^2 представляет собой H, и
 R^3 представляет собой метил,
или его фармацевтически приемлемая соль.
6. Соединение по одному или нескольким пп.1-4, где
 R^2 и R^3 представляют собой H;
или его фармацевтически приемлемая соль.
7. Соединение по одному или нескольким пп.1-4, где
 R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N$;
или его фармацевтически приемлемая соль.
8. Соединение по одному или нескольким пп.1-7, где
 $R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей CH_3-CO- , C_{3-4} циклоалкил- $CO-$, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,
где $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, $-CH_3$, F и $-CN$;
 $R^{4.2}$ представляет собой метил;
или его фармацевтически приемлемая соль.
9. Соединение по одному или нескольким пп.1-8, где
 R^5 представляет собой H;
или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение по п.1, где
 R^1 представляет собой нафталиленил или
8-10-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей S, N и
O, замещенный $R^{1.1}$ и $R^{1.2}$;
 $R^{1.1}$ выбирают из группы, включающей H, метил, H_2N- , Br, Cl и F;
 $R^{1.2}$ выбирают из группы, включающей H, метил и Cl;
 R^2 и R^3 независимо друг от друга представляют собой H или метил;
 R^4 представляет собой $R^{4.1}R^{4.2}N-$ или $NC-$; или
 R^4 представляет собой группу формулы $R^{4.a}$

 $R^{4.a}$

- где X представляет собой CH_2 или O;
 $R^{4.1}$ выбирают из группы, включающей CH_3-CO- , C_{3-4} циклоалкил- $CO-$, замещенный $R^{4.1.1}$ и $R^{4.1.2}$,
где $R^{4.1.1}$, $R^{4.1.2}$ независимо друг от друга выбирают из группы, включающей H, $-CH_3$, F и $-CN$;
 $R^{4.2}$ представляет собой метил;
 R^5 представляет собой H или метил;
или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение формулы I по п.1 или 10, выбранное из группы, включающей:



 <p>Пр. 5.13</p>	 <p>Пр. 5.14</p>
 <p>Пр. 5.22</p>	 <p>Пр. 5.24</p>
 <p>Пр. 5.38</p>	 <p>Пр. 5.40</p>
 <p>Пр. 5.3</p>	

или его фармацевтически приемлемая соль.

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

13. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 в качестве лекарственного средства.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для лечения пациента, страдающего от болезни Крона, язвенного колита, атопического дерматита, системного склероза, неалкогольного стеатогепатита (NASH), псориаза, хронического заболевания почек, хронического обструктивного заболевания легких, идиопатического фиброза лёгких, ревматоидного артрита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, реакции "трансплантат против хозяина", псориатического артрита, гиперлипидемии, рака ободочной и прямой кишки или рака поджелудочной железы, связанного с впервые выявленным диабетом.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-11 и фармацевтически активное соединение, выбранное из группы, включающей иммуномодулирующее средство, противовоспалительное средство или химиотерапевтическое средство.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2