

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390956** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.06.29

(22) Дата подачи заявки
2021.11.03

(51) Int. Cl. *C07D 491/107* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) **ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 202011020721.0; 202111095465.6

(32) 2020.09.25; 2021.09.17

(33) CN

(86) PCT/CN2021/128344

(87) WO 2022/063333 2022.03.31

(71) Заявитель:

**ШАНХАЙ МЕЙЮЕ БАЙОТЕК
ДЕВЕЛОПМЕНТ КО., ЛТД (CN)**

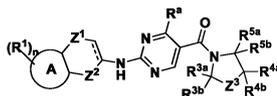
(72) Изобретатель:

**Яо Юаньшань, Е Гочжун, Луань
Линьбо, Чэнь Юнкай, Ван Чаодун
(CN)**

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыто пиримидинкарбоксамидное соединение и его применение. Дополнительно, представлено пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой (I), или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер или диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль. Соединение может применяться в качестве ингибитора фермента Vanin и может применяться для приготовления лекарственного средства для лечения различных заболеваний, включая болезнь Крона, язвенный колит и т.д.



A1

202390956

202390956

A1

ПИРИМИДИНКАРБОКСАМИДНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Китая № 2020110207210, поданной 25 сентября 2020 г., и заявки на патент Китая № 2021110954656, поданной 17 сентября 2021 г. Содержание заявок на патент Китая включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к пиридинкарбоксамидному соединению и его применению.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Vanin-1 (сосудистая невоспалительная молекула-1) представляет собой экзонуклеазу с пантетеназной активностью, которая в основном катализирует гидролиз пантетенина с образованием пантотеновой кислоты (VB5) и меркаптоэтиламина. Кофермент А (CoA), синтезированный из VB5, регулирует такие биотрансформации, как синтез и окисление жирных кислот, а также энергетический метаболизм, в то время, как обратимая реакция между меркаптоэтиламином и цистамином является важным датчиком окислительного

стресса. Растущее число исследований показало, что дефицит или сниженные уровни меркаптоэтиламина приводят усилению активности γ -GCS, что обуславливает повышенные запасы эндогенного GSH в тканях, что тем самым может предотвратить или устранить воспаление тканей. Исследования показали, что Vanin-1 mRNA характеризуется высоким уровнем экспрессии в толстой кишке, двенадцатиперстной кишке, эндометрии, печени, почке, желчном пузыре и тонком кишечнике человека. У пациентов с UC (язвенным колитом) Vanin-1 характеризовалась высоким уровнем экспрессии, и распространялась, и ограничивалась щеточными каемками. Кроме того, уровень экспрессии Vanin-1 в толстой кишке все еще был в значительной степени выше, чем в контрольной группе во время фазы клинического покоя UC. В моделирующем эксперименте TNBS уровень выживаемости мышей с нокаутом Vanin-1 (Vanin-1^{-/-}) был в значительной степени выше, по сравнению с моделью контрольной группы, и не было значительной потери веса. Более того, 90% мышей с Vanin-1^{-/-}, которых обрабатывали цистамином, погибли в течение 5 дней, что указывает на то, что цистамин полностью отменял защитный эффект дефицита Vanin-1 в отношении колита. Кроме того, гистопатологический анализ мышей показал, что ингибирование или нокаут Vanin-1 может в значительной степени устранять повреждения толстой кишки у мышей (Berruyer C, et al. Мыши Vanin-1^{-/-} проявляют опосредованную глутатионом устойчивость тканей к окислительному стрессу. *Mol. Cell Biol.* 2004; 24: 7214-7224; Berruyer C, et al. Vanin-1 регулирует продукцию медиатора воспаления эпителиальными клетками кишечника и контролирует колит посредством противодействия активности γ рецептора, активируемого пролифератором пероксисом. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 2817-2827).

[0004] Кроме того, считается, что Vanin-1 также играет регулирующую роль в сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваниях. Исследования продемонстрировали, что Vanin-1 регулирует активацию гладкомышечных клеток *in vitro* и развитие неоинтимальной гиперплазии в ответ на лигирование сонной артерии *in vivo*. Полиморфизмы гена VNN1 связаны с давлением крови и уровнями HDL. У трансгенных мышей SF-1 дефицит Vanin-1 предотвратил развитие неоплазии коры надпочечников у мышей, что указывает на роль Vanin-1 в некоторых видах рака. Исследования воспалительных заболеваний показали, что Vanin-1 характеризуется повышенной экспрессией при псориазических повреждениях кожи по сравнению со здоровыми субъектами. Экспрессия гена VNN1 также характеризовалась повышенной экспрессией в цельной крови пациентов с детской иммунной тромбоцитопенией (ИТР), где сверхэкспрессия VNN1 была связана с прогрессированием хронической ИТР. Кроме того, повышенный Vanin-1 был обнаружен в моче пациентов с различными заболеваниями почек, включая системную красную волчанку, повреждение почки, вызванное нефротоксикантами, и диабет 2-го типа (Rommelaere S, et al. PPAR-альфа регулирует выработку сывороточного Vanin-1 печенью. FEBS Lett. 2013 Nov 15; 587(22): 3742-8).

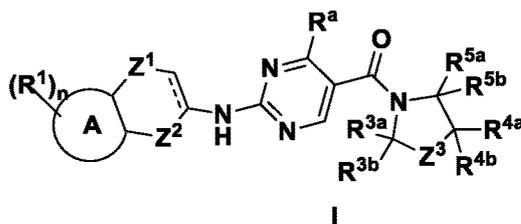
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Техническая задача, решаемая настоящим изобретением, заключается в том, чтобы преодолеть недостаток терапевтических средств на

основе фермента Vanin в предшествующем уровне техники; и представлены пиримидинкарбоксамидное соединение и его применение. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное в настоящем изобретении, представляет собой соединение с ингибирующей активностью фермента Vanin; оно обладает сильной ингибирующей активностью Vanin-1; и он может применяться для лечения различных заболеваний, включая болезнь Крона и язвенный колит.

[0006] Настоящее изобретение решает вышеуказанную техническую проблему с помощью следующих технических решений.

[0007] В настоящем изобретении представлено пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль;



[0008] где n равняется 0, 1, 2 или 3;

[0009] R^1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} ;

[0010] Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$ или $-(NR^{6c})-$, и Z^2 представляет собой линкерную связь; или Z^1 представляет собой линкерную связь, и Z^2

представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})-$;

[0011] Z^3 представляет собой линкерную связь или $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

[0012] R^a независимо представляет собой H;

[0013] R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

[0014] R^{6c} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

[0015] R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1c} , $-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;

[0016] в качестве альтернативы R^{4a} и R^{4b} , или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены; кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 4-7-членный циклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} , или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} ; гетероатом 4-7-членного гетероциклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, замещенного одним или более чем одним R^{1e} , представляет собой N, O или S, и число гетероатомов составляет 1 или 2;

[0017] R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

[0018] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, C_1 - C_4 алкил

или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

[0019] А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил; гетероатом 6-членного гетероарила представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2;

[0020] \equiv представляет собой одинарную связь или двойную связь.

[0021] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, некоторые группы пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, определены следующим образом, и неуказанные группы являются такими же, как описано в любом из вариантов осуществления в настоящем изобретении (далее в данном документе называемом «в некотором варианте осуществления»), n равняется 0 или 1.

[0022] В определенном варианте осуществления

[0023] Z¹ представляет собой -(CR^{6a}R^{6b})-, и Z² представляет собой линкерную связь.

[0024] В определенном варианте осуществления

[0025] R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H или галоген.

[0026] В определенном варианте осуществления

[0027] R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H; а именно, Z²

представляет собой $-(\text{CH}_2)-$.

[0028] В определенном варианте осуществления

[0029] Z^3 представляет собой $-(\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b})-$.

[0030] В определенном варианте осуществления

[0031] R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, $-(\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b})$ или $-(\text{NR}^{10a})-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10b}$.

[0032] В определенном варианте осуществления

[0033] R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H.

[0034] В определенном варианте осуществления

[0035] R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H.

[0036] В определенном варианте осуществления

[0037] R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, $-(\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b})$ или $-(\text{NR}^{10a})-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10b}$.

[0038] В определенном варианте осуществления

[0039] R^{4a} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-(\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b})$ или $-(\text{NR}^{10a})-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10b}$;

[0040] R^{4b} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

[0041] В определенном варианте осуществления

[0042] R^{4a} и R^{4b} или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены;

[0043] например кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} .

[0044] В определенном варианте осуществления

[0045] R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H; а именно, Z^3 представляет собой $-(CH_2)-$.

[0046] В определенном варианте осуществления

[0047] R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген или C_1 - C_4 алкил.

[0048] В определенном варианте осуществления

[0049] R^{1a} независимо представляет собой галоген; например F.

[0050] В определенном варианте осуществления

[0051] R^{1e} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[0052] В определенном варианте осуществления

[0053] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном.

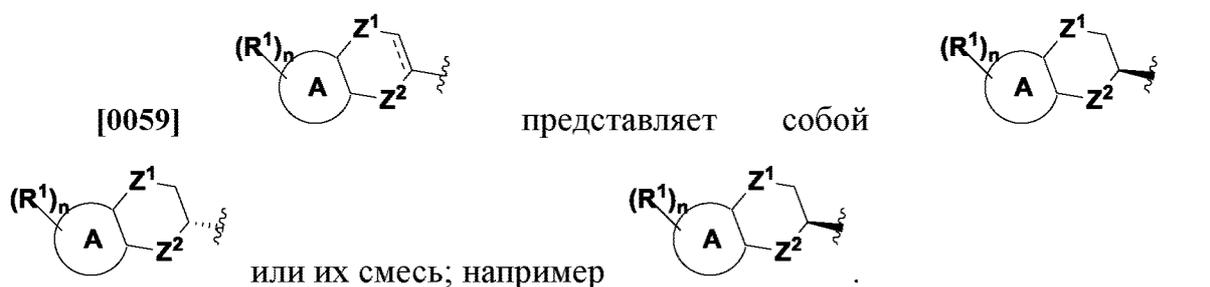
[0054] В определенном варианте осуществления

[0055] A представляет собой 6-членный гетероарил; например пиридил.

[0056] В определенном варианте осуществления

[0057] \equiv представляет собой одинарную связь.

[0058] В определенном варианте осуществления



[0060] В определенном варианте осуществления

[0061] n равняется 0 или 1;

[0062] R^1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} ;

[0063] Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$ или $-(NR^{6c})-$, и Z^2 представляет собой линкерную связь; или Z^1 представляет собой линкерную связь, и Z^2 представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})-$;

[0064] Z^3 представляет собой $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

[0065] R^a независимо представляет собой H;

[0066] R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H или галоген;

[0067] R^{6c} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

- [0068] R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H;
- [0069] R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, $-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;
- [0070] в качестве альтернативы R^{4a} и R^{4b} , или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены; кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 4-7-членный циклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} , или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} ;
- [0071] R^{1a} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген или C_1 - C_4 алкил;
- [0072] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;
- [0073] А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил;
- [0074] \equiv представляет собой одинарную связь или двойную связь.
- [0075] В определенном варианте осуществления
- [0076] n равняется 0 или 1;
- [0077] R^1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} ;
- [0078] Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$ или $-(NR^{6c})-$, и Z^2 представляет

собой линкерную связь; или Z^1 представляет собой линкерную связь, и Z^2 представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})-$;

[0079] Z^3 представляет собой $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

[0080] R^a независимо представляет собой H;

[0081] R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H или галоген; R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H;

[0082] R^{1a} независимо представляет собой галоген;

[0083] R^{6c} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

[0084] R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H;

[0085] R^{4a} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;

[0086] R^{4b} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

[0087] в качестве альтернативы R^{4a} и R^{4b} , или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены; кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1c} ;

[0088] R^{1c} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил;

[0089] R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил

или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

[0090] А представляет собой 6-членный гетероарил; например пиридил;

[0091] === представляет собой одинарную связь.

[0092] В определенном варианте осуществления,

[0093] когда R¹ представляет собой галоген, галоген представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор; в качестве другого примера фтор.

[0094] В определенном варианте осуществления,

[0095] когда R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a}, число заместителей составляет 1, 2, 3, 4 или 5; например 1, 2 или 3; например трифторметил.

[0096] В определенном варианте осуществления,

[0097] когда R¹ представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a}, C₁-C₆алкил (такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил) независимо представляет собой C₁-C₄алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил); например метил.

[0098] В определенном варианте осуществления,

[0099] когда R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой галоген, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или

хлор; в качестве другого примера фтор.

[0100] В определенном варианте осуществления,

[0101] когда R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил (такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил) независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил); например метил.

[0102] В определенном варианте осуществления,

[0103] когда R^{6c} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил.

[0104] В определенном варианте осуществления,

[0105] когда R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой галоген, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор; в качестве другого примера фтор.

[0106] В определенном варианте осуществления,

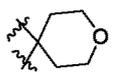
[0107] когда R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1c} , C_1 - C_6 алкил (такой как метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил) независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил (такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил); например метил

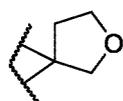
или этил.

[0108] В определенном варианте осуществления,

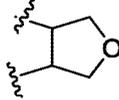
[0109] когда кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный циклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} , 4-7-членный циклоалкил независимо представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; в качестве другого примера циклопентил.

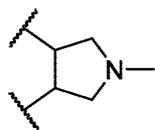
[0110] В определенном варианте осуществления,

[0111] когда кольцо В представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} , 4-7-членный гетероциклоалкил независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидро-2*H*-пиранил, пирролидинил; например когда R^{4a} и R^{4b} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены, кольцо В представляет собой , ,  или



; когда R^{4a} и R^{5a} или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к

которому они присоединены, кольцо В представляет собой  или



[0112] В определенном варианте осуществления,

[0113] когда R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор; в качестве другого примера фтор.

[0114] В определенном варианте осуществления,

[0115] когда R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, C_1 - C_4 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил.

[0116] В определенном варианте осуществления,

[0117] когда R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил.

[0118] В определенном варианте осуществления,

[0119] когда R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, C_1 - C_4 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил.

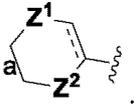
[0120] В определенном варианте осуществления,

[0121] когда R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор; в качестве другого примера C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, представляет собой трифторметил.

[0122] В определенном варианте осуществления,

[0123] если А представляет собой 6-членный гетероарил, 6-членный гетероарил представляет собой пиридил, пиазинил или пиримидинил; пиридил

может представлять собой  или , пиазинил может представлять собой ; пиримидинил может представлять собой ; а относится к

общей связи между А и .

[0124] В определенном варианте осуществления

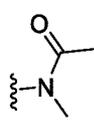
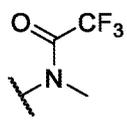
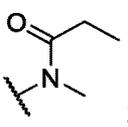
[0125] R^1 независимо представляет собой F, метил или трифторметил.

[0126] В определенном варианте осуществления

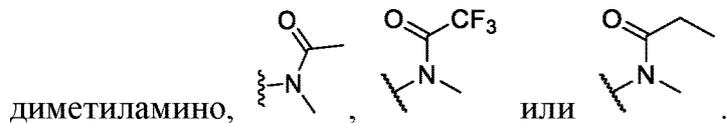
[0127] Z^1 представляет собой $-(CH_2)-$, $-(CF_2)-$, $-(NH)-$ или $-(N(CH_3))-$.

[0128] В определенном варианте осуществления

[0129] R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, этил, диметиламино,

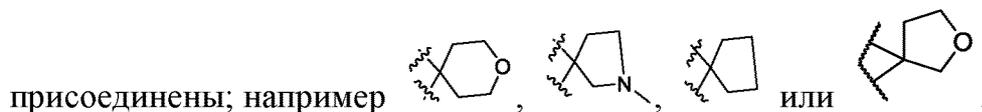
,  или ; например R^{4a} и R^{4b} независимо представляют

собой этил, или R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} представляет собой



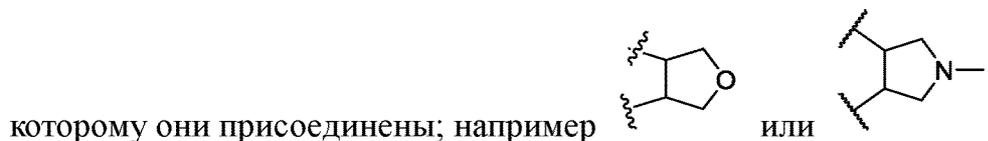
[0130] В определенном варианте осуществления

[0131] R^{4a} и R^{4b} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они

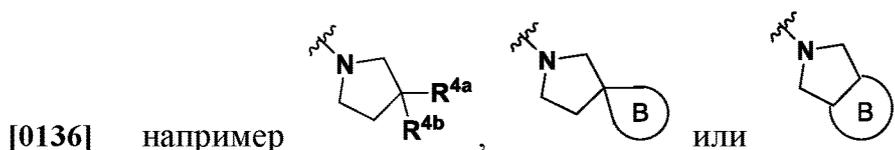
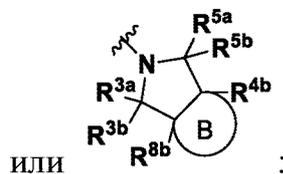
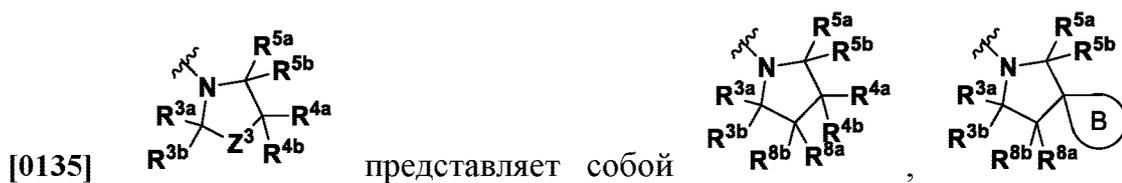


[0132] В определенном варианте осуществления

[0133] R^{4a} и R^{5a} или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к



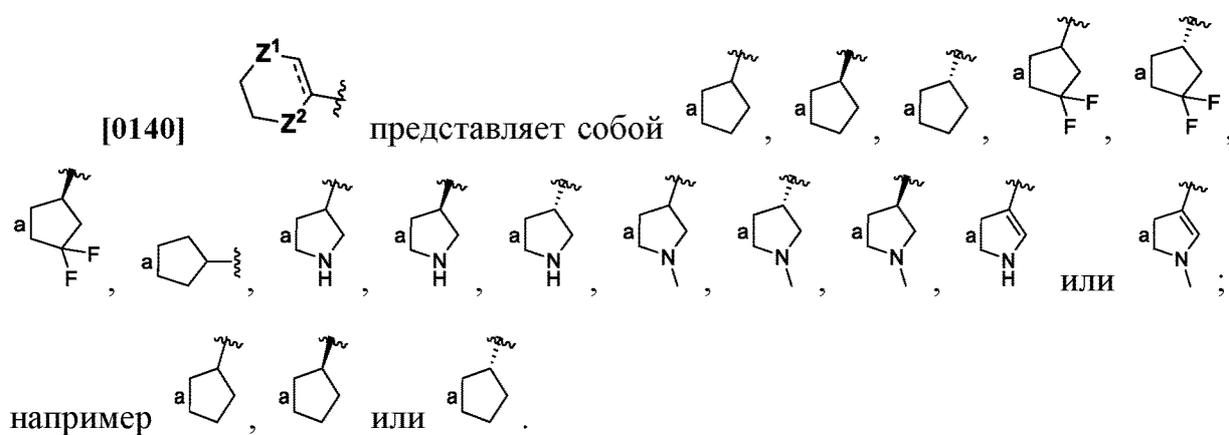
[0134] В определенном варианте осуществления



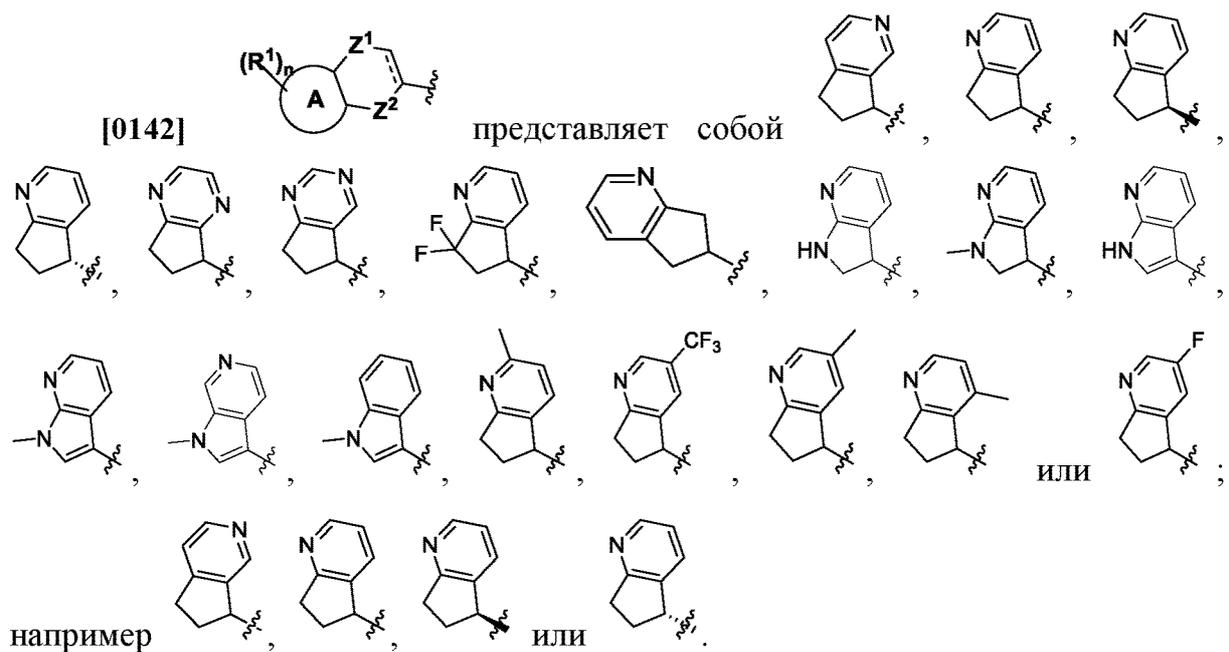
[0137] В определенном варианте осуществления



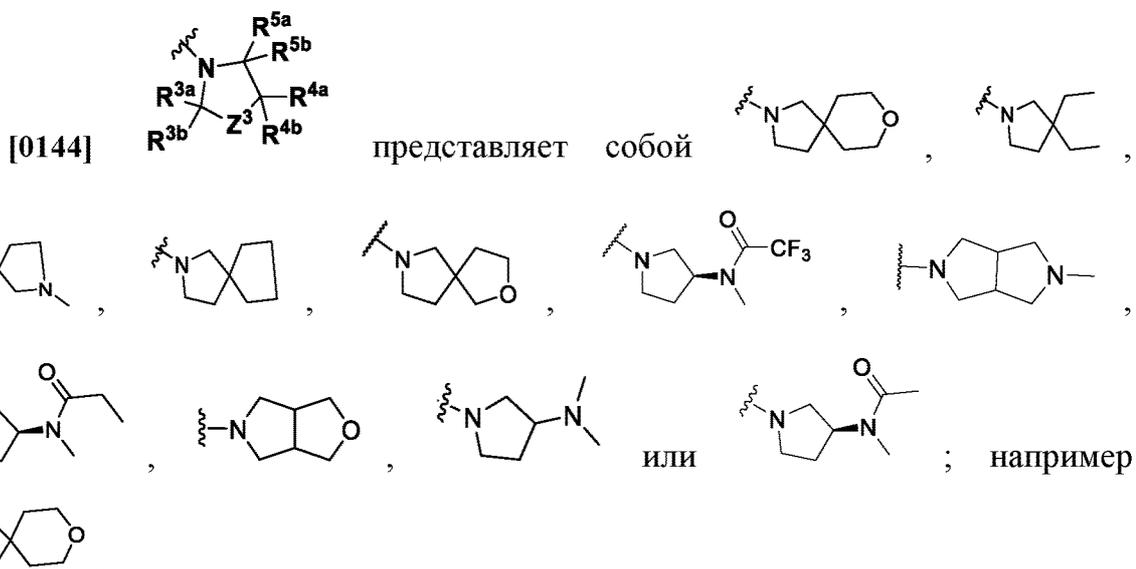
[0139] В определенном варианте осуществления



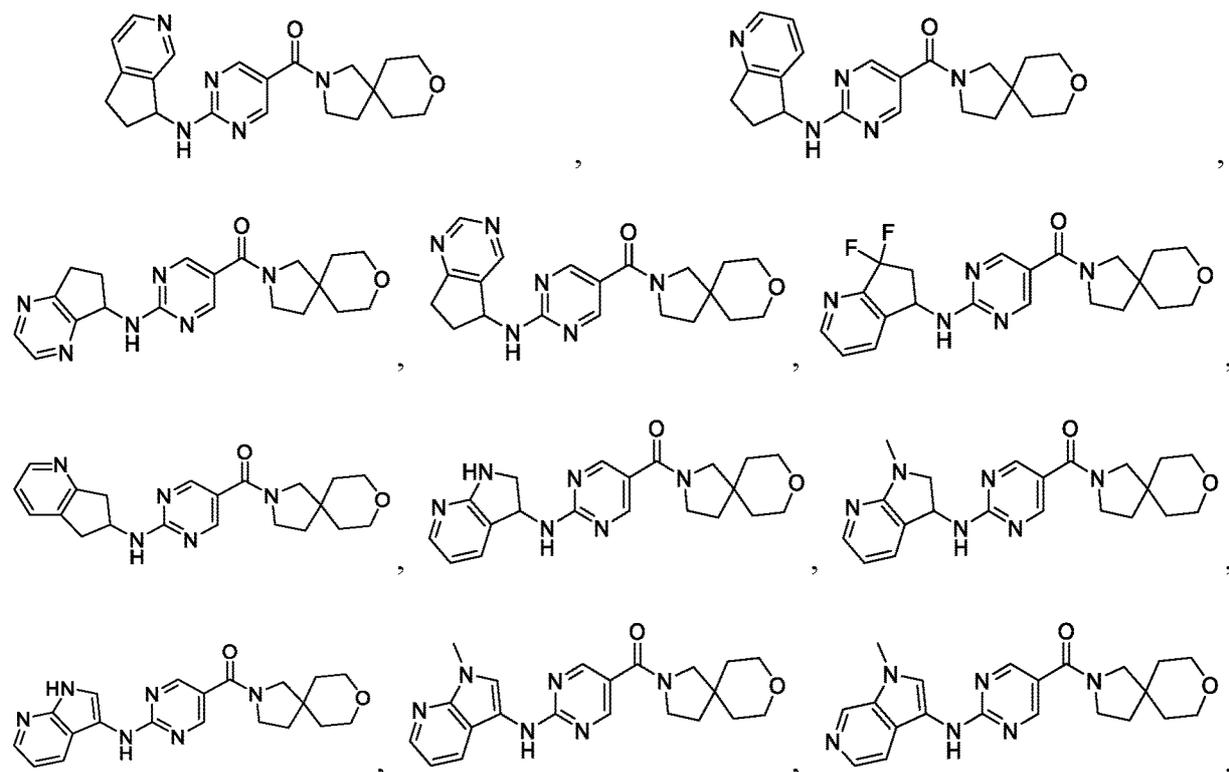
[0141] В определенном варианте осуществления



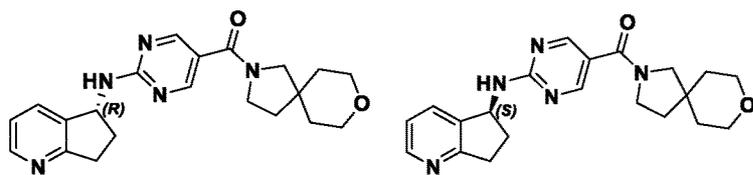
[0143] В определенном варианте осуществления



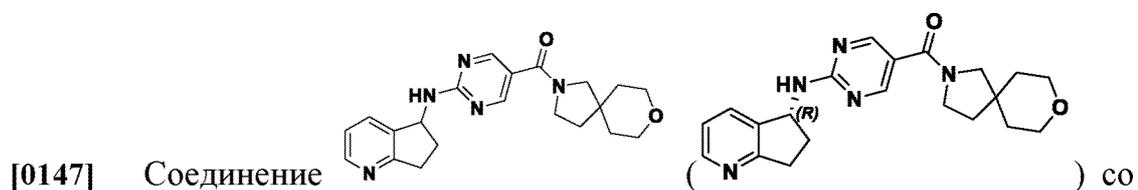
[0145] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, представляет собой любую из следующих структур:



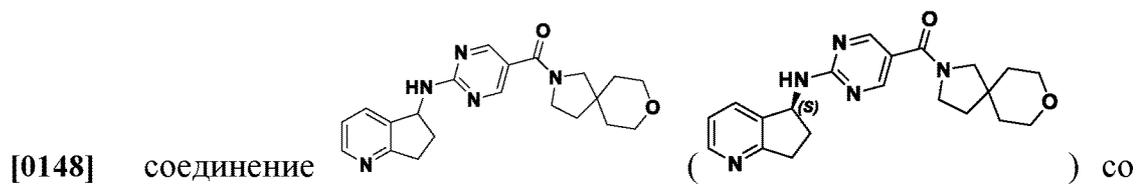
21



[0146] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения пиридинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, представляет собой любую из следующих структур:



временем удерживания 8,483 мин, в следующих условиях: хиральное хроматографическое разделение, хроматографическая колонка: CHIRALPAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 35°C; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 254 нм; градиент: А: *n*-гексан, В: изопропанол, А:В = 1:4; время прогона: 50 мин;



временем удерживания 13,580 мин, в следующих условиях: хиральное хроматографическое разделение, хроматографическая колонка: CHIRALPAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 35°C; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 254 нм; градиент: А: *n*-гексан, В: изопропанол, А:В = 1:4; время прогона: 50 мин. Специалистам в данной области техники будет понятно, что абсолютная конфигурация соединения отличается только временем

удерживания, и абсолютные конфигурации, соответствующие разным временам удерживания, зависят от реальных условий.

[0149] В настоящем изобретении пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль может иметь один или несколько хиральных атомов углерода и, таким образом, может быть разделено с получением оптически чистых изомеров, таких как чистые энантиомеры или рацематы, или смешанных изомеров. Чистые отдельные изомеры можно получать способами разделения, известными в уровне техники, такими как образование соли путем хиральной кристаллизации или хиральное препаративное колоночное разделение.

[0150] В настоящем изобретении, если существует стереоизомер пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, пиримидинкарбоксамидное соединение может существовать в виде отдельного стереоизомера или их смеси (такой как рацемат). Термин «стереоизомер» относится к *цис-транс* изомерам или оптическим изомерам. Такие стереоизомеры можно разделять, очищать и обогащать асимметричными синтетическими способами или способами хирального разделения (включая без ограничения тонкослойную хроматографию, ротационную хроматографию, колоночную хроматографию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию высокого давления и т. д.), и можно также получать посредством хирального разделения путем образования связи (химическое связывание и т. д.) или образования соли (физическое связывание и т. д.) с другими хиральными соединениями. Термин «отдельный

стереоизомер» означает, что массовое содержание одного стереоизомера соединения настоящего изобретения относительно всех стереоизомеров соединения составляет не менее 95%.

[0151] Соответственно, на протяжении всего описания изобретения специалисты в уровне техники могут выбирать группы и их заместители в пиримидинкарбоксамидных соединениях, представленных формулой I, или в их таутомерах, мезомерах, рацематах, энантиомерах, диастереомерах или в форме их смеси, или в фармацевтически приемлемых солях, так, чтобы получить устойчивые пиримидинкарбоксамидные соединения, представленные формулой I, или их таутомеры, мезомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, форму их смеси, или их фармацевтически приемлемые соли, включая без ограничения соединения в вариантах осуществления настоящего изобретения.

[0152] Пиримидинкарбоксамидные соединения, представленные формулой I, или их таутомеры, мезомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры или формы в виде их смеси, или их фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения можно синтезировать способами, включая способы, подобные тем, которые широко известны в области химии, стадии и условия которых могут относиться к стадиям и условиям подобных реакций в уровне техники, в частности в соответствии с описанием в данном документе. Исходные материалы обычно доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich, или могут быть легко получены с применением способов, широко известных специалистам в данной области техники (доступны через онлайн базы данных SciFinder и Reaxys).

[0153] В настоящем изобретении пиримидинкарбоксамидные соединения, представленные формулой I, или их таутомеры, мезомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры или их формы в виде смеси, или их фармацевтически приемлемые соли можно также получать посредством периферической модификации полученных пиримидинкарбоксамидных соединений, представленных формулой I, или их таутомеров, мезомеров, рацематов, энантиомеров, диастереомеров или формы в виде их смеси, или их фармацевтически приемлемых солей с применением общепринятых способов в уровне техники, таким образом, чтобы получать другие пиримидинкарбоксамидные соединения, представленные формулой I, или их таутомеры, мезомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры или формы в виде их смеси, или их фармацевтически приемлемые соли.

[0154] В общем, соединения настоящего изобретения можно получать способами, описанными в данном документе, если не указано иное, определения заместителей являются такими, как показано на формуле I. Следующие схемы реакций и варианты осуществления служат для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения.

[0155] Исходные материалы или средства, необходимые для получения соединений, представленных формулой I, коммерчески доступны или могут быть получены синтетическими способами, известными в уровне техники. Соединения настоящего изобретения можно получать в виде свободного основания или в виде его соли с добавлением кислоты, как описано в экспериментальном разделе ниже. Термин фармацевтически приемлемая соль

относится к фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, и обладает всеми фармацевтическими активностями исходного соединения. Фармацевтически приемлемую соль можно получать путем добавления соответствующей кислоты к подходящему органическому растворителю органического основания в соответствии с общепринятыми способами.

[0156] Примеры образования соли включают: образование соли с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота; и образование соли с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорасульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, гидроксинафтоевая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, гексадиендиовая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пропионовая кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, винная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота или пивалиновая кислота.

[0157] Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, может иметь один или несколько хиральных атомов углерода и, таким образом, может быть разделено с получением оптически чистых изомеров, таких как чистые энантимеры или рацематы, или смешанных изомеров.

Чистые отдельные изомеры можно получать способами разделения, известными в уровне техники, такими как образование соли путем хиральной кристаллизации или хиральное препаративное колоночное разделение.

[0158] Химические вещества, применяемые в пути синтезирования, описанном в данном документе, включают растворители, реагенты, катализаторы, защитные группы и группы для снятия защиты, и защитные группы включают *трет*-бутоксикарбонил (Boc). Вышеуказанные способы могут дополнительно включать стадии до или после стадий, конкретно описанных в данном документе, в которых подходящие защитные группы можно добавлять или удалять с получением целевого соединения. Кроме того, различные синтетические стадии можно проводить поочередно или последовательно с получением конечного целевого продукта.

[0159] В настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форму в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль и (одно или несколько) фармацевтические вспомогательные вещества (такие как фармацевтически доступные носители, разбавители, носители или другие среды-носители). Доза пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли может представлять собой терапевтически эффективное количество.

[0160] В настоящем изобретении также представлено применение пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении ингибитора Vanin-1. При применении ингибитор Vanin-1 можно использовать *in vivo* у млекопитающих; его также можно использовать *in vitro*, главным образом для экспериментальных целей, например его можно использовать в качестве стандартного образца или контрольного образца для обеспечения сравнения или сделать из него набор в соответствии с общепринятыми способами в уровне техники для обеспечения быстрого обнаружения ингибирующего эффекта Vanin-1. Термин «ингибитор Vanin-1 (фермент)», применяемый в данном документе, относится к соединению, которое связывается с Vanin-1 (фермент) и снижает итоговую ферментную активность.

[0161] В настоящем изобретении также представлено применение пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства; лекарственное средство может применяться для предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с Vanin-1, или лекарственное средство может применяться для предупреждения и/или лечения одного или нескольких из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, метаболических заболеваний, инфекционных заболеваний, фиброзных заболеваний, сердечно-сосудистых

заболеваний, респираторных заболеваний, почечных заболеваний, дерматологических заболеваний, заболеваний печени, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний полости рта и заболеваний, связанных с нарушением гемопозза; в качестве другого примера лекарственное средство для болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника и язвенного колита. Заболевания, связанные с Vanin-1, могут включать одно или несколько из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, метаболических заболеваний, инфекционных заболеваний, фиброзных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, почечных заболеваний, дерматологических заболеваний, заболеваний печени, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний полости рта и заболеваний, связанных с нарушением гемопозза; в качестве другого примера воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак и гастрит.

[0162] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с Vanin-1, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции. Например, лечение заболевания или состояния, опосредованного или иным образом ассоциированного с ингибированием фермента Vanin-1. Например, одно или несколько из аутоиммунных

заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, метаболических заболеваний, инфекционных заболеваний, фиброзных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, почечных заболеваний, дерматологических заболеваний, заболеваний печени, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний полости рта и заболеваний, связанных с нарушением гемопоеза; в качестве другого примера воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак и гастрит.

[0163] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения и/или лечения одного или нескольких из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, метаболических заболеваний, инфекционных заболеваний, фиброзных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, почечных заболеваний, дерматологических заболеваний, заболеваний печени, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний полости рта и заболеваний, связанных с нарушением гемопоеза (таких как воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак и гастрит), содержащему введение пациенту терапевтически эффективного количества пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей их фармацевтической композиции.

[0164] Другой аспект настоящего изобретения относится к

лекарственному средству для ингибирования Vanin-1, содержащему пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форму в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую их фармацевтическую композицию.

[0165] Соединения настоящего изобретения можно вводить местно или системно, например путем энтерального введения, такого как ректальное или пероральное введение, или путем парентерального введения млекопитающим (в частности, людям). Соединения настоящего изобретения также можно вводить парентерально, например путем ингаляции, инъекции или инфузии, такой как внутривенная, внутриартериальная, внутрикостная, внутримышечная, внутримозговая, экстравентрикулярная, интрасиновиальная, интрастеральная, интратекальная, внутриочаговая, внутричерепная, внутриопухолевая, внутрикожная и подкожная инъекция или инфузия.

[0166] Эффективное количество соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств настоящего изобретения зависит от вида, массы тела, возраста, индивидуального состояния, индивидуальных фармакокинетических параметров, заболевания, подлежащего лечению, и способа введения млекопитающим.

[0167] Эффективное количество соединений, фармацевтических композиций или лекарственных средств настоящего изобретения можно легко определить с помощью стандартных экспериментов, и наиболее эффективный и

удобный способ введения и наиболее подходящий состав также можно определить с помощью стандартных экспериментов.

[0168] Фармацевтические вспомогательные вещества могут широко использоваться в области фармацевтического производства. Вспомогательные вещества в основном применяют для обеспечения безопасной, стабильной и функциональной фармацевтической композиции, и также могут обеспечивать способ, позволяющий активным ингредиентам растворяться с требуемой скоростью после того, как субъект получает введение, или для облегчения эффективного всасывания активных ингредиентов после того, как субъект получает введение композиции. Фармацевтические вспомогательные вещества могут представлять собой инертные наполнители или могут обеспечивать определенную функцию, такую как стабилизация общего значения pH композиции или предотвращение разложения активных ингредиентов композиции. Фармацевтические вспомогательные вещества могут включать одно или несколько из следующих вспомогательных веществ: связующие, суспендирующие средства, эмульгаторы, разбавители, наполнители, гранулирующие средства, адгезивы, разрыхлители, смазывающие средства, противoadгезивные средства, вещества, способствующие скольжению, увлажняющие средства, гелеобразующие средства, замедлители абсорбции, ингибиторы растворения, усилители, адсорбенты, буферы, хелатообразующие средства, консерванты, красящие средства, корригенты и подсластители.

[0169] Вещества, которые может применяться в качестве фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают без

ограничения ионообменники, алюминий, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичную глицеридную смесь насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный силикагель, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропиленовые блок-полимеры, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетилцеллюлоза; порошок смолы; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозитория; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; соединения диолов, такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферы, такие как гидроксид магний и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонические соли; раствор Рингера; этанол, фосфатный буферный раствор, и другие нетоксичные подходящие смазывающие средства, такие как додецилсульфат натрия и стеарат магния, красящие средства, средства, обеспечивающие высвобождение, покрытия, подсластители, ароматизирующие средства и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

[0170] Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно

получать в соответствии с настоящим изобретением с применением любого способа, известного специалистам в данной области техники. Например, традиционные способы смешивания, растворения, гранулирования, эмульгирования, размалывания, инкапсулирования, захватывания или лиофилизации.

[0171] Фармацевтические лекарственные формы соединений настоящего изобретения могут быть представлены в форме систем с немедленным высвобождением, контролируемым высвобождением, замедленным высвобождением или целевым высвобождением лекарственного средства. Обычные лекарственные формы включают, например растворы и суспензии, (микро)эмульсии, мази, гели и пластыри, липосомы, таблетки, драже, капсулы с мягкой или твердой оболочкой, суппозитории, капсулы, имплантаты, аморфные или кристаллические порошки, аэрозоли и лиофилизированные составы. В зависимости от применяемого пути введения могут потребоваться специальные устройства для введения или доставки лекарственного средства, такие как шприцы и иглы, ингаляторы, помпы, шприц-ручки, аппликаторы или специальные флаконы. Фармацевтические лекарственные формы часто состоят из лекарственного средства, вспомогательного вещества и контейнера/укупорочной системы. Одно или несколько вспомогательных веществ (также известных как неактивные ингредиенты) можно добавлять к соединениям настоящего изобретения для улучшения или облегчения изготовления, стабильности, введения и безопасности лекарственного средства, и они могут обеспечивать способы получения желаемого профиля

высвобождения лекарственного средства. Следовательно, тип вспомогательных веществ, добавляемых к лекарственному средству, может зависеть от различных факторов, таких как физические и химические свойства лекарственного средства, способ введения и стадии получения. Фармацевтические вспомогательные вещества существуют в уровне техники и включают те, которые перечислены в различных фармакопеях. (См. фармакопею США (USP), японскую фармакопею (JP), европейскую фармакопею (EP) и британскую фармакопею (BP); U.S. Food and Drug Administration (www.fda.gov) Center for Drug Evaluation and Research (CEDR) публикации, такие как «Inactive Ingredient Guide» (1996); «Hand book of Pharmaceutical Additives» под редакцией Ash и Ash (2002, Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; и т. д.).

[0172] Фармацевтические лекарственные формы соединений настоящего изобретения можно изготавливать любым из способов, широко известных в уровне техники, например способами стандартного смешивания, просеивания, растворения, плавления, гранулирования, изготовления драже, таблетирования, суспендирования, экструзии, распылительной сушки, размалывания, эмульгирования, (нано-/микро-) инкапсулирования, захватывания или лиофилизации.

[0173] Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно вводить местно или системно, например посредством энтерального введения, такого как ректальное или пероральное введение, или посредством парентерального введения млекопитающим (в частности людям), и они содержат терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически

приемлемой соли настоящего изобретения в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, таким как фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтически эффективное количество активных ингредиентов является таким, как определено в контексте, и зависит от вида, массы тела, возраста, индивидуального состояния, индивидуальных фармакокинетических параметров, заболевания, подлежащего лечению, и способа введения млекопитающим. Для энтерального введения, такого как пероральное введение, соединения настоящего изобретения могут быть составлены в виде широкого спектра лекарственных форм.

[0174] Фармацевтические композиции и лекарственные формы могут содержать одно или несколько соединений настоящего изобретения или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей в качестве активных ингредиентов. Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой твердое вещество или жидкость. Составы в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, пастилки для рассасывания, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель также может представлять собой одно или несколько веществ, которые действуют как разбавители, ароматизирующие средства, солубилизаторы, смазывающие средства, суспендирующие средства, связывающие вещества, консерванты, разрыхлители таблеток или инкапсулирующие материалы. В порошках носитель обычно представляет собой мелкоизмельченное твердое вещество, представляющее собой смесь с мелкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент обычно смешивают с носителем,

характеризующимся необходимой адгезионной способностью в подходящих пропорциях, и прессуют до требуемой формы и размера. Подходящие носители включают без ограничения карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, воск с низкой температурой плавления, масло какао и т. п. Составы активных соединений могут содержать инкапсулирующий материал в качестве носителя, что обеспечивает получение капсулы, в которой активный компонент с носителем или без него окружен связанным с ним носителем.

[0175] Другие формы, подходящие для перорального введения, включают составы в жидкой форме, включая эмульсии, сиропы, эликсиры, водные растворы, водные суспензии или составы в твердой форме, предназначенные для преобразования в составы в жидкой форме незадолго до применения. Эмульсии могут быть приготовлены в виде растворов, например в водных растворах пропиленгликоля, или могут содержать эмульгаторы, такие как лецитин, сорбитанмоноолеат или гуммиарабик. Водные растворы можно получать посредством растворения активного компонента в воде и добавления подходящих красящих средств, отдушек, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии можно получать путем диспергирования мелкоизмельченных активных ингредиентов в воде со связующими средствами, такими как натуральные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и другие обычно применяемые суспендирующие средства. Составы в твердой форме включают растворы, суспензии и эмульсии

и могут также содержать красящие средства, отдушки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие средства, загустители, солублизаторы и т. п. в дополнение к активному компоненту.

[0176] Иллюстративные композиции для ректального введения включают суппозитории, которые могут содержать, например подходящее не вызывающее раздражение вспомогательное вещество, такое как масло какао, синтетический глицерид или полиэтиленгликоль, которое является твердым при комнатной температуре, но плавится и/или растворяется в просвете прямой кишки с высвобождением лекарственного средства.

[0177] Терапевтически эффективное количество может быть сначала оценено с применением различных способов, широко известных в уровне техники. Исходная доза для исследований на животных может основываться на эффективной концентрации, установленной в анализах клеточных культур. Диапазон доз, подходящий для отдельных лиц, может быть определен, например с применением данных, полученных в исследованиях на животных и анализах клеточных культур. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно получать в виде средств для перорального введения.

[0178] Эффективное количество или терапевтически эффективное количество или доза средства (например соединение по настоящему изобретению) относится к количеству средства или соединения, которое приводит к уменьшению интенсивности симптомов или пролонгированию

выживаемости у индивидуума. Токсичность и терапевтическую эффективность молекул можно определить стандартными фармацевтическими процедурами на клеточных культурах или лабораторных животных, например посредством измерения LD₅₀ (доза, летальная в отношении 50% популяции) и ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная в отношении 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как LD₅₀/ED₅₀. Средства, которые проявляют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

[0179] Эффективное количество или терапевтически эффективное количество относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, которого добивается исследователь, ветеринар, врач или другой лечащий врач. Доза предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с небольшой токсичностью или без токсичности. Доза может варьировать в пределах данного диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и/или используемого пути введения. Надлежащий состав, способ введения, дозу и интервал введения следует выбирать в соответствии со способами, известными в уровне техники, с учетом характеристик отдельных состояний.

[0180] Дозу и интервал можно регулировать по отдельности для обеспечения уровней активного фрагмента в плазме крови, достаточных для получения желаемого эффекта; что представляет собой минимальную эффективную концентрацию (MEC). MEC будет варьировать для каждого

соединения, но ее можно оценить, например на основе данных *in vitro* и экспериментов на животных. Доза, необходимая для получения МЕС, будет зависеть от отдельных характеристик и пути введения. При местном применении или селективном всасывании, эффективная локальная концентрация лекарственного средства может не зависеть от концентрации в плазме крови.

[0181] Количество вводимого средства или композиции может зависеть от различных факторов, включая пол, возраст и массу тела индивида, подлежащего лечению, тяжесть состояния, способ введения и мнение лечащего врача.

[0182] При необходимости композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в упаковке или в устройствах для дозирования, содержащих одну или несколько стандартных лекарственных форм (содержащих активные ингредиенты). Например, упаковка или дозирующее устройство может содержать металлическую или пластиковую фольгу (такую как пенопластовая упаковка), или стеклянные и резиновые пробки, например во флаконах. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями для введения. Композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, составленные в совместимых фармацевтических носителях, можно также получать, помещать в подходящие контейнеры и помечать для лечения указанных симптомов.

[0183] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют стандартное значение в уровне

техники, к которой относится заявленный объект. Если термин имеет более одного определения, определение в данном документе имеет преимущественную силу.

[0184] Определение группы

[0185] Если не указано иное, применяются следующие определения, применяемые в данном документе. Для целей настоящего изобретения химические элементы соответствуют Периодической таблице элементов, CAS Edition, и «Handbook of Chemistry and Physics», 75th Edition, 1994. Кроме того, общие принципы органической химии можно найти в описании «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, и «March's Advanced Organic Chemistry» под редакцией Michael B. Smith и Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0186] В настоящем описании соответствующие группы и заместители могут быть выбраны специалистами в данной области, чтобы обеспечить устойчивые структурные фрагменты и соединения. Если заместитель описан традиционной химической формулой, написанной слева направо, то заместитель также охватывает химически эквивалентный заместитель, полученный при написании структурной формулы справа налево.

[0187] Некоторым химическим группам, определенным в данном документе, предшествуют сокращенные обозначения, призванные указывать общее число атомов углерода, которые присутствуют в группе. Например,

C₁-C₆алкил относится к алкилу, имеющему всего 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, как определено ниже. Общее количество атомов углерода в сокращенном обозначении не включает углерод, который может присутствовать в заместителе группы.

[0188] Числовой диапазон, определенный в заместителях по настоящему изобретению, такой как 0-4, 1-4, 1-3 и т. п., указывает целые числа в пределах диапазона, например 1-6 относится к 1, 2, 3, 4, 5, 6.

[0189] В дополнение к вышеуказанному, при применении в описании и формуле изобретения настоящего изобретения следующие термины имеют значения, показанные ниже, если не указано иное.

[0190] Термин «включать» является открытым, а именно, он включает то, что указано в настоящем изобретении, но не исключает другие аспекты.

[0191] Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при конкретном атоме замещены заместителем, в том числе переменными, представляющими собой дейтерий и водород, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, и замещенное соединение является стабильным.

[0192] В общем, термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в данной структуре замещены конкретными заместителями. Кроме того, когда группа замещена одним или несколькими заместителями, заместители независимы друг от друга, а именно один или несколько заместителей могут отличаться друг от друга или быть одинаковыми. Если не

указано иное, заместитель может замещать в каждом замещаемом положении замещаемой группы. Когда более чем одно положение в данной структурной формуле может быть замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из определенных групп, тогда заместители могут быть замещены одинаково или по-разному в каждом положении.

[0193] В различных разделах настоящего изобретения заместители раскрытых соединений по настоящему изобретению раскрыты в соответствии с типом или диапазоном групп. В частности, следует отметить, что настоящее изобретение включает каждую независимую подкомбинацию отдельных представителей типов и диапазонов таких групп. Например, термин «C₁-C₆алкил» или «C₁₋₆алкил» конкретно относится к независимо описанному метилу, этилу, C₃алкилу, C₄алкилу, C₅алкилу и C₆алкилу; «C₁₋₄алкил» конкретно относится к независимо описанному метилу, этилу, C₃алкилу (т. е., пропилу, включающему *n*-пропил и изопропил) и C₄алкилу (т. е., бутилу, включающему *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил).

[0194] Термин «галоген» выбран из F, Cl, Br или I и относится в частности к F или Cl.

[0195] В настоящем изобретении термин «алкил», в качестве группы или части другой группы, относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Общая формула

представляет собой C_nH_{2n+1} . Термин « C_1 - C_6 алкил» означает, что алкильный фрагмент содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления термин «алкил» относится к C_1 - C_6 алкилу. В определенных вариантах осуществления термин «алкил» относится к C_1 - C_4 алкилу.

[0196] Неограничивающие примеры низшего алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода, включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и т. п. Неограничивающие примеры низшего алкила, содержащего от 1 до 12 атомов углерода, включают вышеуказанные примеры низшего алкила, содержащего от 1 до 6 атомов углерода, а также 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные изомеры с разветвленной цепью и т. п.

[0197] В настоящем изобретении в качестве группы или части другой группы, если не указано иное, термин «циклоалкил» относится к насыщенному

моноциклическому, полициклическому или мостиковому карбоциклическому заместителю, состоящему только из атомов углерода и атомов водорода, и он может быть присоединен к остальной части молекулы одинарной связью через любой подходящий атом углерода; в случае полициклического циклоалкила это может быть мостиковая кольцевая или спирокольцевая система с сочлененным кольцом или спирокольцевым соединением (а именно, два гем-водорода у атома углерода замещены алкиленом). Циклоалкильные заместители могут быть присоединены к центральной молекуле через любой подходящий атом углерода. В некоторых вариантах осуществления кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода, может быть представлено C_3 - C_{10} циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления C_3 - C_6 циклоалкил включает циклопропил (C_3), циклобутил (C_4), циклопентил (C_5) и циклогексил (C_6). В некоторых вариантах осуществления примеры C_3 - C_{10} циклоалкила включают вышеуказанные C_3 - C_6 циклоалкильные группы вместе с циклогептилом (C_7), циклооктилом (C_8), циклононилом (C_9) и циклодецилом (C_{10}).

[0198] В настоящем изобретении термин «гетероциклоалкил», в качестве группы или части другой группы, относится к устойчивой 3-7-членной насыщенной циклической группе, состоящей из 2-6 атомов углерода, а также 1-4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративный 3-членный гетероциклоалкил включает без ограничения азиридирил, оксиранил и тиациклопропанрил или их стереоизомер; иллюстративный 4-членный гетероциклоалкил включает без ограничения азетидинил, эпоксипропанрил, тиетанил или их изомер и стереоизомер; иллюстративный 5-членный

гетероциклоалкил включает без ограничения тетрагидрофуранил, тетрагидротииенил, пирролидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, имидазолидинил, пиазолидинил, диоксоланил, оксатиофуранил, дитиофуранил или их изомер и стереоизомер. Иллюстративный 6-членный гетероциклоалкил включает без ограничения пиперидинил, тетрагидропиранил, тиацклопентил, морфолинил, тиоморфолинил, дитианил, диоксанил, пиперазинил, триазинил или их изомер и стереоизомер; иллюстративный 7-членный гетероциклоалкил включает без ограничения азепанил, оксепанил, тиепанил и диазепанил или их изомер и стереоизомер. В определенных вариантах осуществления «гетероциклоалкил» представляет собой C₂-C₅гетероциклоалкил, где гетероатом выбран из одного или нескольких из N, O и S, и число гетероатомов составляет 1, 2 или 3.

[0199] В настоящем изобретении термин «гетероарил», в качестве группы или части другой группы, относится к группе («4-16-членный гетероарил») 4-16-членной моноциклической или бициклической 4n+2 ароматической кольцевой системы (например с 6 или 10 общими p-электронами в циклическом расположении), которая содержит атомы углерода, а также от 1 до 3 гетероатомов (каждый из которых независимо выбран из азота, кислорода и серы), представленные в ароматической кольцевой системе. В гетероарильных группах, содержащих один или несколько атомов азота, точкой соединения может являться атом углерода или азота, как позволяет валентность.

[0200] В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 4-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, выбранными из одного или

нескольких из N, O и S, предпочтительно 5-6-членный гетероарил.

[0201] Иллюстративные 5-членные гетероарильные группы включают без ограничения: пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, фурил, оксатриазолил или тетразолил. Иллюстративные 6-членные гетероарильные группы включают без ограничения пиридил, пиазинил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, или тетразинил.

[0202] Термины «фрагмент», «структурный фрагмент», «химический фрагмент», «группа», «химический группа», применяемые в данном документе, относятся к конкретному фрагменту или функциональной группе в молекуле. Химические фрагменты в целом рассматриваются как химические структурные единицы, встроенные или присоединенные к молекулам.

[0203] Когда перечисляемый заместитель не указывает, каким атомом он связан с соединением, включенным в общую химическую формулу, но конкретно не указанным, такой заместитель может быть связан любым его атомом. Комбинация заместителя и/или его варианта допускается только, если комбинация приводит к устойчивому соединению.

[0204] В различных разделах настоящего изобретения описаны связывающие заместители. Если в структуре явно требуется связывающая группа, то перечисляемые переменные Маркуша для группы следует понимать как связывающие группы. Например, если в структуре требуется связывающая группа, и определение группы Маркуша для переменной перечисляет «алкил»

или «арил», следует понимать, что «алкил» или «арил» представляет собой связанную алкиленовую или арилиденную группу соответственно.

[0205] В некоторых конкретных структурах, когда алкильная группа ясно обозначена в качестве связывающей группы, алкильная группа представляет собой связанную алкиленовую группу, например C₁-C₆алкил в группе «галоген-C₁-C₆алкил» следует понимать как C₁-C₆алкилен.

[0206] Термин «алкилен» означает насыщенную двухвалентную гидрокарбильную группу, полученную путем удаления двух атомов водорода из насыщенного гидрокарбила с прямой или разветвленной цепью. Примеры алкиленовых групп включают метилен (-CH₂-), этилен {включая -CH₂CH₂- или -CH(CH₃)-}, изопропилиден {включая -CH(CH₃)CH₂- или -C(CH₃)₂-} и т. п.

[0207] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют стандартное значение в уровне техники, к которой относится заявленный объект. Если термин имеет более одного определения, определение в данном документе имеет преимущественную силу.

[0208] Если не указано иное, следует понимать, что форма единственного числа, применяемая в настоящем изобретении, такая как «а», включает формы во множественном числе. Кроме того, «включать» является открытым и не закрытым, а именно, он включает то, что указано в настоящем изобретении, но не исключает другие аспекты.

[0209] Если не указано иное, в настоящем изобретении применяются

общепринятые способы масс-спектрометрии и элементного анализа, и стадии и условия могут быть отнесены к стандартным рабочим стадиям и условиям в уровне техники.

[0210] Если не указано иное, в настоящем изобретении применяются стандартная номенклатура и стандартные лабораторные процедуры и методики аналитической химии, органической синтетической химии и оптики. В некоторых случаях применяются стандартные методики для химического синтеза, химического анализа и испытания работоспособности люминесцентных устройств.

[0211] Кроме того, следует отметить, что, если явно не указано иное, описание «...быть независимо», применяемое в настоящем изобретении, следует понимать в широком смысле, что означает, что описываемые индивидуумы независимы друг от друга и могут являться одинаковыми или разными конкретными группами независимо. Более подробно, описание «... быть независимо» может означать либо то, что определенные варианты, выраженные между одними и теми же символами в разных группах, не влияют друг на друга; либо то, что определенные варианты, выраженные между одними и теми же символами в одной и той же группе, не влияют друг на друга.

[0212] Специалисты в данной области техники могут понять, что в соответствии с соглашением, применяемым в уровне техники, « $\frac{z}{x}$ » применяемое в структурной формуле группы, описанной в настоящем изобретении, означает, что соответствующая группа связана с другими фрагментами и группами в

соединении через этот участок.

[0213] «Фармацевтически приемлемый» означает, что является применимым в получении фармацевтической композиции, а именно является, как правило, безопасным и не токсичным, и не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, и включает то, что является фармацевтически приемлемым для применения как в ветеринарии, так и в медицине.

[0214] Термин «вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому химическому веществу, такому как средство, известное специалистам в области фармации, для применения с целью облегчения введения лекарственного средства. Это соединение, которое может применяться для получения фармацевтической композиции, которое, как правило, является безопасным и не токсичным и не является требуемым с биологической или иной точки зрения, и включает вспомогательные вещества, которые являются фармацевтически приемлемыми для применения как в ветеринарии, так и в медицине. Типичные вспомогательные вещества включают связывающие средства, поверхностно-активные вещества, разбавители, разрыхлители и смазочные средства.

[0215] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству применяемого соединения, которое при введении субъекту для лечения патологического состояния, является достаточным для достижения такого лечения патологического состояния. «Терапевтически эффективное

количество» будет зависеть в зависимости от соединения, патологического состояния, которое лечат, тяжести заболевания, которое лечат, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, пути и способа введения, решения лечащего врача или ветеринара и т. п.

[0216] Термин «млекопитающее» относится к человеку или любому млекопитающему, такому как примат, сельскохозяйственное животное, домашнее животное или лабораторное животное. Примерами таких животных являются обезьяны, коровы, овцы, лошади, свиньи, собаки, кошки, кролики, мыши и крысы и т.п. Млекопитающие предпочтительно представляют собой людей.

[0217] Вышеуказанные предпочтительный условий можно произвольно объединять для получения предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения без нарушения общеизвестных сведений в уровне техники.

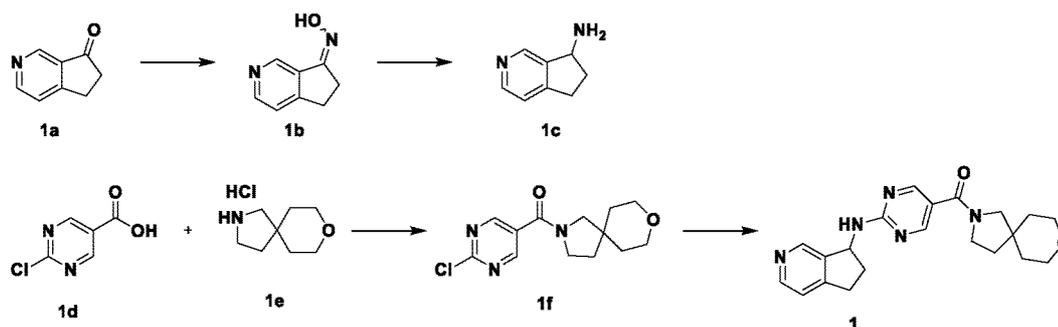
[0218] Все реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0219] Положительный эффект настоящего изобретения заключается в том, что представленное пиримидинкарбоксамидное соединение, которое может применяться в качестве ингибитора фермента Vanin, в особенности в качестве ингибитора Vanin-1; и он может применяться для предупреждения и/или лечения болезни Крона, язвенного колита и воспалительного заболевания кишечника.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0220] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано ниже посредством вариантов осуществления, но при этом настоящее изобретение не ограничивается объемом вариантов осуществления. Экспериментальные способы, для которых не указаны конкретные условия в следующих вариантах осуществления, выбираются в соответствии с обычными способами и условиями или в соответствии с торговым описанием.

[0221] Пример 1. Синтез соединения 1



[0222] Стадия 1

[0223] В раствор соединения 1a (250 мг) в смешанном растворителе этанол/вода (об./об. = 4:1, 5 мл) последовательно добавляли ацетат натрия (129 мг) и гидрохлорид гидроксиламина (322 мг). Полученную реакционную смесь нагревали до 94°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию завершали. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 1b (257 мг).

[0224] Стадия 2

[0225] В раствор соединения **1b** (257 мг) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли порциями порошок цинка (339 мг). Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакцию завершали. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали, добавляли водный раствор NaOH (10%) для регулирования pH до 9, и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 4). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения **1c** (100 мг).

[0226] Стадия 3

[0227] В раствор соединения **1d** (25,40 г), соединения **1e** (31,00 г) и триэтиламина (61,00 г) в ацетонитриле (250 мл) медленно добавляли по каплям Т₃Р (пропилфосфоновый ангидрид) (254,00 г) при -10°C в атмосфере азота. После завершения добавления по каплям реакционную систему поддерживали при -5°C и проводили реакцию в течение 3 часов. Реакцию завершали. В реакционную смесь добавляли воду (300 мл) для гашения, концентрировали для удаления органического растворителя и остаток перемешивали при 5°C в течение 1 часа. Твердое вещество осаждали, фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (100 мл × 1) и высушивали с получением соединения **1f** (42,00 г) с выходом 93%.

[0228] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) □ 8,80 (s, 2H), 3,81-3,57 (m, 7H), 3,36 (s,

1H), 1,93 (td, $J = 14,58, 7,25$ Гц, 2H), 1,66 (t, $J = 5,35$ Гц, 2H), 1,58 (dd, $J = 11,10, 4,64$ Гц, 2H).

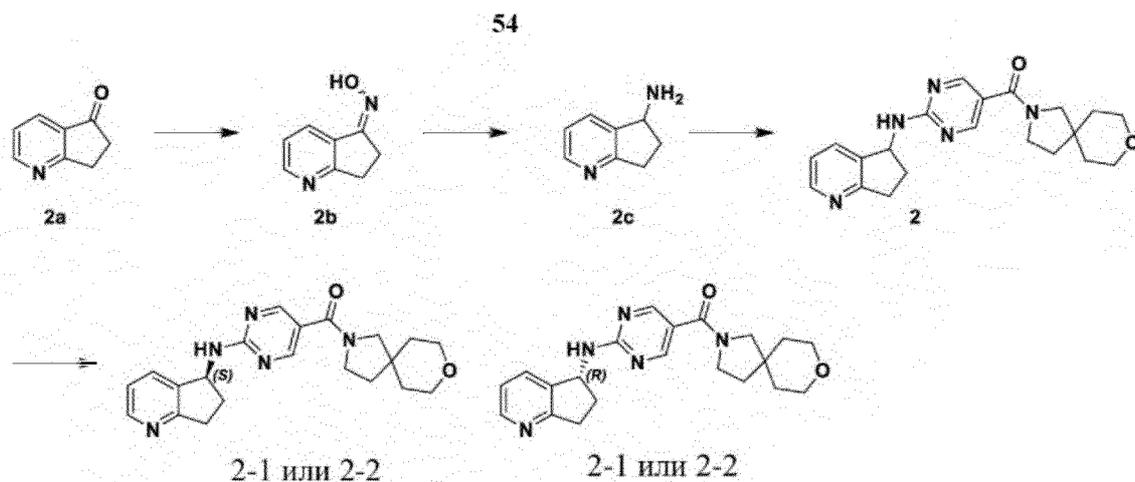
[0229] Стадия 4

[0230] Раствор соединения **1f** (168 мг), соединения **1c** (100 мг) и карбоната калия (99 мг) в смешанном растворителе изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 2 мл) нагревали до 85°C и перемешивали непрерывно в течение 4 часов. Реакцию завершали. Смесь охлаждали, фильтровали, и осадок на фильтре ополаскивали изопропанолом (10 мл × 2), концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (метанол/дихлорметан = 0-100%) с получением соединения **1** (26 мг).

[0231] ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) □□ 8,60 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 3,89$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 4,86$ Гц, 1H), 5,75 (t, $J = 6,75$ Гц, 1H), 3,66 (ddd, $J = 19,18, 16,47, 5,76$ Гц, 6H), 3,54 (d, $J = 22,28$ Гц, 2H), 3,16-3,09 (m, 1H), 2,98 (dd, $J = 16,74, 8,39$ Гц, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 12,89, 8,02$ Гц, 1H), 1,93 (dd, $J = 15,51, 7,35$ Гц, 2H), 1,73-1,51 (m, 4H).

[0232] LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 380,2$

[0233] **Пример 2. Синтез соединения 2, соединения 2-1 и соединения 2-2**



[0234] Стадия 1

[0235] В раствор соединения **2a** (500 мг) в смешанном растворителе этанол/вода (об./об. = 4:1, 10 мл) последовательно добавляли ацетат натрия (740 мг) и гидрохлорид гидроксиламина (630 мг). Полученную реакционную смесь нагревали до 94°C и перемешивали непрерывно в течение 2 часов. Реакцию завершали. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду (50 мл), и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения **2b** (500 мг).

[0236] Стадия 2

[0237] В раствор соединения **2b** (320 мг) в уксусной кислоте (6 мл) добавляли порциями порошок цинка (421 мг). Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали непрерывно в течение 2 часов. Реакцию завершали. Смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали. В реакционную смесь добавляли водный раствор NaOH (10%) для регулирования pH до 9, и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 4). Органические фазы

объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта соединения **2c** (100 мг).

[0238] Стадия 3

[0239] Соединение **2** (66 мг) получали из соединения **1f** (168 мг) и соединения **2c** (100 мг) в соответствии со способом примера 1.

[0240] ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) $\square\square\square$ 8,58 (s, 2H), 8,35 (d, $J = 4,69$ Гц, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,71 (t, $J = 7,15$ Гц, 1H), 3,80-3,59 (m, 6H), 3,54 (d, $J = 20,77$ Гц, 2H), 3,13 (ddd, $J = 16,55, 9,14, 3,68$ Гц, 1H), 3,00 (td, $J = 16,84, 8,51$ Гц, 1H), 2,67 (ddd, $J = 16,06, 8,24, 3,91$ Гц, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,93 (dd, $J = 16,94, 7,33$ Гц, 2H), 1,72-1,51 (m, 4H).

[0241] LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,3$

[0242] Два энантиомера **2-1** (время удерживания: 8,483 мин) и **2-2** (время удерживания: 13,580 мин) получали посредством хирального разделения соединения **2**.

[0243] Хроматографические условия являются следующими:

[0244] хроматографическая колонка: CHIRALPAK AD-H (5 мкм, 4,6 × 250 мм)

[0245] скорость потока: 0,4 мл/мин

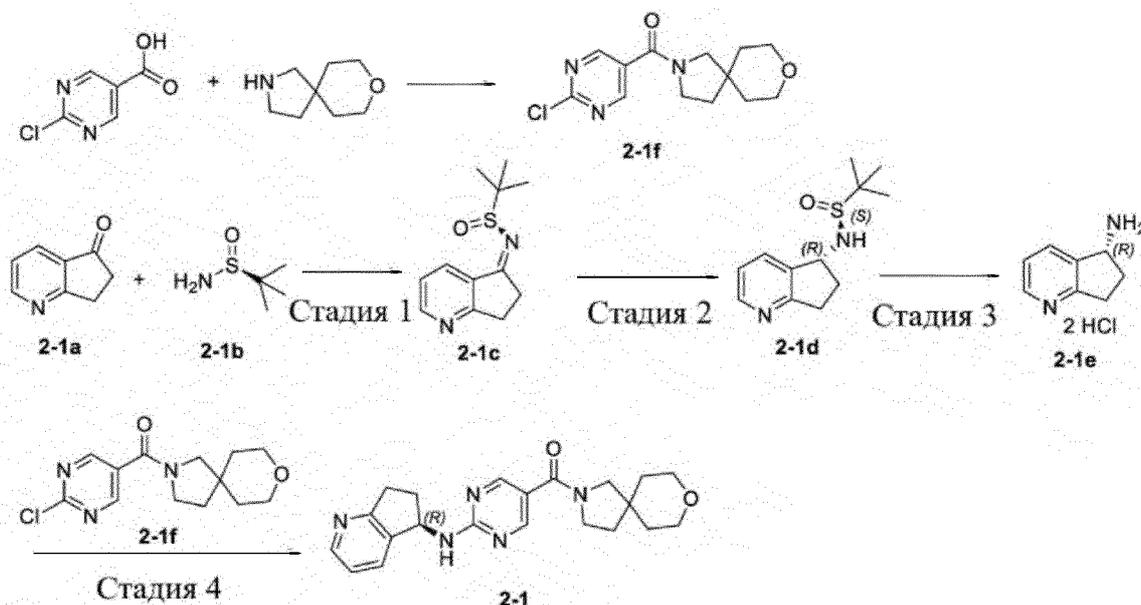
[0246] длина волны: 254 нм

[0247] температура колонки: 35°C

[0248] подвижная фаза: А: *n*-гексан, В: изопропанол, А:В = 1:4

[0249] время прогона: 50 мин.

[0250] Способ получения соединения 2-1



[0251] Получение соединения 2-1f

[0252] 2-Хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (284 г, 1,78 моль) и 8-окса-2-азаспиро[4,5]декан (310 г, 1,78 моль) растворяли в дихлорметане, и реакционную смесь охлаждали до -10°C, затем медленно добавляли Т₃Р (625 г, 1,78 моль) по каплям. После завершения добавления реакционную смесь вводили в реакцию непрерывно при данной температуре в течение 2 часов. После определения завершения реакции с помощью LCMS в реакционную смесь

добавляли воду, перемешивали и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и высушивали с получением соединения 2-1f (350 г, чистота: 98%).

[0253] Стадия 1. Получение соединения 2-1c

[0254] Соединение 2-1b (385 г, 3,18 моль) и тетраэтилтитанат (905 г, 3,97 моль) растворяли в толуоле (3 л), и реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании и нагревали с обратным холодильником; в вышеуказанную реакционную смесь добавляли по каплям раствор соединения 2-1a (352 г, 2,65 моль) в толуоле (500 мл). После завершения добавления по каплям реакционную смесь нагревали с обратным холодильником непрерывно в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию останавливали. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали для удаления толуола и в остаток добавляли воду для гашения, затем добавляли этилацетат для экстрагирования продукта. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю для удаления нерастворимого твердого вещества. Фазы фильтрата разделяли и органические фазы собирали, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали для удаления растворителя; остаток растворяли с помощью небольшого количества МТВЕ, добавляли петролейный эфир и перемешивали, и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением соединения 2-1c (500 г, выход: 80%).

[0255] Стадия 2. Получение соединения 2-1d

[0256] Соединение 2-1c (500 г, 2,1 моль) растворяли в 3000 мл THF, и реакционную смесь охлаждали до -60°C, затем медленно добавляли по каплям

три-втор-бутилборгидрид лития (2510 мл, 2,51 моль). После завершения добавления по каплям реакционную смесь перемешивали при -60°C . После завершения реакции медленно добавляли 100 мл воды для гашения. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (500 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлоридом натрия (200 мл) и высушивали. Органическую фазу перегоняли при пониженном давлении для удаления растворителя, и неочищенный продукт **2-1d** непосредственно применяли на следующей стадии.

[0257] Стадия 3. Получение соединения **2-1e**

[0258] Неочищенный продукт **2-1d** растворяли в 500 мл метанола и медленно добавляли 200 мл 4 н. смеси HCl/MeOH. Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением масла, добавляли этилацетат, перемешивали и фильтровали с получением соединения **2-1e** в виде красного плотного порошка (300 г, значение ee: 92%, чистота: 99%).

[0259] Стадия 4. Получение соединения **2-1**

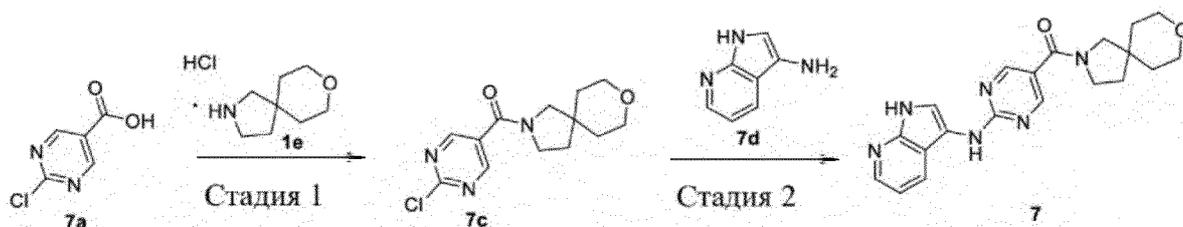
[0260] Соединение **2-1e** (284 г, 1,375 моль), соединение **2-1f** (350 г, 1,25 моль) и K_2CO_3 (862,5 г, 6,25 моль) растворяли в изопропанолу и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную систему перегоняли при пониженном давлении для удаления растворителя, добавляли дихлорметан, перемешивали и фильтровали.

Фильтрат растворяли в 2 н. HCl и pH водной фазы регулировали до 8-9 путем добавления 1 н. NaOH. Смесь экстрагировали дихлорметаном, высушивали и концентрировали с получением соединения 2-1.

[0261] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (s, 2H), 8,37 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,72 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,80 – 3,58 (m, 7H), 3,54 (d, $J = 18,8$ Гц, 2H), 3,15 (ddd, $J = 16,9, 9,2, 3,7$ Гц, 1H), 3,02 (dt, $J = 16,8, 8,5$ Гц, 1H), 2,68 (dq, $J = 12,8, 4,4$ Гц, 1H), 2,14 – 2,02 (m, 1H), 1,93 (q, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,67 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 1,59 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H).

[0262] Абсолютную стереохимическую конфигурацию соединения 2-1 определяли посредством сравнительного определения вышеуказанного способа получения хиральных соединений.

[0263] Пример 3. Синтез соединения 7



[0264] Стадия 1

[0265] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение 7a (200 мг, 1,27 ммоль), соединение 1e (187 мг, 1,33 ммоль) и ацетонитрил (3 мл). Реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем ТЗР (350 мг, 0,4 моль) медленно добавляли по каплям. Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (260 мг, 5,54 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и реакционную систему поддерживали

при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали с помощью 100 мл воды с получением 200 мг белого твердого вещества в виде соединения **7c** с выходом 56%.

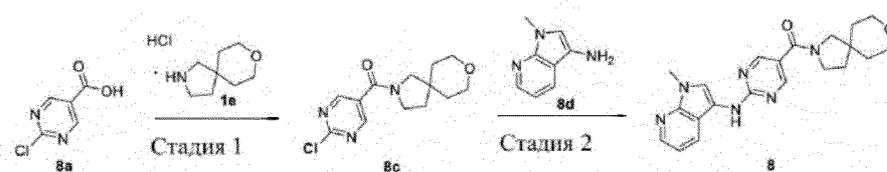
[0266] Стадия 2

[0267] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение **7c** (200 мг, 0,71 ммоль), соединение **7d** (100 мг, 0,75 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 5 мл), и затем добавляли карбонат калия (489 мг, 3,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции систему охлаждали до 45°C , добавляли 5 мл ацетона и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 20 мл ацетона. Фильтрат концентрировали до 3 мл, затем добавляли 4 мл изопропанола и концентрировали до 2 мл, затем охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением 100 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **7c** с выходом 38%.

[0268] LCMS масса/заряд (ESI): 379 [M+1].

[0269] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,36 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 3,54-3,70 (m, 7H), 3,33-3,38 (m, 1H), 1,81 (s, 2H), 1,46-1,56 (m, 4H).

[0270] Пример 4. Синтез соединения **8**



[0271] Стадия 1

[0272] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **8a** (200 мг, 1,27 ммоль), соединение **1e** (187 мг, 1,33 ммоль) и ацетонитрил (3 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем медленно добавляли по каплям Т₃Р (350 мг, 0,4 моль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (260 мг, 5,54 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 200 мг белого твердого вещества в виде соединения **8c** с выходом 56%.

[0273] Стадия 2

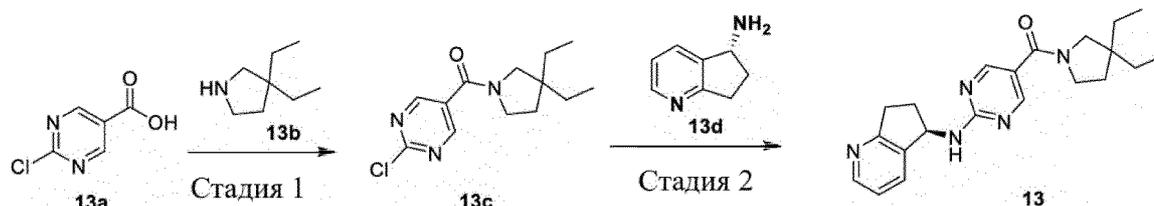
[0274] В 10 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **8c** (90 мг, 0,32 ммоль), соединение **8d** (50 мг, 0,34 моль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 5 мл), и затем добавляли карбонат калия (220 мг, 1,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 45°C , добавляли ацетон (5 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетоном (20 мл). Фильтрат концентрировали

до 3 мл, затем добавляли изопропанол (4 мл) и концентрировали до 2 мл. Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением 40 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **8** с выходом 32%.

[0275] LCMS масса/заряд (ESI): 393 [M+1].

[0276] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,11 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,6Hz, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,54-3,70 (m, 6H), 3,33-3,38 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,46-1,56 (m, 5H).

[0277] Пример 5. Синтез соединения **13**



[0278] Стадия 1

[0279] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **13a** (200 мг, 1,27 ммоль), соединение **13b** (168 мг, 1,33 ммоль) и ацетонитрил (3 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C, затем медленно добавляли по каплям Т₃Р (350 мг, 0,4 моль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (260 мг, 5,54 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и реакционную систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После

фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 70 мг белого твердого вещества в виде соединения **13c** с выходом 20%.

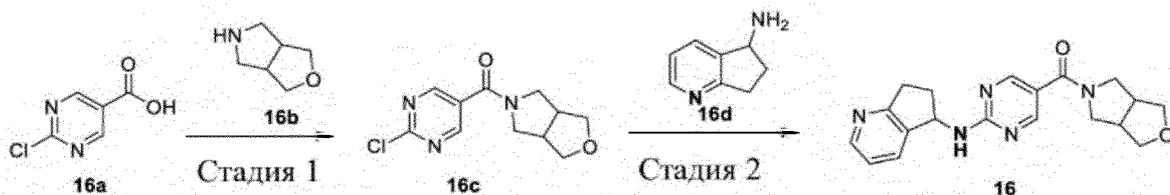
[0280] Стадия 2

[0281] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение **13c** (70 мг, 0,26 ммоль), соединение **13d** (41 мг, 0,28 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 5 мл), затем добавляли карбонат калия (180 мг, 1,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 45°C, добавляли ацетон (5 мл), и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетоном (5 мл). Фильтрат концентрировали до 3 мл, затем добавляли изопропанол (4 мл) и концентрировали до 3 мл, затем охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением 30 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **13** с выходом 30%.

[0282] LCMS масса/заряд (ESI): 366 [M+1].

[0283] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): □ 8,56 (s, 2H), 8,37-8,38 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 8,11-8,13 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 7,58-7,59 (m, 1H), 7,13-7,14 (m, 1H), 5,56-5,62 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,85-3,04 (m, 2H), 2,53-2,55 (s, 1H), 1,98-2,46 (m, 1H), 1,68-1,70 (m, 2H), 1,33-1,42 (m, 4H), 0,76-0,85 (m, 6H).

[0284] Пример 6. Синтез соединения **16**



[0285] Стадия 1

[0286] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение 16a (150 мг, 0,42 ммоль), соединение 16b (114 мг, 0,46 ммоль) и ацетонитрил (2 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем медленно добавляли по каплям Т₃Р (350 мг, 0,4 моль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (181 мг, 1,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 160 мг белого твердого вещества в виде соединения 16c с выходом 63%.

[0287] Стадия 2

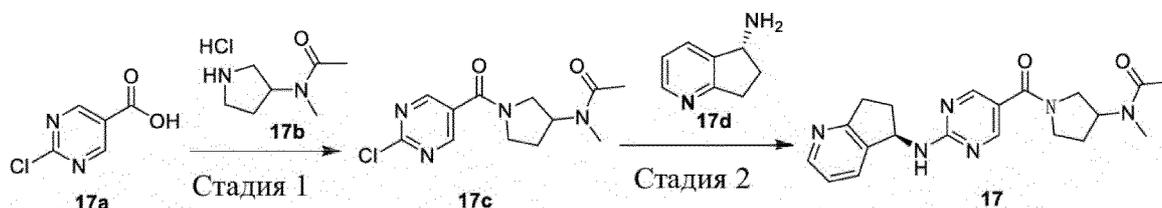
[0288] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение 16c (160 мг, 0,62 ммоль), соединение 16d (85 мг, 0,64 моль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 10 мл), затем добавляли карбонат калия (0,41 г, 3,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 45°C , добавляли ацетон (5 мл), и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетоном (2 мл).

Фильтрат концентрировали до 3 мл, затем добавляли изопропанол (4 мл) и концентрировали до 3 мл. Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением 155 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **16** с выходом 71%.

[0289] LCMS масса/заряд (ESI): 352,1 [M+1].

[0290] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) $\square\square$ 8,59 (s, 2H), 8,37 (d, $J = 7,54$ Гц, 1H), 8,15 (d, $J = 7,54$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 5,69-5,53 (m, 1H), 3,76-3,63 (m, 4H), 3,55-3,46 (m, 5H), 2,94-2,79 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 1H).

[0291] Пример 7. Синтез соединения **17**



[0292] Стадия 1

[0293] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **17a** (150 мг, 0,42 ммоль), соединение **17b** (134 мг, 0,46 ммоль) и ацетонитрил (2 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C, затем T₃P (350 мг, 0,4 ммоль) медленно добавляли по каплям. В реакционную смесь добавляли триэтиламин (181 мг, 1,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и реакционную систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После

фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 40 мг белого твердого вещества в виде соединения **17c** с выходом 33%.

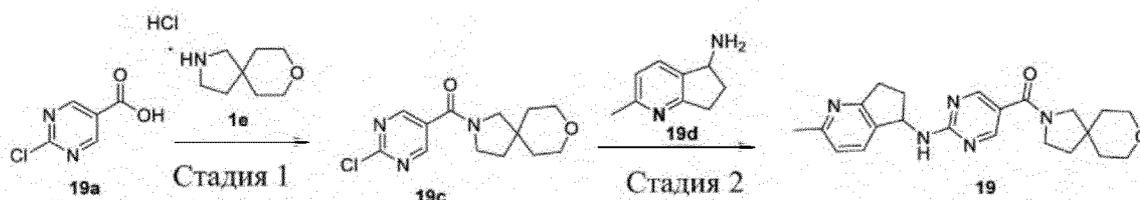
[0294] Стадия 2

[0295] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение **17c** (40 мг, 0,14 ммоль), соединение **17d** (16 мг, 0,145 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 3,9 мл), затем добавляли карбонат калия (96,6 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с обратной фазой с получением 25 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **17** с выходом 25%.

[0296] LCMS масса/заряд (ESI): 381,1 [M+1].

[0297] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): □□ 8,59 (s, 2H), 8,37 (d, *J* = 7,54 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,54 Гц, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 5,69-5,53 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,67-3,51 (m, 4H), 3,04-2,91 (m, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 6H).

[0298] Пример 8. Синтез соединения **19**



[0299] Стадия 1

[0300] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **19a** (150 мг, 0,42 ммоль), соединение **1e** (154 мг, 0,46 ммоль) и ацетонитрил (2 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем медленно добавляли по каплям Т₃Р (350 мг, 0,4 ммоль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (181 мг, 1,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и реакционную систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 60 мг белого твердого вещества в виде соединения **19c** с выходом 33%.

[0301] Стадия 2

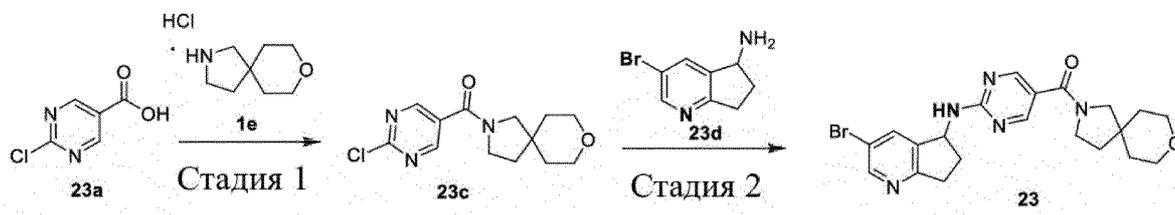
[0302] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение **19c** (60 мг, 0,21 ммоль), соединение **19d** (24 мг, 0,22 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 3,9 мл), затем добавляли карбонат калия (152 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь

фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с обратной фазой с получением 16 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **19** с выходом 15%.

[0303] LCMS масса/заряд (ESI): 394,1 [M+1].

[0304] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,57 (s, 2H), 8,09 (d, $J = 7,54$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,02-7,00 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,60-5,53 (m, 1H), 3,86-3,53 (m, 8H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 5H).

[0305] Пример 9. Синтез соединения **23**



[0306] Стадия 1

[0307] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **23a** (150 мг, 0,42 ммоль), соединение **1e** (154 мг, 0,46 ммоль) и ацетонитрил (2 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем медленно добавляли по каплям T_3P (350 мг, 0,4 ммоль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (181 мг, 1,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали

до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 60 мг белого твердого вещества в виде соединения **23c** с выходом 33%.

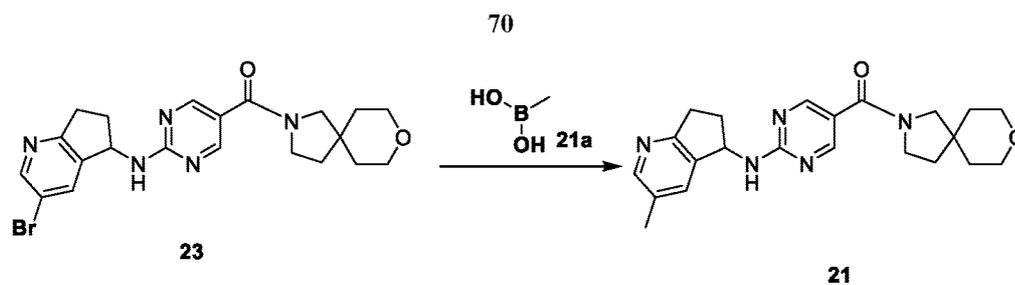
[0308] Стадия 2

[0309] В 10 мл трехгорлую колбу добавляли последовательно соединение **23c** (60 мг, 0,21 ммоль), соединение **23d** (26 мг, 0,22 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 3,9 мл), затем добавляли карбонат калия (152 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до 45°C, добавляли ацетон (5 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетоном (2 мл). Фильтрат концентрировали до 3 мл, затем добавляли изопропанол (4 мл) и концентрировали до 3 мл. Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением 12 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **23** с выходом 12%.

[0310] LCMS масса/заряд (ESI): 458,1 [M+1].

[0311] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,59 (s, 2H), 8,45 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 5,70 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 19,3 Гц, 4H), 3,12-2,88 (m, 4H), 2,73-2,53 (m, 2H), 2,11 (dd, *J* = 13,1, 8,5 Гц, 2H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,66 (d, *J* = 8,4 Гц, 3H).

[0312] Пример 10. Синтез соединения 21



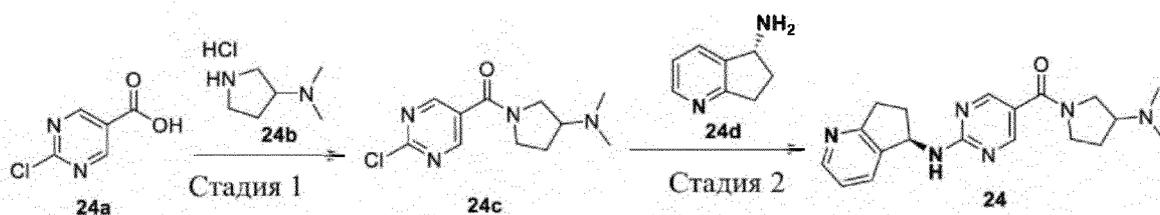
[0313] Соединение **23** (50 мг, 0,10 ммоль), метилбороновую кислоту (12 мг, 0,22 ммоль), фосфат калия

[0314] (60 мг, 0,3 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (16 мг, 0,02 ммоль) добавляли в 2 мл 1,4-диоксана и 0,5 мл воды и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл × 3). Органические фазы объединяли, высушивали и концентрировали с получением 70 мг неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии (DCM:CH₃OH = 20:1) с получением соединения **21** (30 мг, с выходом 65%).

[0315] LCMS масса/заряд (ESI): 394,2 [M+1].

[0316] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,58 (q, *J* = 8,3 Гц, 1H), 3,69- 3,45 (m, 7H), 2,89 (dd, *J* = 31,4, 8,2 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (dd, *J* = 12,2, 8,4 Гц, 2H), 1,80 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,51 (d, *J* = 33,8 Гц, 4H).

[0317] Пример 10. Синтез соединения **24**



[0318] Стадия 1

[0319] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение 24a (150 мг, 0,42 ммоль), соединение 24b (134 мг, 0,46 ммоль) и ацетонитрил (2 мл), и реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем медленно добавляли по каплям Т₃Р (350 мг, 0,4 моль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (181 мг, 1,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл), и систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 20 мг белого твердого вещества в виде соединения 24c с выходом 16%.

[0320] Стадия 2

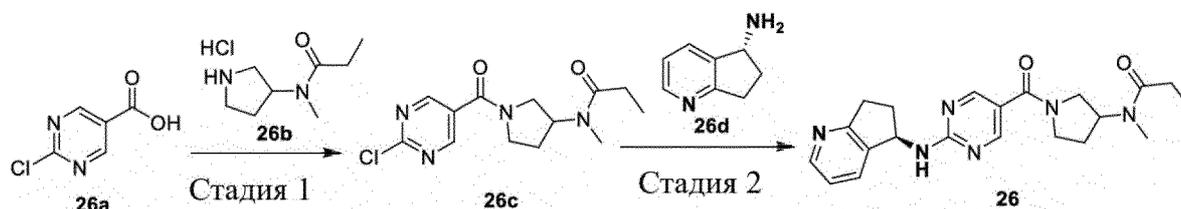
[0321] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение 24c (20 мг, 0,14 ммоль), соединение 24d (8 мг, 0,145 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 1,9 мл), затем добавляли карбонат калия (0,14 г, 0,98 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Смесь

фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с обратной фазой с получением 8 мг грязно-белого твердого вещества в виде соединения **24** с выходом 35%.

[0322] LCMS масса/заряд (ESI): 353,1 [M+1].

[0323] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,33-8,28 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 5,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,83 (d, $J = 26,4$ Гц, 4H), 2,36 (ddd, $J = 15,3, 7,7, 3,6$ Гц, 2H), 2,21-2,09 (m, 6H), 2,04-1,97 (m, 2H).

[0324] Пример 11. Синтез соединения **26**



[0325] Стадия 1

[0326] В 25 мл трехгорлую колбу добавляли соединение **26a** (150 мг, 0,41 ммоль), соединение **26b** (134 мг, 0,45 ммоль) и ацетонитрил (2 мл) и реакционную смесь охлаждали до -10°C , затем медленно добавляли по каплям Т₃Р (350 мг, 0,4 ммоль). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (181 мг, 1,8 ммоль), растворяли в ацетонитриле (5 мл) и систему поддерживали при -5°C и перемешивали в течение 3 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли воду (30 мл) для гашения. Смесь концентрировали, охлаждали

до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. После фильтрации осадок на фильтре промывали водой (100 мл) с получением 40 мг белого твердого вещества в виде соединения **26c** с выходом 33%.

[0327] Стадия 2

[0328] В 10 мл трехгорлую колбу последовательно добавляли соединение **26c** (40 мг, 0,14 ммоль), соединение **26d** (16 мг, 0,145 ммоль) и смесь изопропанол/вода (об./об. = 99:1, 3,9 мл), затем добавляли карбонат калия (99,6 мг, 0,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали с обратным холодильником в течение 4 часов. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 45°C, добавляли ацетон (5 мл), и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетоном (2 мл). Фильтрат концентрировали до 3 мл, затем добавляли изопропанол (4 мл) и концентрировали до 3 мл, затем охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь фильтровали с получением 36 мг серого твердого вещества в виде соединения **26** с выходом 57%.

[0329] LCMS: [M+1]=395,1, RT=0,62 мин

[0330] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) □ □ ppm 8,55-8,65 (m, 2H), 8,38 (d, *J* = 7,54 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,54 Гц, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H) 5,69-5,53 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,76-3,53 (m, 4H), 2,94-2,79 (m, 6H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,34 (d, *J* = 6,13 Гц, 2H), 1,24 (d, *J* = 5,82 Гц, 3H)

[0331] Оценка биологического анализа

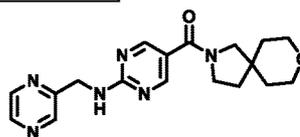
[0332] 1. Анализ ингибирования активности рекомбинантного фермента Vanin-1

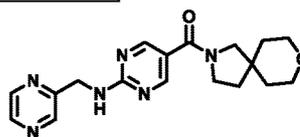
[0333] Определенную массу соединения точно взвешивали и получали с DMSO и реакционным буфером (50 мМ трис-основания, 50 мМ KCl, 1,6 мМ цистеина, 0,005% Brij 35, pH 8,0, получен при применении) до максимальной концентрации 10000 нМ, затем разбавляли в 4-кратном градиенте и получали 10 рабочих растворов соединения с разными концентрациями;

[0334] для реакции ингибирования активности рекомбинантного Vanin-1 человека (Biogab, JN0618) сначала смешивали 2,5 мкл рабочего раствора соединения и 5 мкл рекомбинантного белка Vanin-1 человека. Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли 2,5 мкл субстрата пантетеин-7-амино-4-трифторметилкумарина, так, чтобы конечная концентрация рекомбинантного Vanin-1 человека составляла 62,5 пМ и конечная концентрация субстрата пантетеин-7-амино-4-трифторметилкумарина составляла 45 мкМ в 10 мкл реакционной системы. Реакцию проводили в 384-луночном планшете (PerkinElmer, 6007280) с DMSO в конечной концентрации 1%. Возбуждающее излучение было установлено на 405 нм и эмиссионное излучение было установлено на 505 нм на микропланшет-ридере, и кинетическое считывание проводили при 25°C в течение 1 часа. Необработанные данные на 30-й минуте собирали для обработки и анализа данных, затем аппроксимировали кривую концентрация-эффект с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8, и рассчитывали IC₅₀ концентрации соединения. Данные показаны в таблице 1 ниже.

[0335] Таблица 1

Пример	IC ₅₀ (нМ)
Соединение 2	8,9
Соединение 2-1	2,4
Соединение 13	4,2
Соединение 17	0,6
Соединение 19	2,9
Соединение 23	1,7
Соединение 21	6,9
Соединение 26	2,0
Соединение А	11,25



[0336] Соединение А представляет собой  ; которое получали со ссылкой на способ примера 142 в CN109476645A.

[0337] 2. Фармакокинетическая оценка *in vivo* на примере мышей.

[0338] Цель эксперимента.

[0339] Определить фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению у мышей C57BL6.

[0340] Экспериментальная схема

[0341] Среда-носитель, применяемая в эксперименте, представляла собой: DMSO:Solutol:PBS = 5%:25%:70% (об./об./об.). Способ получения. Требуемое соединение точно взвешивали, добавляли определенный объем DMSO в определенной пропорции, перемешивали вихревым способом до

полного растворения, затем последовательно добавляли Solutol и PBS в соответствии с вышеуказанной пропорцией и хорошо перемешивали. Среды-носители, применяемые в группе внутривенного (iv) введения и группе перорального (po) введения, являлись такими же, как и в эксперименте. Внутривенная доза составляла 1 мг/кг, пероральная доза составляла 2 мг/кг. Моменты времени экспериментального сбора крови: IV группа: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7, 24 ч. PO группа: 200 мкл цельной крови собирали из яремной вены в каждый момент времени 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 и 24 ч, антикоагулировали с помощью EDTA-K2 и непосредственно центрифугировали при 4000 об/мин в течение 5 минут при 4°C. Отбирали супернатант, и образцы замораживали и хранили в холодильнике при -80°C. Обработка образцов плазмы крови. Образец осаждали осаждающим реактивом ACN/MeOH (соотношение 1:1, об./об.), содержащим внутренний стандарт, затем центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 минут. Супернатант отбирали для анализа с помощью LC-MS/MS (AB Triple Quad 5500) для анализа с получением концентраций в плазме крови, и параметры рассчитывали в соответствии с некомпартментной моделью с применением программного обеспечения Winnolin, версии 8,1. Результаты представлены в таблице 2.

[0342] Таблица 2

Соединение	Способ введения	Пиковая концентрация $C_{\text{макс}}$	Период полувыведения $T_{1/2}$ (ч.)	Площадь под кривой $AUC_{0-7 \text{ ч}}$ (ч×нг/м	Распределенный растворитель	Скорость выведения CL	Биодоступность F, %
------------	-----------------	---	---	--	-----------------------------	--------------------------	------------------------

		(нг/мл)		л)	Vd (л/кг)	(мл/ч/кг)	
Соединение 2-1	Группа внутривенной инъекции iv	722,5	2,46	406,64	8,6	2415,50	-
	Группа внутривенного введения ро	557,4	1,56	618,38	7,5	3278,10	76,4%
Соединение 17	Группа внутривенной инъекции iv	742,33	0,93	557,60	2,60	2031,42	-
	Группа внутривенного введения ро	539,37	1,05	684,31	4,55	2919,73	61,4%
Соединение 19	Группа внутривенного введения ро	766,60	1,52	1459,29	2,91	1316,71	-

[0343] Примечание: - означает, что данные не могут быть рассчитаны

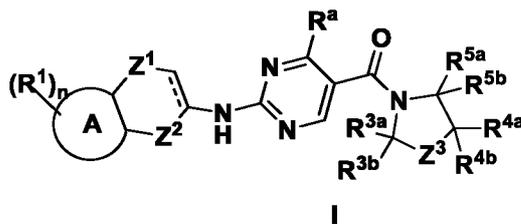
[0344] Вывод.

[0345] Оба соединения 2-1 и 17 проявляли высокую биологическую доступность в организме мышей в данных дозах, 76,4% и 61,4% соответственно, что демонстрирует то, что соединения настоящего изобретения обладают

отличными фармакокинетическими свойствами.

Формула изобретения

1. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль;



где n равняется 0, 1, 2 или 3;

R^1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} ;

Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$ или $-(NR^{6c})-$, и Z^2 представляет собой линкерную связь; или Z^1 представляет собой линкерную связь, и Z^2 представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})-$;

Z^3 представляет собой линкерную связь или $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

R^a независимо представляет собой H;

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^{6c} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1c} ;

$-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;

в качестве альтернативы R^{4a} и R^{4b} , или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены; кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 4-7-членный циклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} , или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} ; гетероатом 4-7-членного гетероциклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкила, замещенного одним или более чем одним R^{1e} , представляет собой N, O или S, и число гетероатомов составляет 1 или 2;

R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

A представляет собой фенил или 6-членный гетероарил; гетероатом 6-членного гетероарила представляет собой N, и число гетероатомов составляет 1 или 2;

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь.

2. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

n равняется 0 или 1;

и/или Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$, и Z^2 представляет собой линкерную связь;

и/или Z^3 представляет собой $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

и/или R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H или галоген;

и/или R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H;

и/или R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H;

и/или R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, $-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;

и/или R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H;

и/или кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} ;

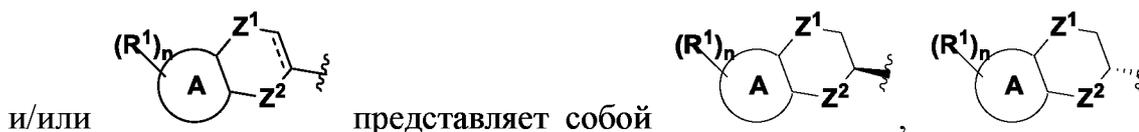
и/или R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H;

и/или R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген или C_1 - C_4 алкил;

и/или R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

и/или А представляет собой 6-членный гетероарил;

и/или $==$ представляет собой одинарную связь;



или их смесь.

3. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение соответствует схеме 1 или схеме 2;

схема 1:

n равняется 0 или 1;

R^1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} ;

Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$ или $-(NR^{6c})-$, и Z^2 представляет собой линкерную связь; или Z^1 представляет собой линкерную связь, и Z^2 представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})-$;

Z^3 представляет собой $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

R^a независимо представляет собой H;

R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H или галоген;

R^{6c} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H;

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил, $-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;

в качестве альтернативы R^{4a} и R^{4b} , или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены; кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 4-7-членный циклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} , или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} ;

R^{1a} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген или C_1 - C_4 алкил;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

А представляет собой фенил или 6-членный гетероарил;

схема 2:

n равняется 0 или 1;

R^1 независимо представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} ;

Z^1 представляет собой $-(CR^{6a}R^{6b})-$ или $-(NR^{6c})-$, и Z^2 представляет собой линкерную связь; или Z^1 представляет собой линкерную связь, и Z^2 представляет собой $-(CR^{7a}R^{7b})-$;

Z^3 представляет собой $-(CR^{8a}R^{8b})-$;

R^a независимо представляет собой H;

R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H или галоген; R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой H;

R^{1a} независимо представляет собой галоген;

R^{6c} независимо представляет собой H или C_1 - C_4 алкил;

R^{3a} , R^{3b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H;

R^{4a} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, $-(NR^{9a}R^{9b})$ или $-(NR^{10a})-(C=O)-R^{10b}$;

R^{4b} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

в качестве альтернативы R^{4a} и R^{4b} , или R^{4a} и R^{5a} , или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены; кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} ;

R^{1e} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном;

A представляет собой 6-членный гетероарил;

=== представляет собой одинарную связь.

4. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где,

когда R^1 представляет собой галоген, галоген представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор; в качестве другого примера фтор;

и/или, когда R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} , число заместителей составляет 1, 2, 3, 4 или 5; например 1, 2 или 3;

и/или, когда R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1a} , C_1 - C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил;

и/или, когда R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой галоген, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор;

и/или, когда R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} и R^{7b} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил;

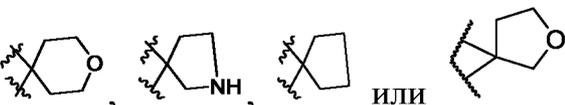
и/или, когда R^{6c} независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил;

и/или, когда R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой галоген, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор;

и/или, когда R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более чем одним R^{1c} , C_1 - C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил;

и/или, когда кольцо В представляет собой 4-7-членный циклоалкил или 4-7-членный циклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1d} , 4-7-членный циклоалкил независимо представляет собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; например циклопентил;

и/или, когда кольцо В представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более чем одним R^{1e} , 4-7-членный гетероциклоалкил независимо представляет собой тетрагидрофуранил, тетрагидро-2*H*-пиранил, пирролидинил; например, когда R^{4a} и R^{4b} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они присоединены,

кольцо В представляет собой ; когда R^{4a} и R^{5a} или R^{4a} и R^{8a} образуют кольцо В вместе с углеродом, к которому они

присоединены, кольцо В представляет собой ;

и/или, когда R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой галоген или

C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор или хлор;

и/или, когда R^{1a}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} независимо представляют собой C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, C₁-C₄алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил;

и/или, когда R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил;

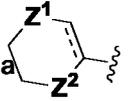
и/или, когда R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, C₁-C₄алкил независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; например, метил или этил;

и/или, когда R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, галоген независимо представляет собой фтор, хлор или бром; например фтор; в качестве другого примера C₁-C₄алкил, замещенный одним или более чем одним галогеном, представляет собой трифторметил;

и/или, если А представляет собой 6-членный гетероарил, 6-членный гетероарил представляет собой пиридил, пиазинил или пиримидинил; пиридил

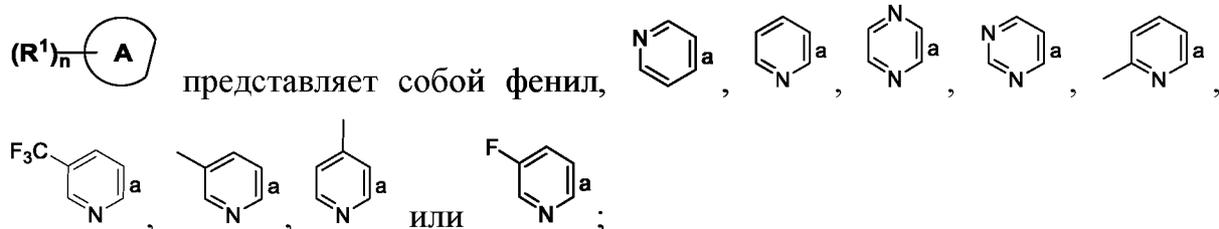
может представлять собой  или , пиазинил может представлять

собой  ; пиримидинил может представлять собой  ; а представляет

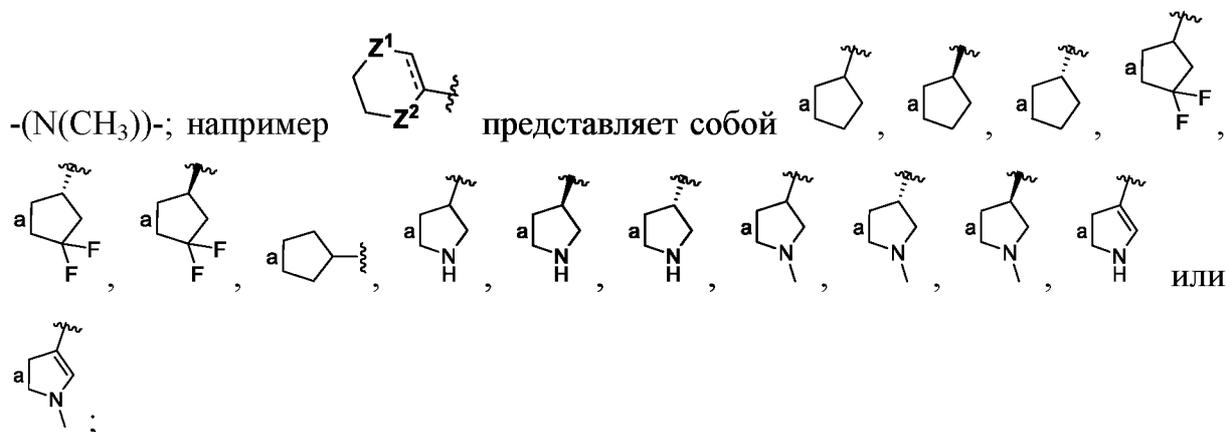
собой общую связь между A и  .

5. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

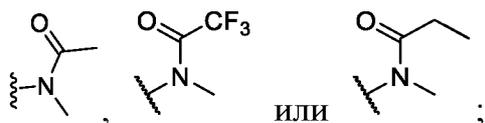
R¹ независимо представляет собой F, метил или трифторметил; например

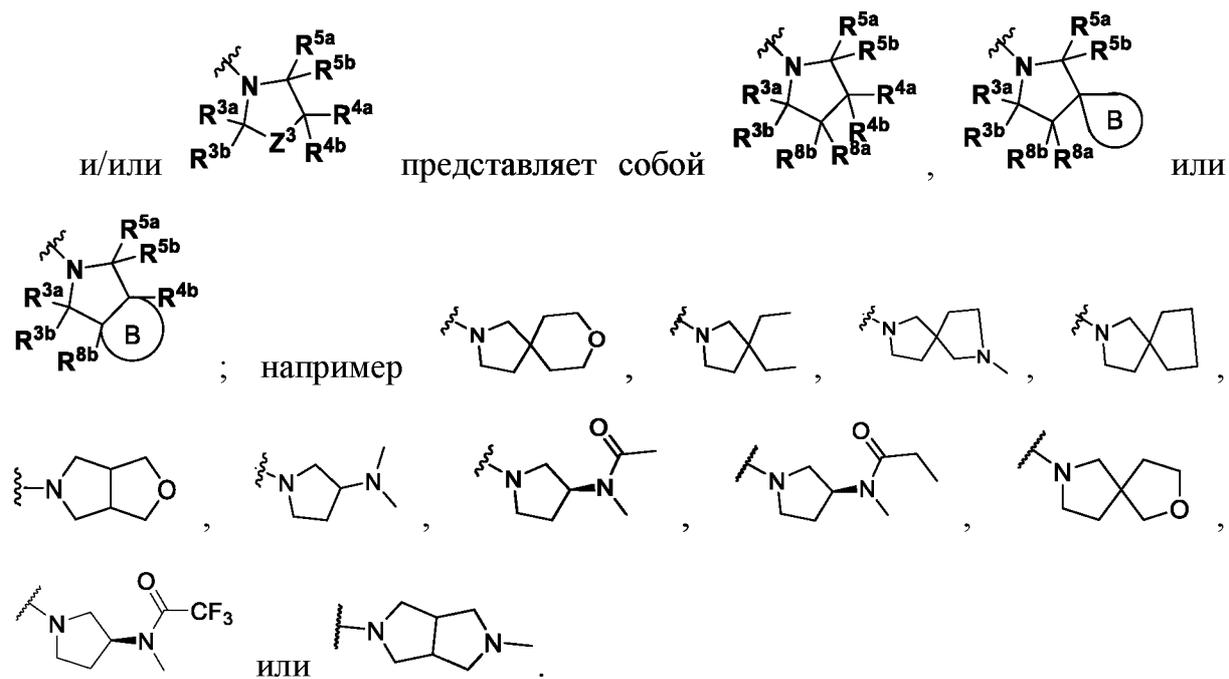
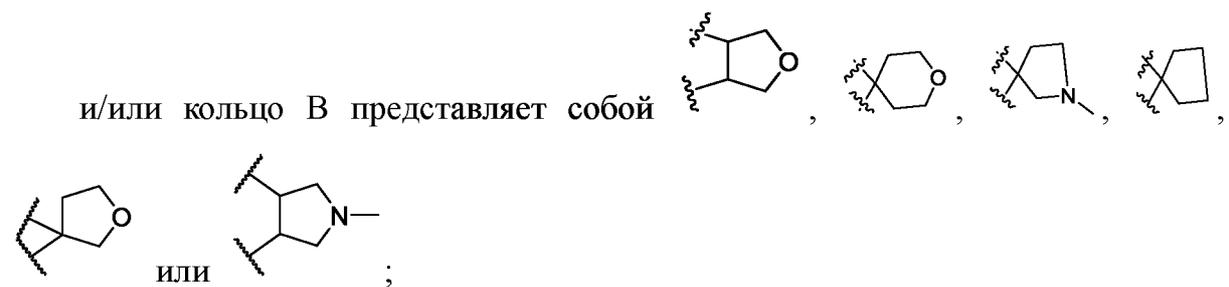


и/или Z¹ представляет собой одинарную связь, -(CH₂)-, -(CF₂)-, -(NH)- или

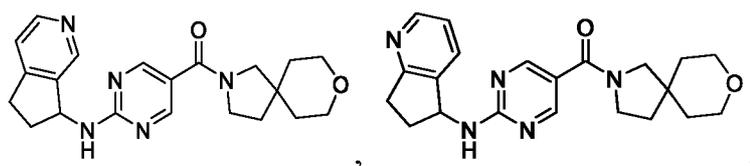


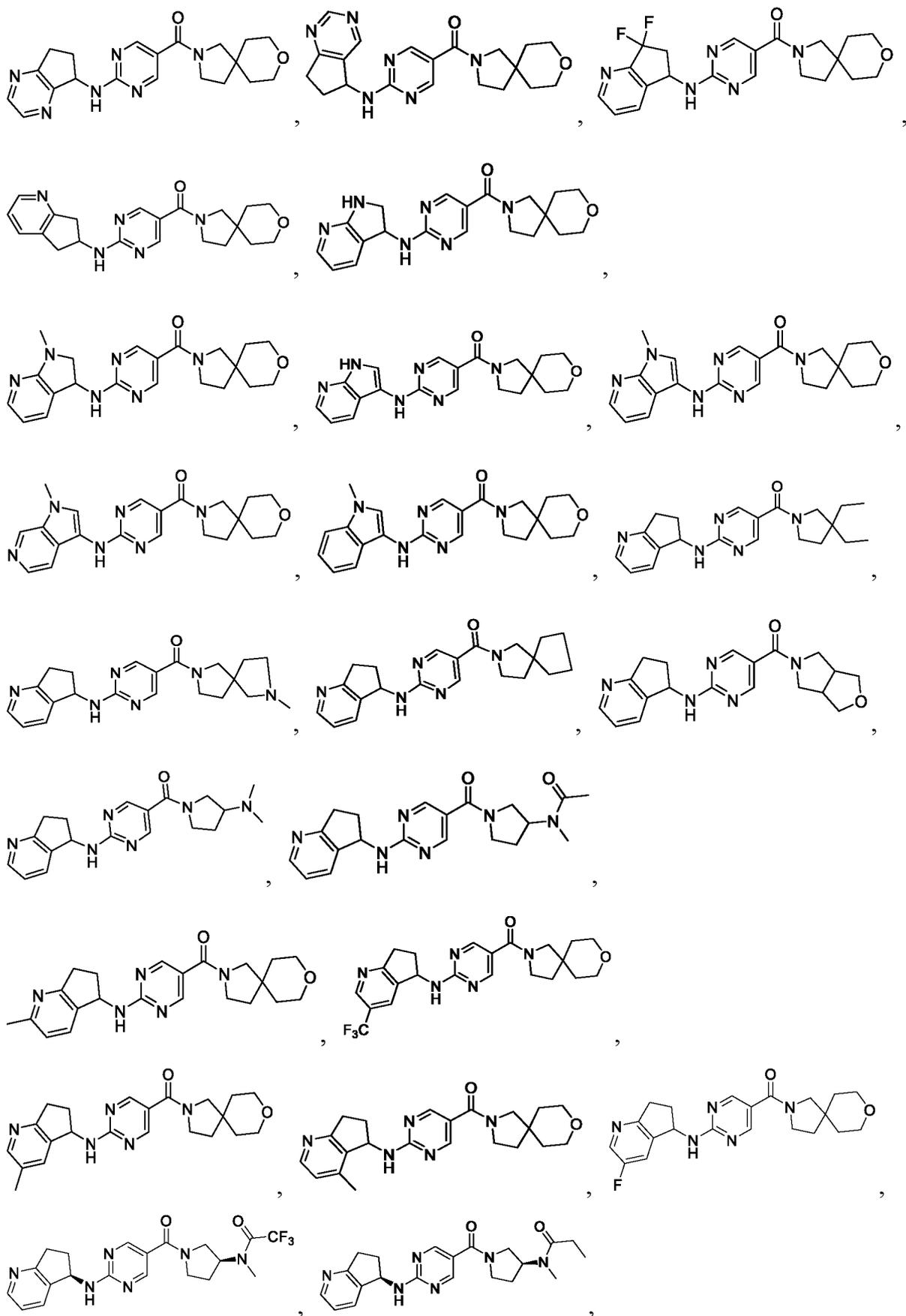
и/или R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, этил, диметиламино,



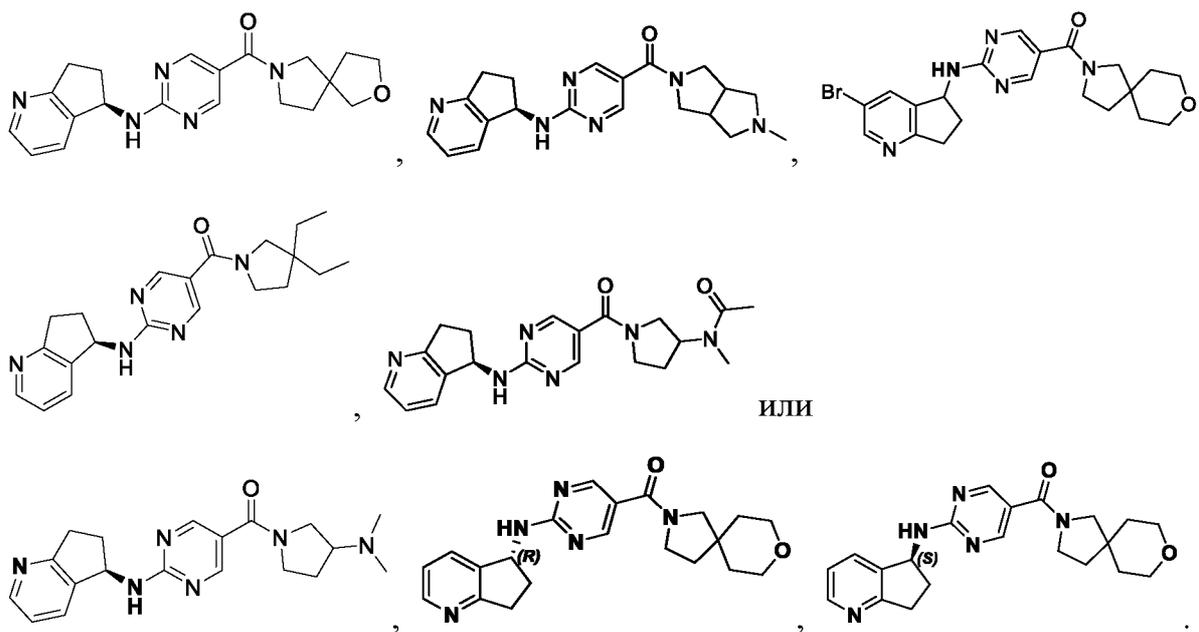


6. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, представляет собой любую из следующих структур:



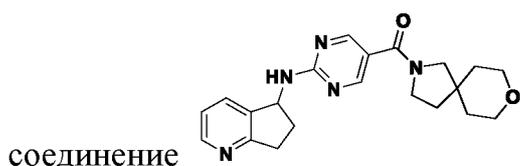


13



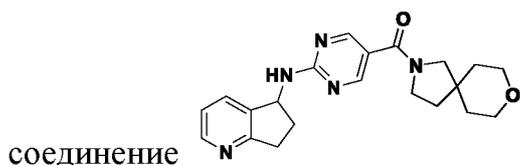
7. Пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форма в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, представляет собой любую из следующих структур:



со временем удерживания 8,483 мин в

следующих условиях: хиральное хроматографическое разделение, хроматографическая колонка: CHIRALPAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 35°C; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 254 нм; градиент: А: *n*-гексан, В: изопропанол, А:В = 1:4; время прогона: 50 мин;



со временем удерживания 13,580 мин в

следующих условиях: хиральное хроматографическое разделение, хроматографическая колонка: CHIRALPAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; температура колонки: 35°C; скорость потока: 0,4 мл/мин; длина волны: 254 нм; градиент: А: *n*-гексан, В: изопропанол, А:В = 1:4; время прогона: 50 мин.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая пиримидинкарбоксамидное соединение, представленное формулой I, или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или форму в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7 и фармацевтическое вспомогательное вещество.

9. Применение пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 в изготовлении ингибитора Vanin-1.

10. Применение пиримидинкарбоксамидного соединения, представленного формулой I, или его таутомера, мезомера, рацемата, энантиомера, диастереомера, или формы в виде их смеси, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 в изготовлении лекарственного средства;

при этом лекарственное средство может применяться для предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с Vanin-1, или лекарственное средство

может применяться для предупреждения и/или лечения одного или нескольких аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, метаболических заболеваний, инфекционных заболеваний, фиброзных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, почечных заболеваний, дерматологических заболеваний, заболеваний печени, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний полости рта и заболеваний, связанных с нарушением гомеостаза; например болезни Крона, язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника и гастрита;

заболевания, связанные с Vanin-1, могут включать одно или несколько из аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, аллергических заболеваний, метаболических заболеваний, инфекционных заболеваний, фиброзных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных заболеваний, почечных заболеваний, дерматологических заболеваний, заболеваний печени, желудочно-кишечных заболеваний, заболеваний полости рта и заболеваний, связанных с нарушением гомеостаза.