

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391831 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.18(22) Дата подачи заявки
2021.12.24(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ НА ОСНОВЕ ПЯТИЧЛЕННОГО КОЛЬЦА И ЕГО МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202011557297.3; 202110109531.4;
202110403365.9; 202111000175.9(32) 2020.12.25; 2021.01.27; 2021.04.16;
2021.09.02

(33) CN

(86) PCT/CN2021/141243

(87) WO 2022/135572 2022.06.30

(71) Заявитель:

СЫЧУАНЬ ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

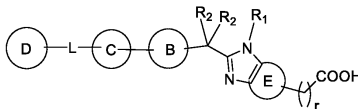
(72) Изобретатель:

Чжан Чэнь, Лэй Мин, Чжао Минлян,
Юй Янь, Тан Пинмин, Вэн Гуанлинь,
Моу Тао, Ли Яо, Ни Цзя, Янь Панкэ
(CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.
(RU)

(57) Соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, его промежуточное соединение и способ его получения, а также применение в получении лекарственного средства для лечения диабета.



A1

202391831

202391831

A1

ПРОИЗВОДНОЕ НА ОСНОВЕ ПЯТИЧЛЕННОГО КОЛЬЦА И ЕГО
МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, таутомеру, дейтерированному веществу, сольвату, пролекарству, метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу, его промежуточному соединению и способу его получения, а также применению в получении лекарственного средства для лечения диабета.

Уровень техники

[0002] Диабет представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией. Гипергликемия обусловлена дефектной секрецией инсулина или нарушенным биологическим действием инсулина, или и тем и другим. Долговременное повышение уровня сахара в крови при диабете приводит к хроническому повреждению и дисфункции различных тканей, особенно глаз, почек, сердца, кровяных сосудов и нервов. Диабет в основном делят на два типа. Диабет 1 типа: повреждение островковых В-клеток приводит к абсолютному дефициту инсулина. Диабет 2 типа: преобладает инсулинорезистентность с относительным дефицитом инсулина или преобладает нарушенная секреция инсулина с инсулинорезистентностью.

[0003] Лекарственные средства для диабета 2 типа можно поделить на шесть основных классов (инсулин, средства, повышающие секрецию инсулина, бигуаниды, ингибиторы глюкозидазы, тиазолидиндионы, ингибиторы SGLT2), каждый из которых действует посредством разного первичного механизма. Однако, за исключением агонистов рецептора GLP-1 и ингибиторов SGLT2, такие лекарственные средства обладают ограниченной эффективностью и не способны решать наиболее важные проблемы, а именно сниженную клеточную функцию и ассоциированное ожирение.

[0004] GLP-1 представляет собой кишечный инсулинстимулирующий гормон длиной 30 аминокислот, секретируемый L-клетками в кишечнике. GLP-1 стимулирует секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона, подавляет опустошение желудка, уменьшает аппетит и стимулирует β -клеточную пролиферацию физиологическим и глюкозозависимым образом. В неклинических экспериментах GLP-1 способствует устойчивости β -клеток путем стимулирования транскрипции генов, важных для глюкозозависимой секреции инсулина и путем содействия β -клеточной регенерации. У

здоровых индивидуумов GLP-1 играет важную роль в регуляции показателей крови после приема пищи, что приводит к повышению периферического поглощения глюкозы путем стимулирования глюкозозависимой секреции инсулина из поджелудочной железы. GLP-1 также подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению высвобождения глюкозы печенью. Кроме того, GLP-1 замедляет опустошение желудка, замедляет моторику тонкого кишечника и замедляет всасывание пищи.

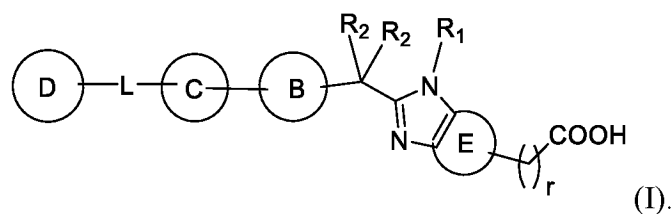
[0005] Агонисты рецептора GLP-1, такие как GLP-1, лираглутид и эксендин-4, представляют собой полипептидные лекарственные средства и главным образом применяются для инъекции. Низкомолекулярные агонисты рецептора GLP-1 стали центром притяжения в развитии лекарственных средств в недавние годы по причине их потенциала высокой биологической доступности при оральном применении.

Сущность изобретения

[0006] Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения, способного к стимулированию рецептора GLP-1, или его стереоизомера, таутомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла и промежуточного соединения и способа его получения, а также применение в получении лекарственного средства для лечения диабета.

[0007] Соединение по настоящему изобретению характеризуется хорошей активностью в отношении стимулирования рецептора GLP-1, хорошими фармакокинетическими показателями и биологической доступностью, показателями при пероральном применении и хорошей безопасностью.

[0008] В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, и соединение выбрано из соединения, представленного общей формулой (I), где



[0009] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из 4-12-членного гетероциклического кольца, C₅₋₁₂карбоциклического кольца, C₆₋₁₀ароматического кольца или 5-12-членного гетероароматического кольца. Карбоциклическое кольцо,

гетероциклическое кольцо, ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B, гетероциклил или гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

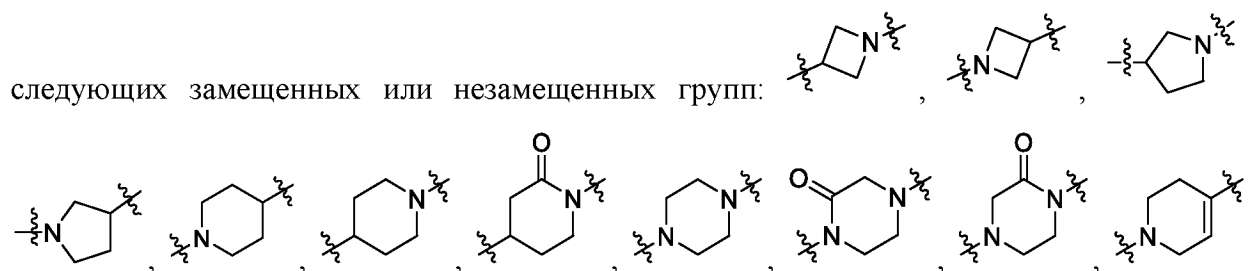
[0010] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из бензольного кольца, 4-8-членного гетероциклила, C₅-8-карбоциклила или 5-6-членного гетероароматического кольца. Бензольное кольцо, карбоциклил, гетероциклил или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B, гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

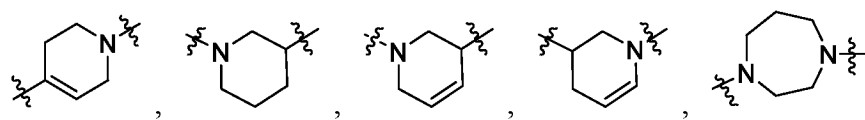
[0011] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклогексила, циклогексенила, азациклогексенила, пиперидинила, фенила, пиразолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила или триазинила, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B.

[0012] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: пиримидин-4(3H)-она (другими словами, в орто-положении относительно атома N пиримидин замещен гидроксильной группой, и пиримидин-4(3H)-он образован посредством таутомерии), пиридазин-3(2H)-она (другими словами, в орто-положении относительно атома N пиридазин замещен гидроксильной группой, и пиридазин-3(2H)-он образован посредством таутомерии), пиридин-2(1H)-она (другими словами, в орто-положении относительно атома N пиридин замещен гидроксильной группой, и пиридин-2(1H)-он образован посредством таутомерии).

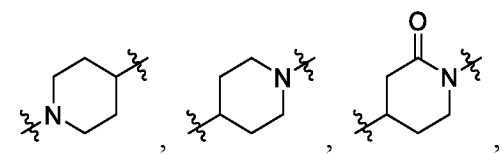
[0013] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: пиперазинила, тетрагидропирролила или 1,4-дiazепанила, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B.

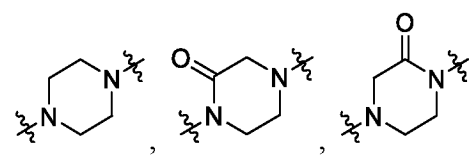
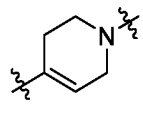
[0014] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



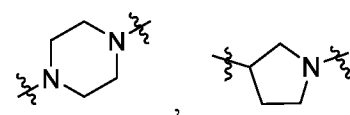
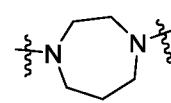
 , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

[0015] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из

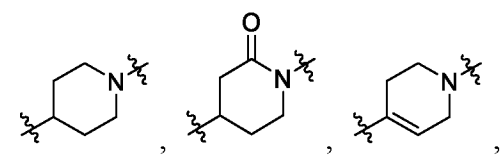
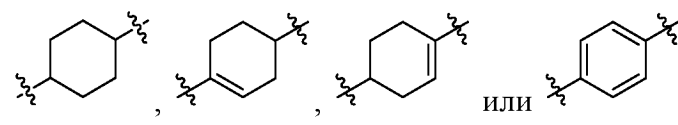
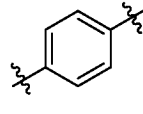
следующих замещенных или незамещенных групп:  ,

 или  , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

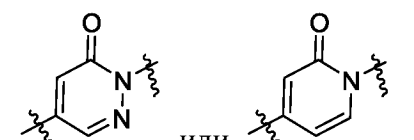
[0016] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из

следующих замещенных или незамещенных групп:  или  , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

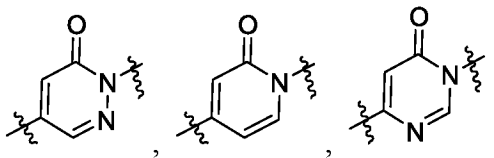
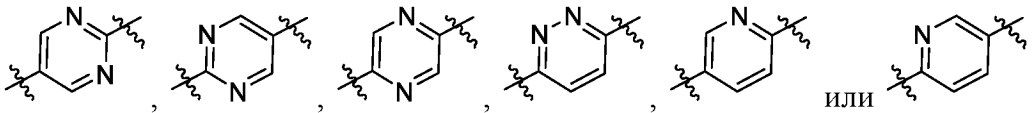
[0017] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из

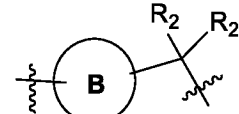
следующих замещенных или незамещенных групп:  ,  или  , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.


[0018] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из

следующих замещенных или незамещенных групп:  , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

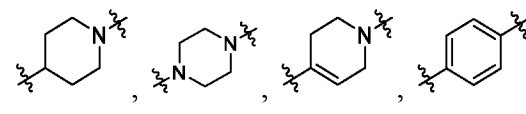
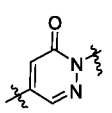
[0019] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из

следующих замещенных или незамещенных групп: , , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

[0020] В некоторых вариантах осуществления  выбрана из

, левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если 6-членное кольцо в спирокольце замещено, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

[0021] В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из одной из

следующих замещенных или незамещенных групп: , , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

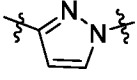
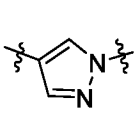
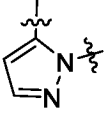
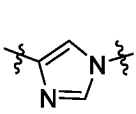
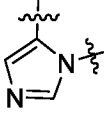
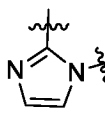
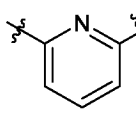
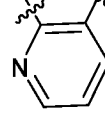
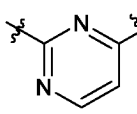
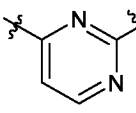
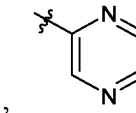
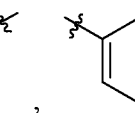
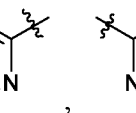
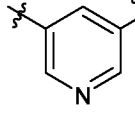
[0022] В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из C₆-10карбоциклического кольца, 5-10-членного гетероциклического кольца, C₆-10ароматического кольца или 5-10-членного гетероароматического кольца. Карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_C, гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0023] В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: бензольного кольца, пиррольного кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, фуранового кольца, тиофенового кольца, имидазольного кольца, тиазольного кольца, оксазольного кольца, изотиазольного кольца, изоксазольного кольца, триазольного кольца, тетразольного кольца,

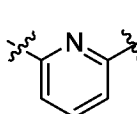
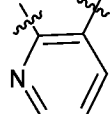
оксадиазольного кольца, триадиазольного кольца, пиридазинового кольца, пиримидинового кольца, пиразинового кольца или триазинового кольца, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_C.

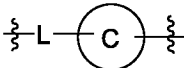
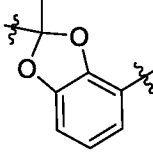
[0024] В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из бензольного кольца, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 5-членным гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 6-членным гетероароматического кольца или конденсированного с 6-членным 6-членным гетероароматического кольца. Бензольное кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_C, гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0025] В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из одной из

следующих замещенных или незамещенных групп: бензольного кольца, , , , , , , , , , , , ,  или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_C, и левая сторона которых присоединена к L.

[0026] В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из одной из

следующих замещенных или незамещенных групп:  или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_C, и левая сторона которых присоединена к L.

[0027] В некоторых вариантах осуществления  выбрана из , правая сторона которой присоединена к кольцу В, и в которой бензольное кольцо необязательно дополнительно замещено 1, 2 или 3 R_C.

[0028] В некоторых вариантах осуществления L выбран из связи, O, S, $-NR_L-$, $-C(R_L)_2-$, $-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$, $-Y-C(R_L)_2-$, $-C(R_L)_2-Y-$, $-Y-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$, $-C(R_L)_2-C(R_L)_2-Y-$ или $-C(R_L)_2-Y-C(R_L)_2-$.

[0029] В некоторых вариантах осуществления L выбран из связи, O, S, $-NR_L-$, $-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-$, $-Y-CHR_L-$, $-CHR_L-Y-$, $-Y-CHR_L-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-Y-$ или $-CHR_L-Y-CHR_L-$.

[0030] В некоторых вариантах осуществления L выбран из $-Y-CHR_L-$, $-CHR_L-Y-$, $-CHR_L-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-Y-$ или $-Y-CHR_L-CHR_L-$.

[0031] В некоторых вариантах осуществления Y выбран из O, S или $-NR_L-$.

[0032] В некоторых вариантах осуществления L выбран из $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-NHCH_2CH_2-$ или $-CH_2CH_2NH-$, и правая сторона L присоединена к кольцу C.

[0033] В некоторых вариантах осуществления L выбран из $-CH_2O-$, и правая сторона L присоединена к кольцу C.

[0034] В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из 6-10-членного ароматического кольца или 5-12-членного гетероароматического кольца. Ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-5 R_D . Гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0035] В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 5-членного гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 6-членного гетероароматического кольца, или конденсированного с 6-членным 6-членного гетероароматического кольца. Бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_D , гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0036] В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, пиррольного кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, фуранового кольца, тиофенового кольца, имидазольного кольца, тиазольного кольца, оксазольного кольца, изотиазольного кольца, изоксазольного кольца, триазольного кольца, оксадиазольного кольца, тиадиазольного кольца, пиридазинового кольца, пиримидинового кольца, пиразинового кольца или триазинового кольца, которые,

если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_D .

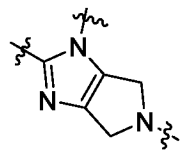
[0037] В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из бензольного кольца или пиридинового кольца, и бензольное кольцо или пиридиновое кольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_D .

[0038] В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из замещенного или незамещенного бензольного кольца, и если замещено, необязательно дополнительно замещено 1, 2 или 3 R_D .

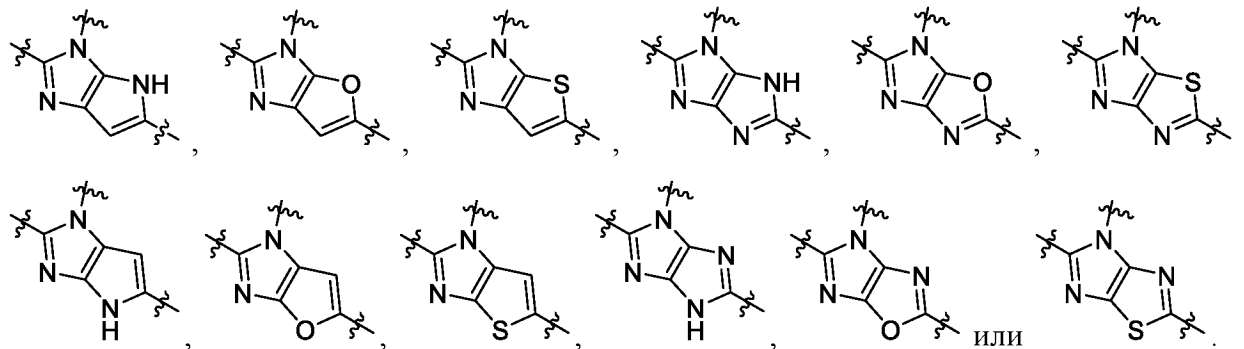
[0039] В некоторых вариантах осуществления кольцо E выбрано из 5-членного гетероциклического кольца, и гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0 или 1 заместителем, выбранным из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_1 -алкила, C_1 -алкокси или C_{3-6} -циклоалкила. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

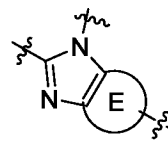
[0040] В некоторых вариантах осуществления r выбран из 0 или 1.

[0041] В некоторых вариантах осуществления $r=1$,  выбрано из

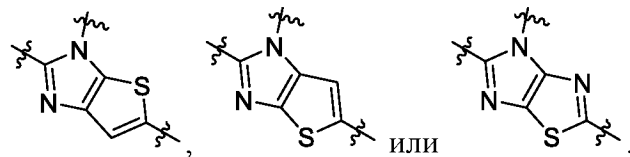


[0042] В некоторых вариантах осуществления $r=0$,  выбрано из





[0043] В некоторых вариантах осуществления $r=0$, выбрано из



[0044] В некоторых вариантах осуществления кольцо E выбрано из 5-членного неароматического гетероциклического кольца или 5-членного гетероароматического кольца, и гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из H, галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила, гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0045] В некоторых вариантах осуществления R₁ выбран из H, галогена, OH, -SH, CF₃, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, -C₁₋₃алкилен-Z-C₀₋₃алкилен-R_{1a}, -C₀₋₄алкилен-R_{1a}. Алкил, алкокси и алкилен необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁₋₆алкила, галогензамещенного C₁₋₆алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆алкила, цианозамещенного C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

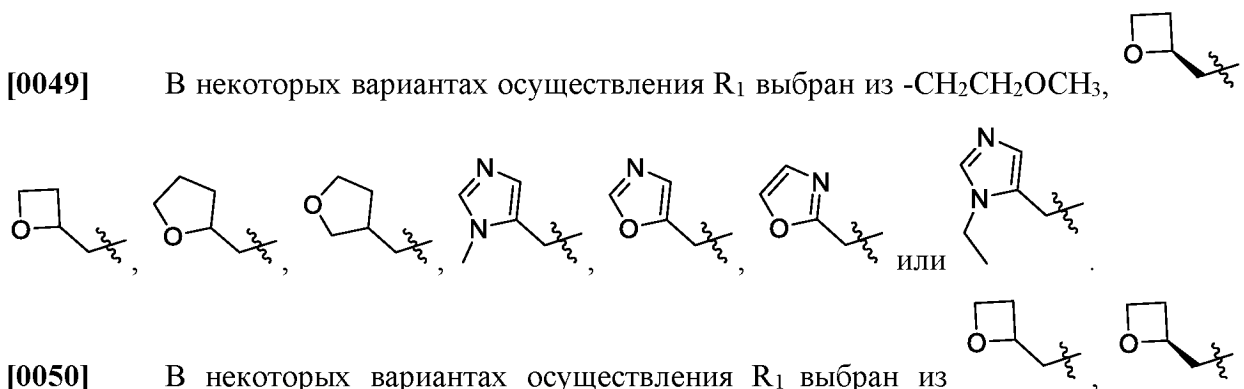
[0046] В некоторых вариантах осуществления R₁ выбран из H, галогена, OH, -SH, CF₃, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -C₁₋₂алкилен-Z-C₀₋₂алкилен-R_{1a}, -C₀₋₄алкилен-R_{1a}. Алкил, алкокси и алкилен необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксизамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0047] В некоторых вариантах осуществления R₁ выбран из H, F, Cl, OH, CN, CF₃, метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -этилен-Z-метилен-R_{1a}, -этилен-Z-этилен-R_{1a}, -этилен-Z-R_{1a}, -R_{1a}, -метилен-R_{1a}, -этилен-R_{1a}. Метил, этил, пропил, метокси, этокси, метилен, этилен необязательно дополнительно замещены 0-3 (например, 0, 1, 2 или 3) заместителями, выбранными из H, F, Cl, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, метила, этила, пропила, CF₃, -CH₂F, -CHF₂, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила,

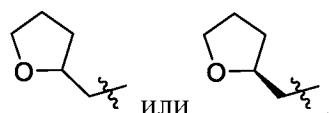
цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, азиридиныла, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2*H*-пиранила, диоксоланила, диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, имидазолидинила, оксазолидинила, оксазинанила, морфолинила, гексагидропиримидинила, пиперазинила, пирролила, пиридила, пиразолила, триазолила, тетразолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, изотиазолила, пиримидинила, пиазинила или пиридазинила.

[0048] В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из H, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, метила, этила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метоксиметила, метоксиэтила, этоксиметила, изопропоксиметила, -этилен-*Z*-метилен- R_{1a} , -этилен-*Z*-этилен- R_{1a} , -этилен-*Z*- R_{1a} , $-R_{1a}$ или -метилен- R_{1a} .

[0049] В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из $-CH_2CH_2OCH_3$,



[0050] В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из



[0051] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из связи, $N(R_{1b})$, O или S.

[0052] В некоторых вариантах осуществления Z выбран из NH, $N(CH_3)$ или O.

[0053] В некоторых вариантах осуществления R_{1a} выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила или 5-12-членного гетероарила. Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или $-N(R_{1b})_2$. Алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, $-N(R_{1b})_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-6} циклоалкила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0054] В некоторых вариантах осуществления R_{1a} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила или 5-6-членного гетероарила.

Циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или -N(R_{1b})₂. Алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0055] В некоторых вариантах осуществления R_{1a} выбран из метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, азиридила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2*H*-пиранила, диоксоланила, диоксанила, диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, имидазолидинила, оксазолидинила, оксазинанила, морфолинила, гексагидропиримидинила, пиперазинила, пирролила, пиридила, пиразолила, триазолила, тетразолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, изотиазолила, пиримидинила, пиразинила или фенила. R_{1a} необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, F, =O, OH, CN, метила, этила, пропила, CF₃, -CH₂F, -CHF₂, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси или -N(R_{1b})₂.

[0056] В некоторых вариантах осуществления R_{1a} выбран из метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2*H*-пиранила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, изотиазолила, пиримидила, пиридина или фенила. R_{1a} необязательно дополнительно замещены 0-3 (например, 0, 1, 2 или 3) заместителями, выбранными из H, F, CN, метила, этила, пропила, CF₃, метокси или этокси.

[0057] В некоторых вариантах осуществления каждый R_{1b} независимо выбран из H или C₁₋₆алкила; алкил необязательно дополнительно замещен 0-3 (например, 0, 1, 2 или 3) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или C₃₋₆циклоалкила.

[0058] В некоторых вариантах осуществления каждый R_{1b} независимо выбран из H или C₁₋₄алкила, при этом алкил необязательно дополнительно замещен 0-3 (например, 0, 1,

2 или 3) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила.

[0059] В некоторых вариантах осуществления каждый R_{1b} независимо выбран из H, метила или этила.

[0060] В некоторых вариантах осуществления каждый R_L независимо выбран из H, галогена, -SH, CN, OH, CF₃, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси.

[0061] В некоторых вариантах осуществления каждый R_L независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -SH, CF₃, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси.

[0062] В некоторых вариантах осуществления каждый R_L независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, OH, NH₂, метила, этила, пропила, CF₃, -CH₂F, -CHF₂, замещенного 1-3 этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила или циклопентила.

[0063] В некоторых вариантах осуществления каждый R_L независимо выбран из H, F, метила, этила или пропила.

[0064] В некоторых вариантах осуществления каждый R_L независимо выбран из H или метила.

[0065] В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из H, галогена или C₁₋₆алкила.

[0066] В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из H, галогена или C₁₋₄алкила.

[0067] В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из H.

[0068] В некоторых вариантах осуществления R₂ выбран из H, F, метила или этила.

[0069] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_B, R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, CF₃, OH, -SH, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси.

[0070] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, CF_3 , OH, -SH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси.

[0071] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, OH, -SH, NH_2 , метила, этила, пропила, изопропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трет-бутилокси, бутокси, циклопропила или циклобутила. Метил, этил, пропил, изопропил, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трет-бутилокси, бутокси, циклопропил или циклобутил необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из заместителей H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси.

[0072] В некоторых вариантах осуществления каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, F, Cl, =O, CN, CF_3 , OH, NH_2 , метила, этила, пропила, $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трет-бутилокси, трифторметокси, циклопропила, циклобутила или циклопентила.

[0073] В некоторых вариантах осуществления каждый R_B независимо выбран из H, =O, F, OH, CN, CF_3 , метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси или этокси.

[0074] В некоторых вариантах осуществления каждый R_C независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, NH_2 , CF_3 , метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси или этокси.

[0075] В некоторых вариантах осуществления каждый R_B независимо выбран из H, =O, F, CN, CF_3 , метила, этила или циклопропила.

[0076] В некоторых вариантах осуществления каждый R_B независимо выбран из H, F, =O или метила.

[0077] В некоторых вариантах осуществления каждый R_C независимо выбран из H, F, CF_3 или метила.

[0078] В некоторых вариантах осуществления каждый R_C независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF_3 , метила, этила, метокси или этокси.

[0079] В некоторых вариантах осуществления каждый R_D независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , метила, этила, метокси, этокси, трет-бутилокси или трифторметокси.

[0080] В некоторых вариантах осуществления каждый R_B независимо выбран из H, =O, F, CN, CF_3 , метила, этила или циклопропила.

[0081] В некоторых вариантах осуществления каждый R_C независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF_3 , метила, этила, метокси или этокси.

[0082] В некоторых вариантах осуществления каждый R_D независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , метила или этила.

[0083] В некоторых вариантах осуществления два R_B , два R_C , два R_D , R_C и R_L , или R_D и R_L и атомы, присоединенные к ним, вместе образуют C_{3-10} карбоциклическое кольцо или 3-10-членное гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-6} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-6} алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0084] В некоторых вариантах осуществления два R_B , два R_C , два R_D , R_C и R_L , или R_B и R_2 и атомы, присоединенные к ним, вместе образуют C_{3-7} карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0085] В некоторых вариантах осуществления R_C и R_L вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют C_{3-6} карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6}

6-циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0086] В некоторых вариантах осуществления два R_B или R_L и R_C непосредственно соединены (между двумя R_B или R_L и R_C) с образованием C₄₋₆карбоциклического кольца или 4-7-членного гетероциклического кольца. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0087] В некоторых вариантах осуществления R_L и R_C непосредственно соединены с образованием 4, 5, 6 или 7-членного гетероциклического кольца. Гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, F, =O, OH, CN, NH₂, метила, этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила или метокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0088] В некоторых вариантах осуществления R_C и R_L вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, метила или этила. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0089] В некоторых вариантах осуществления R_B и R₂ вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют C₃₋₆карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0090] В качестве первого варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер,

таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

[0091] кольцо В выбрано из 4-12-членного гетероциклического кольца, C₅-12карбоциклического кольца, C₆-10ароматического кольца или 5-12-членного гетероароматического кольца. Карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B. Гетероциклическое или гетероароматическое кольцо содержат от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0092] Кольцо С выбрано из C₆-10карбоциклического кольца, 5-10-членного гетероциклического кольца, C₆-10ароматического кольца или 5-10-членного гетероароматического кольца. Карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_C. Гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо содержат от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0093] L выбран из связи, O, S, -NR_L-, -C(R_L)₂-, -C(R_L)₂-C(R_L)₂-, -Y-C(R_L)₂-, -C(R_L)₂-Y-, -Y-C(R_L)₂-C(R_L)₂-, -C(R_L)₂-C(R_L)₂-Y- или -C(R_L)₂-Y-C(R_L)₂-.

[0094] Y выбран из O, S или -NR_L-.

[0095] Кольцо D выбрано из 6-10-членного ароматического кольца или 5-12-членного гетероароматического кольца. Ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-5 R_D. Гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0096] Кольцо E выбрано из 5-членного гетероциклического кольца, и гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0 или 1 заместителем, выбранным из H, галогена, CN, OH, NH₂, C₁-6алкила, C₁-6алкокси или C₃-6циклоалкила. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0097] R₁ выбран из H, галогена, OH, -SH, CF₃, CN, C₁-6алкила, C₁-6алкокси, -C₁-залкилен-Z-C₀-залкилен-R_{1a}, -C₀-4алкилен-R_{1a} или -N(R_{1b})₂. Алкил, алкокси и алкилен необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁-6алкила, галогензамещенного C₁-6алкила, гидроксизамещенного C₁-6алкила, цианозамещенного C₁-6алкила, C₁-6алкокси, C₃-6циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0098] Z выбран из связи, N(R_{1b}), O или S.

[0099] R_{1a} выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила или 5-12-членного гетероарила. Циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или -N(R_{1b})₂. Алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или C₃₋₆циклоалкила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0100] Каждый R_{1b} независимо выбран из H или C₁₋₆алкила; алкил необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси или C₃₋₆циклоалкила.

[0101] R₂ выбран из H, галогена или C₁₋₆алкила.

[0102] Каждый R_L независимо выбран из H, галогена, -SH, CN, OH, CF₃, NH₂, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₃₋₆циклоалкила. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси.

[0103] Каждый из R_B, R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, CF₃, OH, -SH, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси.

[0104] В качестве альтернативы два R_B, два R_C, два R_D, R_C и R_L, R_D и R_L, или R_B и R₂ и атомы, присоединенные к ним, вместе образуют C₃₋₁₀карбоциклическое кольцо или 3-10-членное гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₆алкокси. Указанное гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0105] r выбран из 0 или 1.

[0106] В качестве второго варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

[0107] R_1 выбран из H, галогена, OH, -SH, CF_3 , CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, - C_{1-2} алкилен-Z- C_{0-2} алкилен- R_{1a} , - C_{0-4} алкилен- R_{1a} . Алкил, алкокси и алкилен необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0108] R_{1a} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила или 5-6-членного гетероарила. Циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или -N(R_{1b})₂. Алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила. Гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0109] Каждый R_{1b} независимо выбран из H или C_{1-4} алкила; алкил необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила.

[0110] Каждый R_L независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -SH, CF_3 , NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси.

[0111] Каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, CF_3 , OH, -SH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси.

[0112] В качестве альтернативы два R_B, два R_C, два R_D, R_C и R_L, или R_B и R₂ и атомы, присоединенные к ним, вместе образуют C₃₋₇карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0113] Определения других групп являются такими же, как в первом варианте осуществления.

[0114] В качестве третьего варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

[0115] Кольцо В выбрано из бензольного кольца, 4-8-членного гетероциклила, C₅₋₈карбоциклила или 5-6-членного гетероароматического кольца. Бензольное кольцо, карбоциклил, гетероциклил или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B, гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0116] Кольцо С выбрано из бензольного кольца, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, 5-членного конденсированного 5-членного гетероароматического кольца, 5-членного конденсированного 6-членного гетероароматического кольца или 6-членного конденсированного 6-членного гетероароматического кольца. Бензольное кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_C, гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0117] Кольцо D выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 5-членного гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 6-членного гетероароматического кольца, или конденсированного с 6-членным 6-членного гетероароматического кольца. Бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1,

2, 3 или 4) R_D , гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0118] Кольцо E выбрано из 5-членного неароматического гетероциклического кольца или 5-членного гетероароматического кольца, и гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_3 -циклоалкила, гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0119] R_1 выбран из H, F, Cl, OH, CN, CF_3 , метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -этилен-Z-метилен- R_{1a} , -этилен-Z-этилен- R_{1a} , -этилен-Z- R_{1a} , - R_{1a} , -метилен- R_{1a} , -этилен- R_{1a} . Метил, этил, пропил, метокси, этокси, метилен, этилен необязательно дополнительно замещены 0-3 заместителями, выбранными из H, F, Cl, =O, CN, OH, $-N(R_{1b})_2$, метила, этила, пропила, CF_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, азиридинила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, диоксоланила, диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, имидазолидинила, оксазолидинила, оксазинанила, морфолинила, гексагидропиримидинила, пиперазинила, пирролила, пиридила, пиразолила, триазолила, тетразолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, изотиазолила, пиримидинила, пиразинила или пиридазинила.

[0120] Z выбран из O, S или $N(R_{1b})$.

[0121] R_{1a} выбран из метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, азиридинила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, диоксоланила, диоксанила, диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, имидазолидинила, оксазолидинила, оксазинанила, морфолинила, гексагидропиримидинила, пиперазинила, пирролила, пиридила, пиразолила, триазолила, тетразолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, изотиазолила, пиримидинила, пиразинила или фенила. R_{1a} необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, F, =O, OH, CN, метила, этила, пропила, CF_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси или $-N(R_{1b})_2$.

- [0122] Каждый R_{1b} независимо выбран из H, метила или этила.
- [0123] R_2 выбран из H, F, метила или этила.
- [0124] Каждый R_L независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF_3 , OH, NH_2 , метила, этила, пропила, CF_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила или циклопентила.
- [0125] Каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, F, Cl, =O, CN, CF_3 , OH, NH_2 , метила, этила, пропила, $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, трет-бутилокси, трифторметокси, циклопропила, циклобутила или циклопентила.
- [0126] В качестве альтернативы R_B и R_2 вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют C_{3-6} карбоциклическое кольцо (например, C_3 , C_4 , C_5 или C_6 карбоциклическое кольцо) или 4-7-членное (например, 4-, 5-, 6- или 7-членное) гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.
- [0127] В качестве альтернативы R_C и R_L вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют C_{3-6} карбоциклическое кольцо (например, C_3 , C_4 , C_5 или C_6 карбоциклическое кольцо) или 4-7-членное (например, 4-, 5-, 6- или 7-членное) гетероциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из O, S и N.
- [0128] Определения других групп являются такими же, как в любом из первого и второго вариантов осуществления.

[0129] В качестве четвертого варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

[0130] L выбран из связи, O, S, $-NR_L-$, $-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-$, $-Y-CHR_L-$, $-CHR_L-Y-$, $-Y-CHR_L-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-Y-$ или $-CHR_L-Y-CHR_L-$.

[0131] Каждый R_L независимо выбран из H, F, метила, этила или пропила.

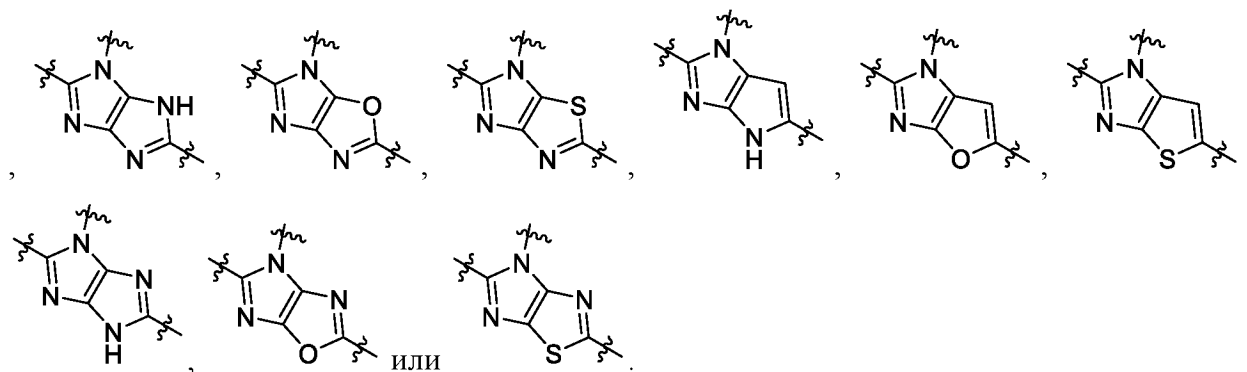
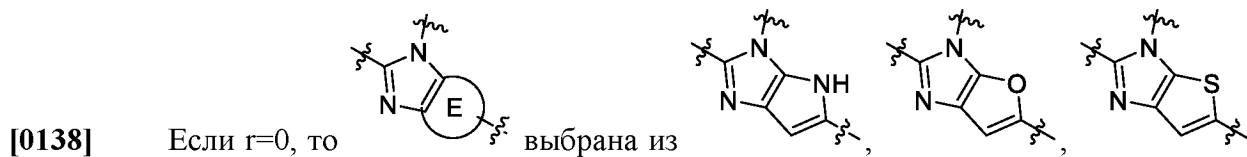
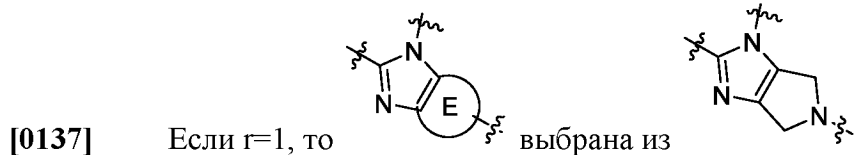
[0132] Y выбран из O, S или $-NR_L-$.

[0133] Кольцо B выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклогексила, циклогексенила, азабициклогексенила, пиперидинила, фенила, пиразолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила или триазинила, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B .

[0134] Или кольцо B выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: пиперазинила, тетрагидропирролила или 1,4-дiazепанила, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_B .

[0135] Кольцо C выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: бензольного кольца, пиррольного кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, фуранового кольца, тиофенового кольца, имидазольного кольца, тиазольного кольца, оксазольного кольца, изотиазольного кольца, изоксазольного кольца, триазольного кольца, тетразольного кольца, оксадиазольного кольца, тиадиазольного кольца, пиридазинового кольца, пиримидинового кольца, пиразинового кольца или триазинового кольца, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_C .

[0136] Кольцо D выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: бензольного кольца, нафталинового кольца, пиррольного кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, фуранового кольца, тиофенового кольца, имидазольного кольца, тиазольного кольца, оксазольного кольца, изотиазольного кольца, изоксазольного кольца, триазольного кольца, оксадиазольного кольца, тиадиазольного кольца, пиридазинового кольца, пиримидинового кольца, пиразинового кольца или триазинового кольца, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 (например, 0, 1, 2, 3 или 4) R_D .



[0139] Определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго и третьего вариантов осуществления.

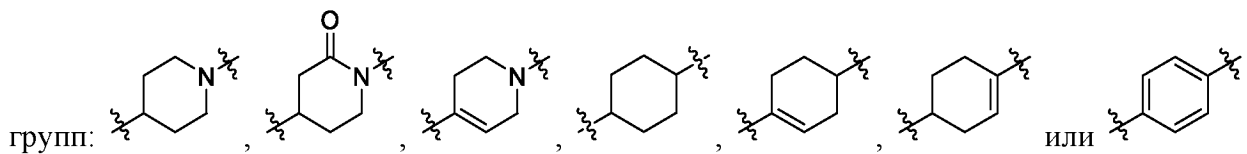
[0140] В качестве пятого варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

[0141] L выбран из $-Y-CHR_L-$, $-CHR_L-Y-$, $-CHR_L-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-Y-$ или $-Y-CHR_L-CHR_L-$.

[0142] Y выбран из O, S или $-NR_L-$.

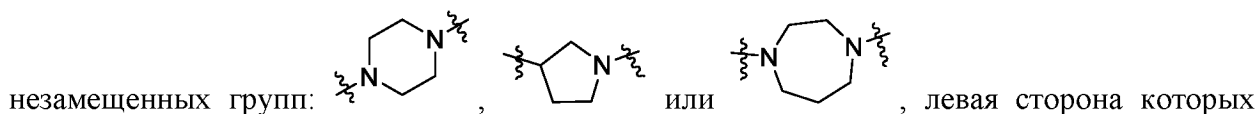
[0143] Каждый R_L независимо выбран из H или метила.

[0144] Кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных



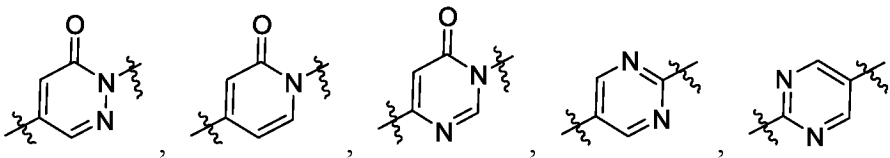
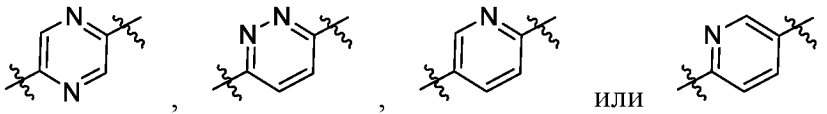
левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B .

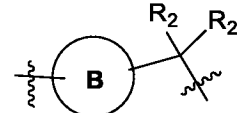
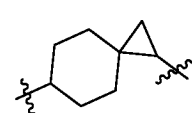
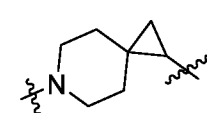
[0145] Или кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или



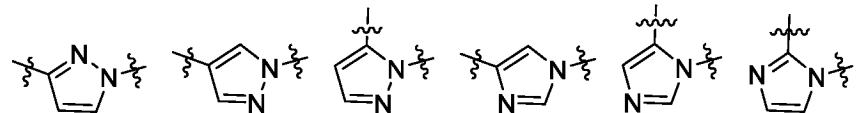
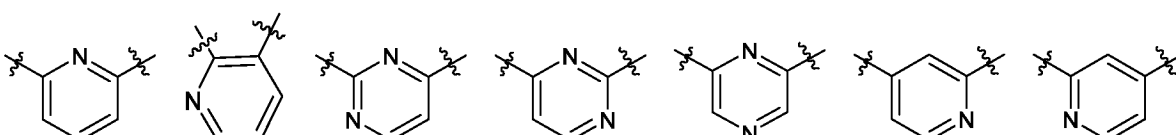
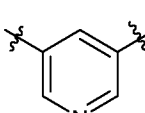
непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B .

[0146] Или кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или

незамещенных групп: , , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_В.

[0147] Или  выбрана из  или , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если 6-членное кольцо в спирокольце замещено, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_В.

[0148] Кольцо С выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных

групп: бензольного кольца, ,  или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_С, и левая сторона которых присоединена к L.

[0149] Кольцо D выбрано из бензольного кольца или пиридинового кольца, и бензольное кольцо или пиридиновое кольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_D.

[0150] Каждый R_В независимо выбран из H, =O, F, OH, CN, CF₃, метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси или этокси.

[0151] Каждый R_С независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, NH₂, CF₃, метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси или этокси.

[0152] Каждый R_D независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, метила, этила, метокси, этокси, трет-бутилокси или трифторметокси.

[0153] В качестве альтернативы R_С и R_L вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо

дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, метила или этила. Гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

[0154] Определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего и четвертого вариантов осуществления.

[0155] В качестве шестого варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

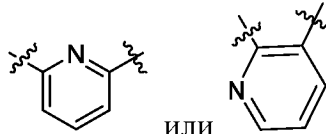
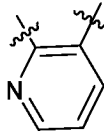
[0156] L выбран из $-\text{CH}_2\text{O}-$, и правая сторона L присоединена к кольцу C.

[0157] R_1 выбран из H, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, метила, этила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метоксиметила, метоксиэтила, этоксиметила, изопропоксиметила, -этилен-Z-метилден- R_{1a} , -этилен-Z-этилен- R_{1a} , -этилен-Z- R_{1a} , $-\text{R}_{1a}$ или метилден- R_{1a} .

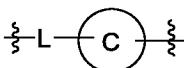
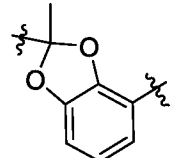
[0158] Z выбран из NH, $\text{N}(\text{CH}_3)$ или O.

[0159] R_{1a} выбран из метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, изотиазолила, пиримидила, пиридина или фенила. R_{1a} необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из H, F, CN, метила, этила, пропила, CF_3 , метокси или этокси.

[0160] Кольцо C выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных

групп:  или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_C , и левая сторона которых присоединена к L.

[0161] Кольцо D выбрано из бензольного кольца или пиридина, и бензольное кольцо или пиридин необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_D .

[0162] или  выбрана из , правая сторона которой присоединена к кольцу В, и в которой бензольное кольцо необязательно дополнительно замещено 1, 2 или 3 R_C.

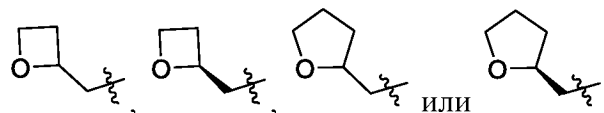
[0163] Каждый R_B независимо выбран из H, =O, F, CN, CF₃, метила, этила или циклопропила.

[0164] Каждый R_C независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, метила, этила, метокси или этокси.

[0165] Каждый R_D независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, метила или этила.

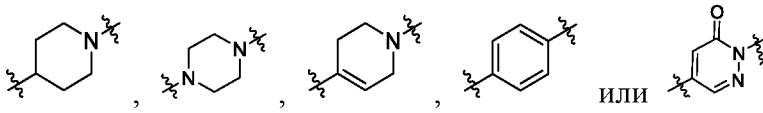
[0166] Определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего, четвертого и пятого вариантов осуществления.

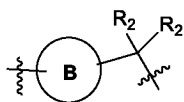
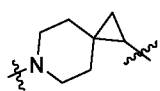
[0167] В качестве седьмого варианта осуществления настоящего изобретения соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (I), или стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где

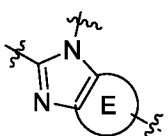
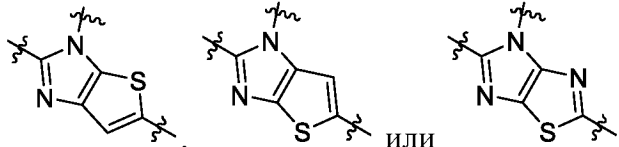
[0168] R₁ выбран из , или

[0169] R₂ выбран из H;

[0170] Кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных

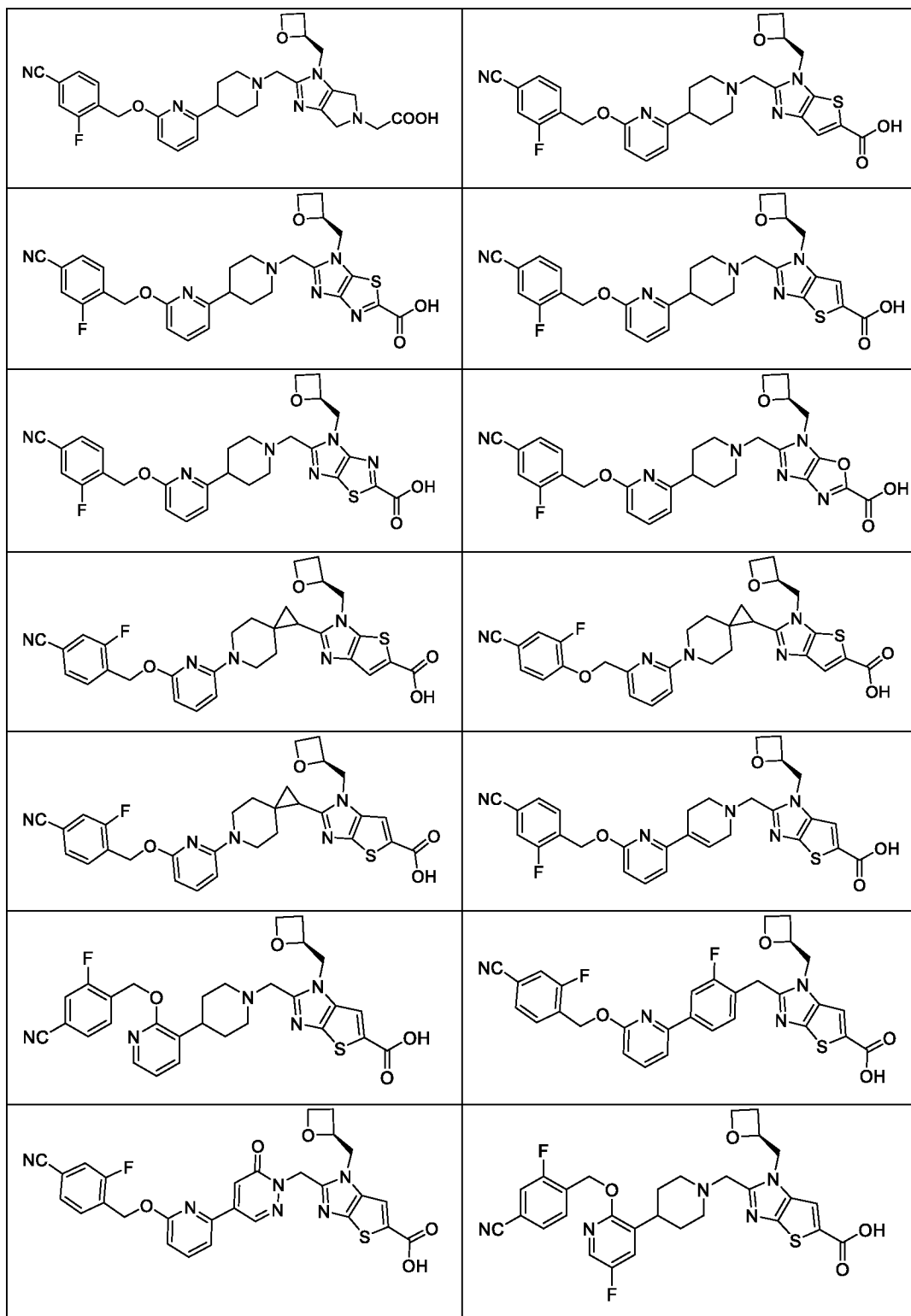
групп: , левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B;

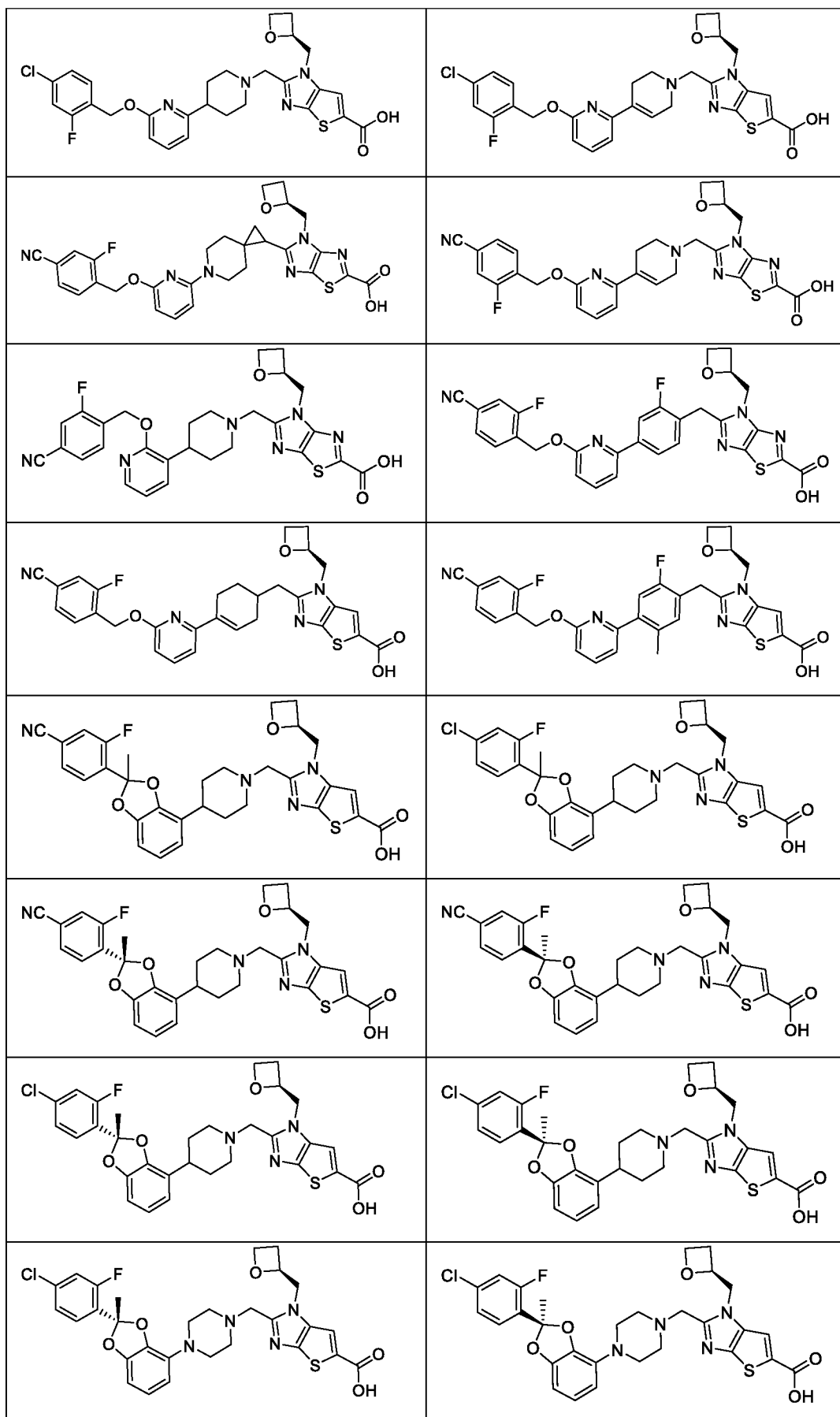
[0171] или  выбрана из , левая сторона которой непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если 6-членное кольцо в спирокольце замещено, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B.

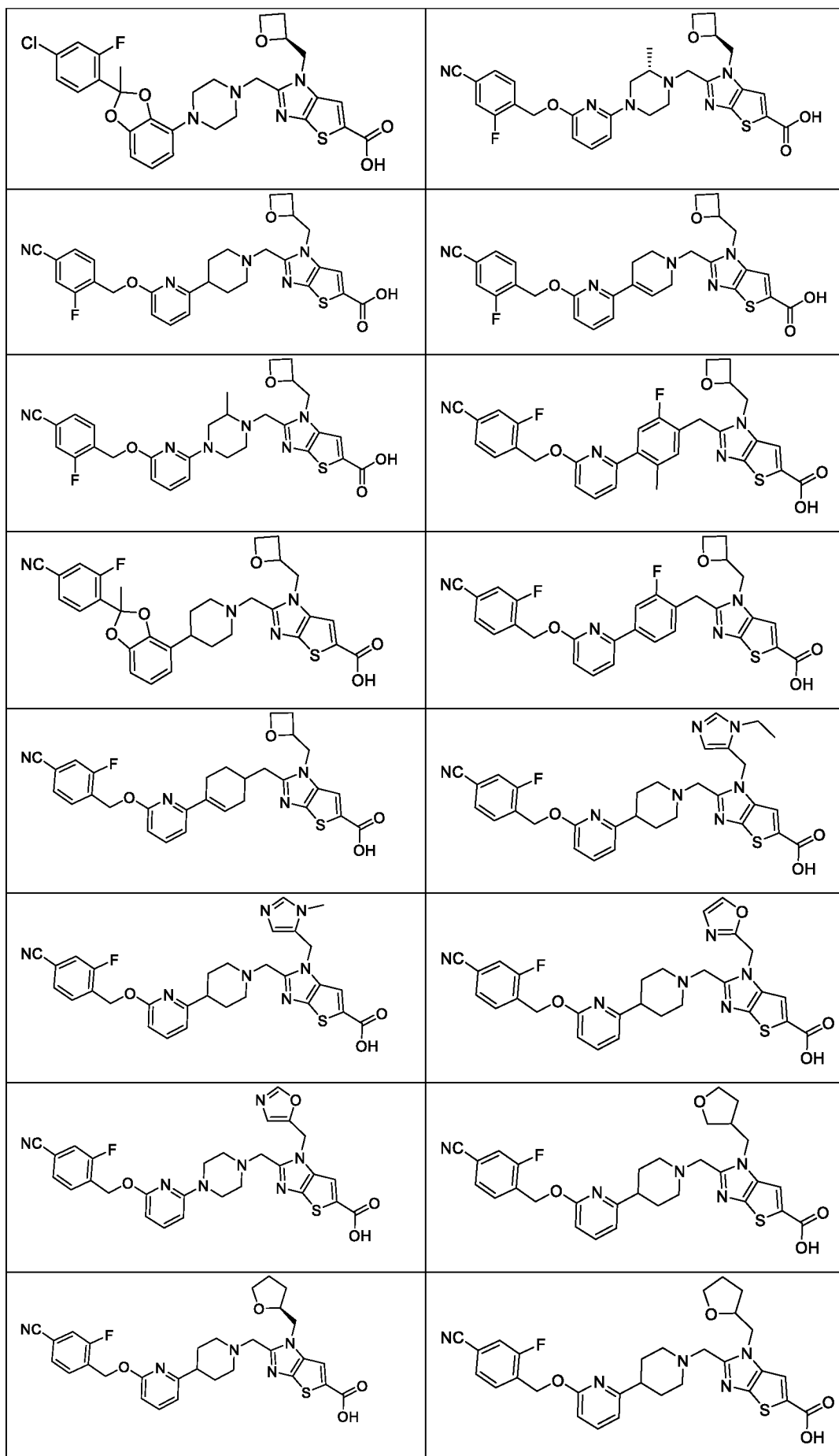
[0172] $r=0$,  выбрана из ,

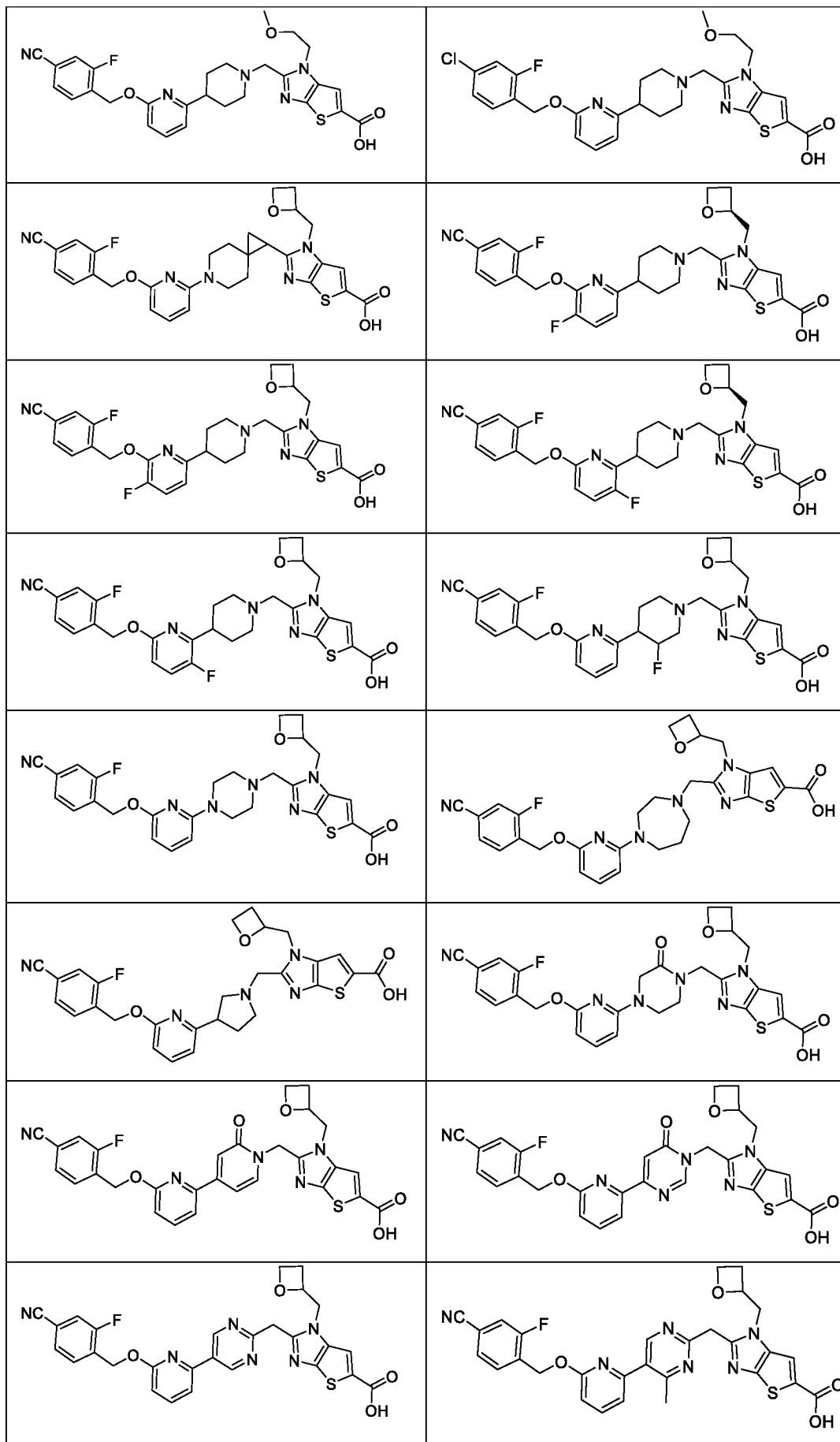
[0173] Определения других групп являются такими же, как в любом из первого, второго, третьего, четвертого, пятого или шестого вариантов осуществления.

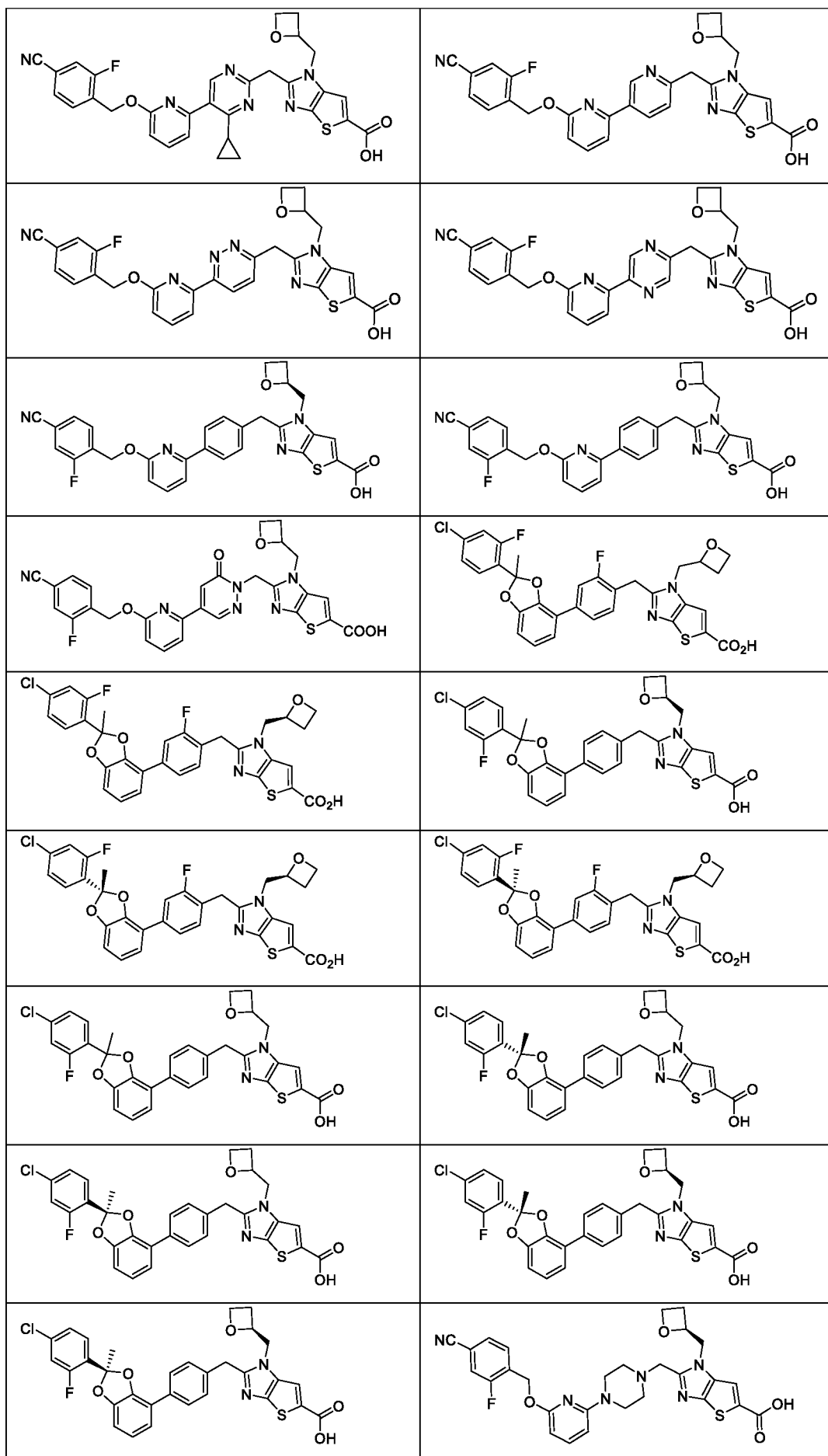
[0174] В настоящем изобретении предусмотрены следующее соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл.

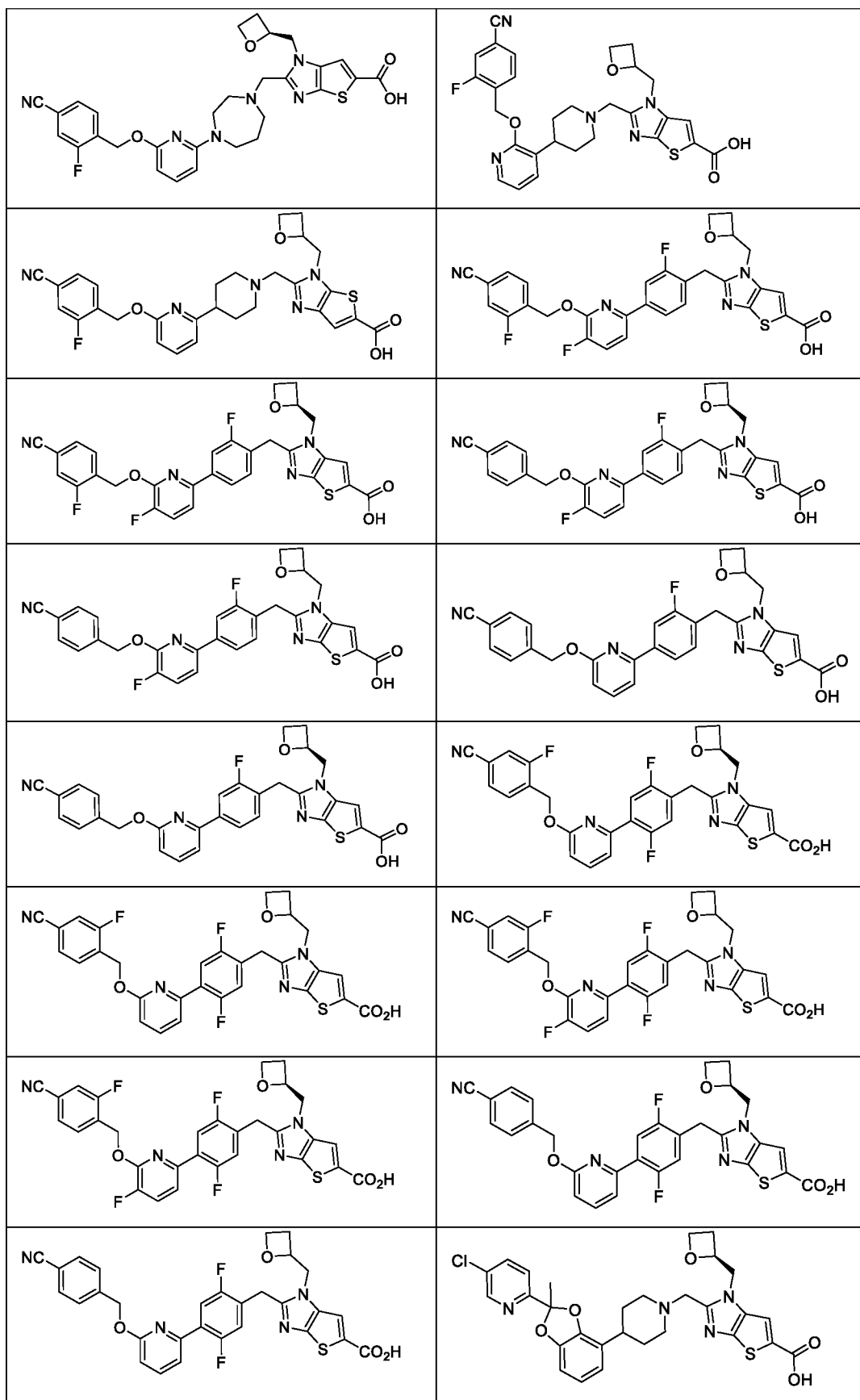


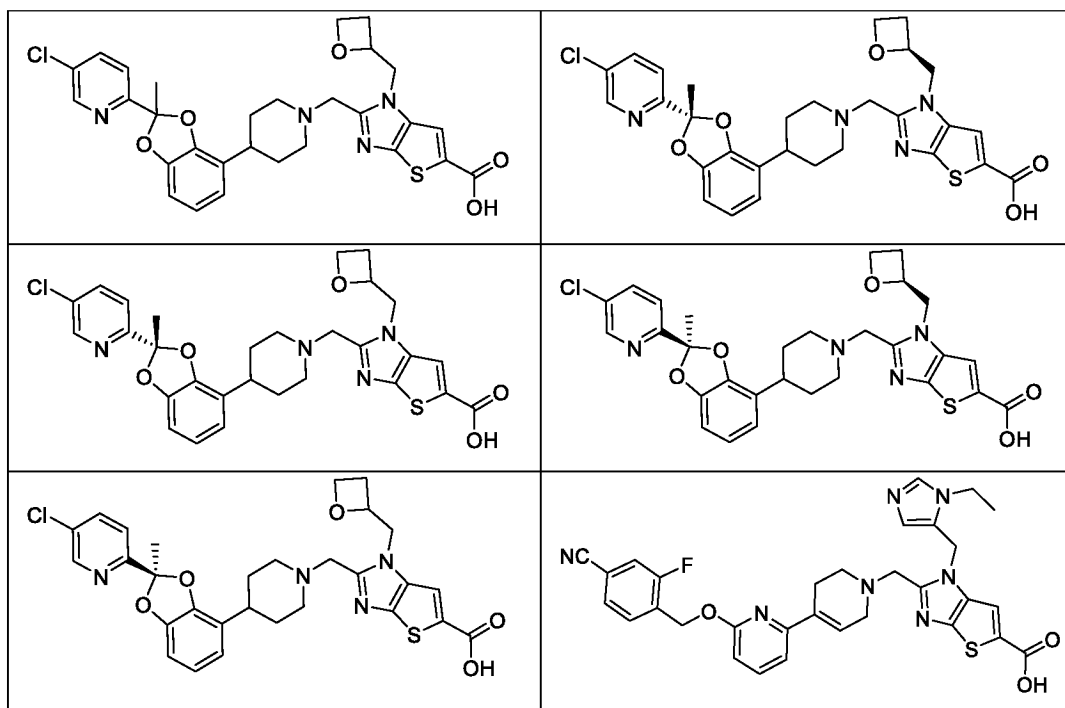








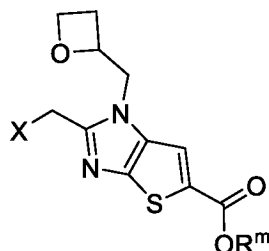




[0175] Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл и фармацевтически приемлемый носитель.

[0176] Настоящее изобретение относится к вышеуказанному соединению или его стереоизомеру, таутомеру, дейтерированному веществу, сольвату, пролекарству, метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или сокристаллу или применению вышеуказанной фармацевтической композиции в получении лекарственного средства для лечения диабета.

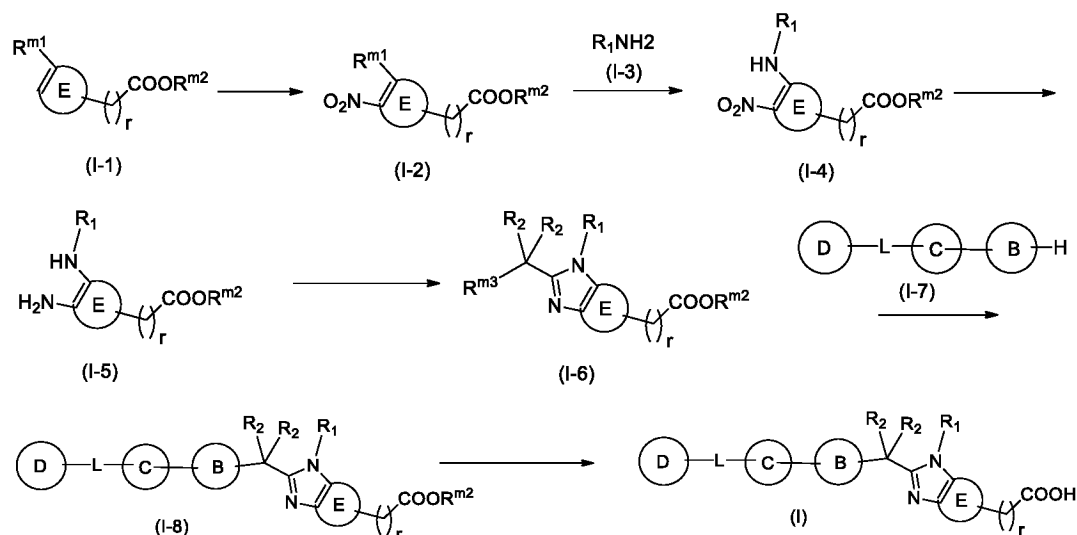
[0177] Соединение характеризуется структурой, показанной ниже,



[0178] X выбран из H или Br;

[0179] R^m выбран из H или C_{1-4} алкила; алкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{6-10} карбоциклического кольца.

[0180] Способ синтеза I



[0181] Соединение общей формулы (I-1) нитрируют с получением соответствующего соединения общей формулы (I-2).

[0182] Соединение общей формулы (I-2) и соединение общей формулы (I-3) подвергают реакции замещения с получением соответствующего соединения общей формулы (I-4).

[0183] Соединение общей формулы (I-4) восстанавливают с получением соответствующего соединения общей формулы (I-5).

[0184] Соединение общей формулы (I-5) подвергают реакции с замыканием кольца с получением соответствующего соединения общей формулы (I-6).

[0185] Соединение общей формулы (I-6) и соединение общей формулы (I-7) подвергают реакции замещения с получением соответствующего соединения общей формулы (I-8).

[0186] Соединение общей формулы (I-8) подвергают реакции декарбоксилирования защитной группы с получением соответствующего соединения общей формулы (I).

[0187] R^{m1} и R^{m3} выбраны из F, Cl, Br, I, OTf и т. д.

[0188] R^{m2} выбран из карбоксильных защитных групп, предпочтительно C_{1-6} алкила или бензила.

[0189] Определения других групп являются такими же, как в любом из вариантов осуществления вышеуказанной общей формулы (I).

[0190] Если не указано иное, термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

[0191] Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или F, Cl, Br, I, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и атомы углерода, водорода, кислорода, серы или азота, входящие в состав групп

и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, при этом изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород), тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

[0192] “Галоген” означает F, Cl, Br или I.

[0193] “Галогензамещенный” относится к замещению F, Cl, Br или I, включая без ограничения замещение 1-10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, замещение 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, замещение 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I. “Галогензамещенный” упоминается просто как “галоген”.

[0194] “Алкил” означает замещенную или незамещенную линейную или разветвленную насыщенную алифатическую углеводородную группу, включая без ограничения алкильную группу из 1-20 атомов углерода, алкильную группу из 1-8 атомов углерода, алкильную группу из 1-6 атомов углерода или алкильную группу из 1-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры; определение алкила, описанного в данном документе, соответствует данному определению. Алкильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0195] “Гетероалкил” относится к замещенной или незамещенной алкильной группе, в которой один или несколько (включая без ограничения 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода заменены гетероатомами (включая без ограничения N, O или S). Неограничивающие примеры включают $-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{X}(\text{CH}_2)_v-\text{H}$ (v равняется целому числу от 1 до 5, X независимо выбран из связей или гетероатомов, гетероатомы включают без ограничения N, O или S, и по меньшей мере один X выбран из гетероатомов, и N или S в гетероатомах могут быть окислены до различных состояний окисления). Гетероалкильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0196] “Алкилен” означает замещенную или незамещенную двухвалентную насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, включая $-(\text{CH}_2)_v-$ (v равняется целому числу от 1 до 10), и примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. д.

[0197] “Гетероалкилен” означает замещенную или незамещенную алкиленовую группу, в которой один или несколько (включая без ограничения 2, 3, 4, 5 или 6) атомов углерода заменены гетероатомами (включая без ограничения N, O или S). Неограничивающие примеры включают $-X(CH_2)_v-X(CH_2)_v-X(CH_2)_v-$, где v равняется целому числу от 1 до 5, каждый X независимо выбран из связи, N, O или S, и по меньшей мере один X выбран из N, O или S.

[0198] “Циклоалкил” означает замещенную или незамещенную насыщенную карбоциклическую углеводородную группу, обычно содержащую от 3 до 10 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. д. “Циклоалкил” в данном документе определен выше. Циклоалкильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0199] “Гетероциклоалкил” означает замещенную или незамещенную насыщенную гетероатомсодержащую циклическую углеводородную группу, содержащую без ограничения от 3 до 10 атомов, от 3 до 8 атомов и от 1 до 3 атомов, выбранных из N, O или S. N и S, избирательно замещенные в гетероциклоалкильном кольце, могут быть окислены до различных состояний окисления. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к гетероатому или атому углерода, гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, и гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидро-2*H*-пиранил, диоксоланил, диоксанил, пирролидинил, пиперидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, оксазинанил, морфолинил, гексагидропиримидинил или пиперазинил. Гетероциклоалкильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

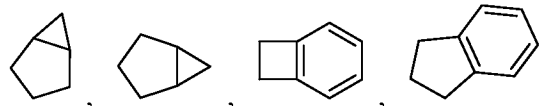
[0200] “Алкенил” означает замещенную или незамещенную прямую и разветвленную ненасыщенную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные двойные связи, с основной цепью, содержащей без ограничения от 2 до 10, от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенила включают без ограничения винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-

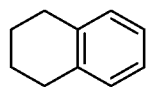
пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д. Определение алкенила, описанного в данном документе, соответствует данному определению. Алкенильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0201] “Алкинил” означает замещенную или незамещенную прямую и разветвленную одновалентную ненасыщенную углеводородную группу, содержащую по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи, с основной цепью, содержащей без ограничения от 2 до 10 атомов углерода, от 2 до 6 атомов углерода или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-1-бутинил, 2-метил-1-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-метил-1-пентинил, 2-метил-1-пентинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 1-октинил, 3-октинил, 1-нонинил, 3-нонинил, 1-децинил, 4-децинил и т. д. Алкинильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0202] “Алкокси” означает замещенную или незамещенную -О-алкильную группу. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси и циклобутокси.

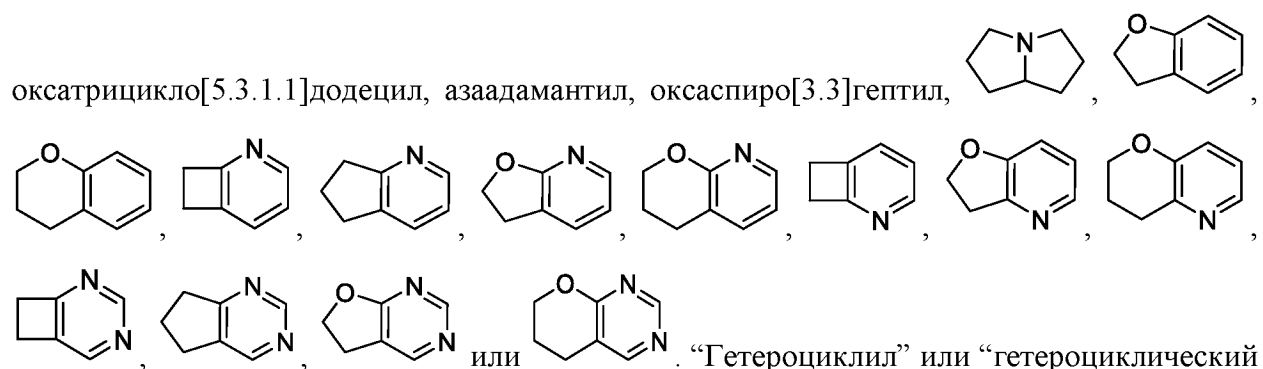
[0203] “Карбоциклил” или “карбоциклическое кольцо” означает замещенное или незамещенное насыщенное или ненасыщенное ароматическое кольцо или неароматическое кольцо, и ароматическое кольцо или неароматическое кольцо могут представлять собой 3-8-членную моноциклическую кольцевую, 4-12-членную бициклическую кольцевую или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему. Карбоциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, и ароматическое кольцо или неароматическое кольцо необязательно представляет собой моноциклическое кольцо, кольцо с мостиковой связью или спироциклическое кольцо. Неограничивающие примеры включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, 1-циклопентил-1-енил, 1-циклопентил-2-енил, 1-циклопентил-3-енил, циклогексил, 1-циклогексил-2-енил, 1-циклогексил-3-енил, циклогексенил,

бензольное кольцо, нафталиновое кольцо,  или



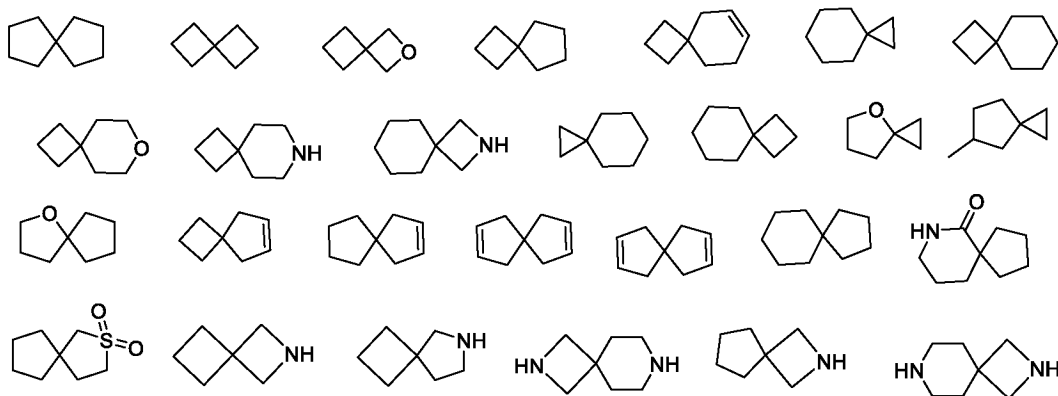
“Карбоциклил” или “карбоциклическое кольцо” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

[0204] “Гетероциклил” или “гетероциклическое кольцо” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, и ароматическое кольцо или неароматическое кольцо могут представлять собой 3-8-членную моноциклическую кольцевую, 4-12-членную бициклическую кольцевую или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему, и содержат один или несколько (включая без ограничения 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и необязательно замещенные N или S в гетероциклильном кольце могут быть окислены до различных состояний окисления. Гетероциклил может быть присоединен к другим группам посредством своих гетероатомов или атомов углерода, гетероциклил может быть присоединен к другим группам посредством своего ароматического кольца или неароматического кольца, и гетероциклил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу (если кольцо гетероциклила представляет собой кольцо с мостиковой связью или спирокольцо, участок, в котором гетероциклил присоединен к другим группам, находится на кольце с мостиковой связью или спирокольце). Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацicloпропил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-диоксан, азацicloгептил, пиридил, фуранил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофуранил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензимидазолил, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофуранил, пирролил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, пиразинил, индазолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензопирролил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензопиридил, бензопиримидинил, бензопиразинил, пиперазинил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]ноналкил,



кольцо” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

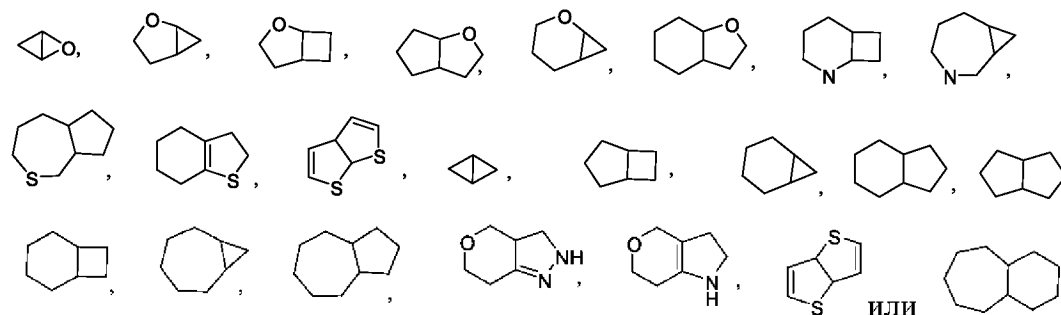
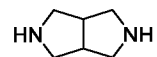
[0205] “Спирокольцо” или “спирокольцевая группа” означает полициклическую группу, которая делит один атом (называемый спироатомом) между замещенными или незамещенными моноциклическими кольцами. Число атомов кольца в спирокольцевой системе включает без ограничения от 5 до 20, от 6 до 14, от 6 до 12 или от 6 до 10, где одно или несколько колец могут содержать 0 или более (включая без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и необязательно могут содержать от 0 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S(=O)_n.



[0206] “Спирокольцо”. или “спирокольцевая группа” может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0207] “Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” относится к полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе делит смежную пару атомов с другими кольцами в системе, где одно или несколько колец могут содержать 0 или более (включая без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей, и могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать от 0 до 5 гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (включая без ограничения N, S(=O)_n или O, n равняется 0, 1 или 2). Число атомов в кольце в конденсированной кольцевой системе включает без ограничения от 5 до 20, от 5 до 14,

от 5 до 12 или от 5 до 10. Неограничивающие примеры включают:



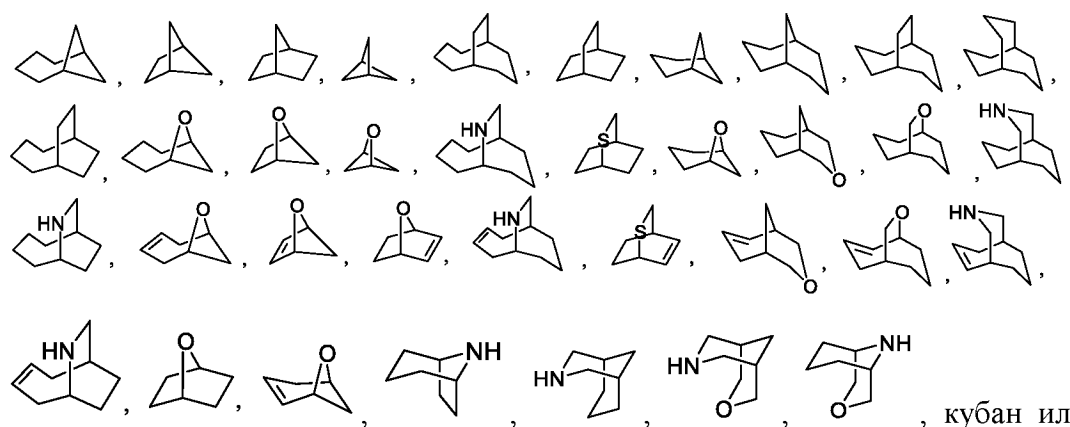
[0208] “Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0209] “Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” означает замещенную или незамещенную полициклическую группу, содержащую два любых атома, которые не соединены непосредственно, и которая может содержать 0 или более двойных связей. Любое кольцо в кольцевой системе с мостиковой связью может содержать от 0 до 5 групп, выбранных из гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (включая без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Число атомов в кольце включает без ограничения от 5 до 20, от 5 до 14, от 5 до 12 или от 5 до 10.

Неограничивающие

примеры

включают



, кубан или адамантан.

“Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

[0210] “Карбоспирокольцо”, “спирокольцевой карбоциклил”, “спирокарбоциклил” или “карбоспирокольцевая группа” означает “спирокольцо” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определения “карбоспирокольца”, “спирокольцевой карбоциклил”, “спирокарбоциклил” или “карбоспирокольцевая группа”, применяемых в данном документе, соответствуют таковому спирокольца.

[0211] “Карбоконденсированное кольцо”, “конденсированный кольцевой карбоциклил”, “конденсированный карбоциклил” или “карбоконденсированная кольцевая группа” означает “конденсированное кольцо” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоконденсированного кольца”, “конденсированного кольцевого карбоциклила”, “конденсированного карбоциклила” или “карбоконденсированной кольцевой группы”, применяемых в данном документе, соответствует таковому конденсированного кольца.

[0212] “Карбокольцо с мостиковой связью”, “кольцевой карбоциклил с мостиковой связью”, “карбоциклил с мостиковой связью” или “карбокольцевая группа с мостиковой

связью” означает “кольцо с мостиковой связью” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определения “карбокольца с мостиковой связью”, “кольцевого карбоцикла с мостиковой связью”, “карбоцикла с мостиковой связью” или “карбокольцевой группы с мостиковой связью”, применяемых в данном документе, соответствуют такому кольцу с мостиковой связью.

[0213] “Гетеромоноциклическое кольцо”, “моноциклический гетероцикл” или “гетеромоноцикл” означает “гетероцикл” или “гетероциклическое кольцо” с моноциклической системой. Определение гетероцикла, “моноциклического гетероцикла” или “гетеромоноцикла”, применяемых в данном документе, соответствует такому гетероциклическому кольцу.

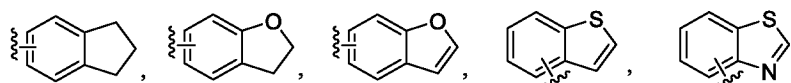
[0214] “Гетероконденсированное кольцо”, “гетероконденсированная кольцевая группа”, “конденсированный кольцевой гетероцикл” или “гетероконденсированная кольцевая группа” означает “конденсированное кольцо”, содержащее гетероатом. Определение гетероконденсированного кольца, “гетероконденсированной кольцевой группы”, “конденсированного кольцевого гетероцикла” или “гетероконденсированной кольцевой группы”, применяемых в данном документе, соответствует такому конденсированному кольцу.

[0215] “Гетероспирокольцо”, “гетероспирокольцевая группа”, “спирокольцевой гетероцикл” или “гетероспирокольцевая группа” означает “спирокольцо”, содержащее гетероатом. Определение гетероспирокольца, “гетероспирокольцевой группы”, “спирокольцевого гетероцикла” или “гетероспирокольцевой группы”, применяемых в данном документе, соответствует такому спирокольцу.

[0216] “Гетерокольцо с мостиковой связью”, “гетерокольцевая группа с мостиковой связью”, “кольцевой гетероцикл с мостиковой связью” или “гетерокольцевая группа с мостиковой связью” означает “кольцо с мостиковой связью”, содержащее гетероатом. Определение гетерокольца с мостиковой связью, “гетерокольцевой группы с мостиковой связью”, “кольцевого гетероцикла с мостиковой связью” или “гетерокольцевой группы с мостиковой связью”, применяемых в данном документе, соответствует такому кольцу с мостиковой связью.

[0217] “Арил” или “ароматическое кольцо” означает замещенную или незамещенную ароматическую углеводородную группу с одним кольцом или конденсированным кольцом, и число атомов в кольце в ароматическом кольце включает без ограничения от 6 до 18, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклическим кольцом или

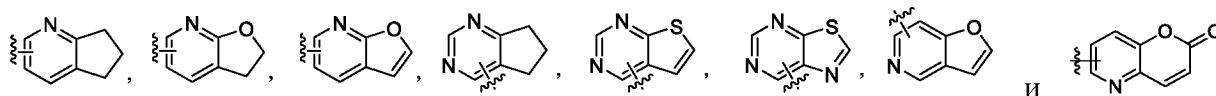
гетероциклическим кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо. Неограничивающие примеры включают бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или



“Арил” или “ароматическое

кольцо” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентной или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на арильном кольце.

[0218] “Гетероарил” или “гетероароматическое кольцо” означает замещенную или незамещенную ароматическую углеводородную группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (включая без ограничения N, O или S(=O)_n, n равняется 0, 1 или 2), и число атомов в кольце в гетероароматическом кольце включает без ограничения 5-15, 5-10 или 5-6. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пиридил, фуранил, тиенил, пиридирил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, имидазолил, бензопиразол, бензимидазолил, бензопиридин, пирролопиридин и т. п. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо. Неограничивающие примеры включают



Определение гетероарила, применяемого в данном документе, соответствует данному определению. Гетероарильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на гетероарильном кольце.

[0219] “5-Членное кольцо, конденсированное с 5-членным гетероароматическим кольцом,” означает 5-членное, конденсированное с 5-членным конденсированным гетероароматическим кольцом, где по меньшей мере одно из двух конденсированных колец содержит более одного гетероатома (включая без ограничения O, S или N), и вся группа является ароматической. Неограничивающие примеры включают пирролопирроловое кольцо, пиразолопирроловое кольцо, пиразолопиразоловое кольцо, пирролофурановое кольцо, пиразолофурановое кольцо, пирролотиофеновое кольцо и пиразолотиофеновое кольцо.

[0220] “5-Конденсированное с 6-членным гетероароматическим кольцом” означает 5-членное, конденсированное с 6-членным конденсированным гетероароматическим кольцом, по меньшей мере одно из двух конденсированных колец содержит более одного гетероатома (включая без ограничения O, S или N), и вся группа является ароматической. Неограничивающие примеры включают бензо с 5-членным гетероариллом и 6-членное гетероароматическое кольцо, конденсированное с 5-членным гетероароматическим кольцом.

[0221] “Замещение” или “замещенный” означает замещение 1 или несколькими (включая без ограничения 2, 3, 4 или 5) заместителями, включая без ограничения H, F, Cl, Br, I, алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, меркаптан, гидроксил, нитро, сульфидрил, амино, циано, изоциано, арил, гетероарил, гетероциклил, кольцевую группу с мостиковой связью, спирокольцевую группу, конденсированную кольцевую группу, гидроксиалкил, =O, карбонил, альдегид, карбоновую кислоту, формиат, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонил, силил или $-NR^bR^c$ и т. п., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, амино, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила, трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил. Каждый из R^a и R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или бициклической кольцевой группы.

[0222] “Содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N,” означает содержащий 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, выбранных из O, S или N.

[0223] “Замещенный 0-X заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 ... X заместителями, где X выбран из любого целого числа от 1 до 10. Например, “замещенный 0-4 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями. Например, “замещенный 0-5 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Например, “гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H или F,” означает, что гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H или F.

[0224] X-Y-членное кольцо (X выбран из целого числа меньше Y и больше или равного 3, и Y выбран из любого целого числа от 4 до 12) включает X-, X+1-, X+2-, X+3-,

X+4-, ..., Y-членные кольца. Кольца включают гетероциклическое кольцо, карбоциклическое кольцо, ароматическое кольцо, арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью. Например, “4-7-членное моногетероциклическое кольцо” относится к 4-членному, 5-членному, 6-членному или 7-членному моногетероциклическому кольцу, и “5-10-членное конденсированное гетероциклическое кольцо” относится к 5-членному, 6-членному, 7-членному, 8-членному, 9-членному или 10-членному конденсированному гетероциклическому кольцу.

[0225] Термин “фармацевтически приемлемая соль” или “его фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, сохраняющей биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и полученной посредством осуществления реакции между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

[0226] “Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеров, таутомеров, дейтерированных веществ, сольватов, пролекарств, метаболитов, фармацевтически приемлемых солей или сокристаллов и других химических компонентов, где “другие химические компоненты” относятся к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или нескольким другим терапевтическим средствам.

[0227] Термин “носитель” относится к материалу, который не вызывает значительного раздражения в организме и не ухудшает биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

[0228] Термин “вспомогательное вещество” относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции для облегчения введения соединения. Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахар, крахмал, производные целлюлозы (в том числе микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие средства, смазывающие вещества, связующие вещества и разрыхлители.

[0229] “Пролекарство” относится к веществу, которое может превратиться в биологически активное соединение по настоящему изобретению посредством

метаболизма *in vivo*. Пролекарство по настоящему изобретению получают посредством модификации аминогруппы или карбоксильной группы в соединении по настоящему изобретению, и модификация может быть удалена посредством традиционных операций или *in vivo* с получением исходного соединения. Если пролекарство по настоящему изобретению вводят индивидууму-млекопитающему, то пролекарство расщепляется с образованием свободной аминогруппы или карбоксильной группы.

[0230] Термин “сокристалл” означает кристалл, образованный путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования сокристалла (CCF) под действием водородных связей или других нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

[0231] Подразумевается, что термин “животное” включает млекопитающих, таких как люди, животные-компаньоны, животные зоопарка и домашние животные, предпочтительно люди, лошади или собаки.

[0232] Термин “стереоизомер” означает изомер, полученный в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе цис-транс-изомеры, энантиомеры и конформационные изомеры.

[0233] “Таутомер” относится к изомеру функциональной группы, образованному путем быстрого движения атома в двух положениях в молекуле, например, кето-енольная изомеризация, амид-имино изомеризация спиртов и т. д.

[0234] Термины “необязательный”, или “необязательно”, или “селективный”, или “селективно” относятся к тому, что события или условия, описанные после данного термина, могут произойти, но это необязательно, и описание включает случай, когда события или условия происходят и не происходят. Например, “гетероциклил, необязательно замещенный алкилом” относится к тому, что алкил может существовать, но необязательно, и описание включает случай, когда гетероциклил замещен алкильной группой, и случай, когда гетероциклил не замещен алкилом.

[0235] “IC₅₀” относится к концентрации лекарственного средства или ингибитора, необходимой для половинного подавления данного биологического способа (или компонента способа, такого как фермент, рецептор и клетка).

Подробное описание вариантов осуществления

[0236] Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно следующими примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

[0237] Соединения, применяемые в реакциях, описанных в данном документе, получены в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, и начиная с коммерчески доступных химических веществ и(или) соединений, описанных в химических документах. “Коммерчески доступные химические вещества” получают из обычных коммерческих источников, и поставщики включают: Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd., Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., PharmaBlock Sciences (Нанкин), Inc., WuXi Apptec Co., Ltd., J&K Scientific и т. п.

[0238] Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг согласно ЯМР (δ) представлен в единицах 10^{-6} (ppm). Данные ЯМР измерены с помощью (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300) прибора для ЯМР, и растворитель для определения представляет собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO- d_6), дейтерированный хлороформ ($CDCl_3$), дейтерированный метанол (CD_3OD), и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS);

[0239] данные MS измерены с помощью (Agilent 6120B(ESI) и Agilent 6120B(APCI));

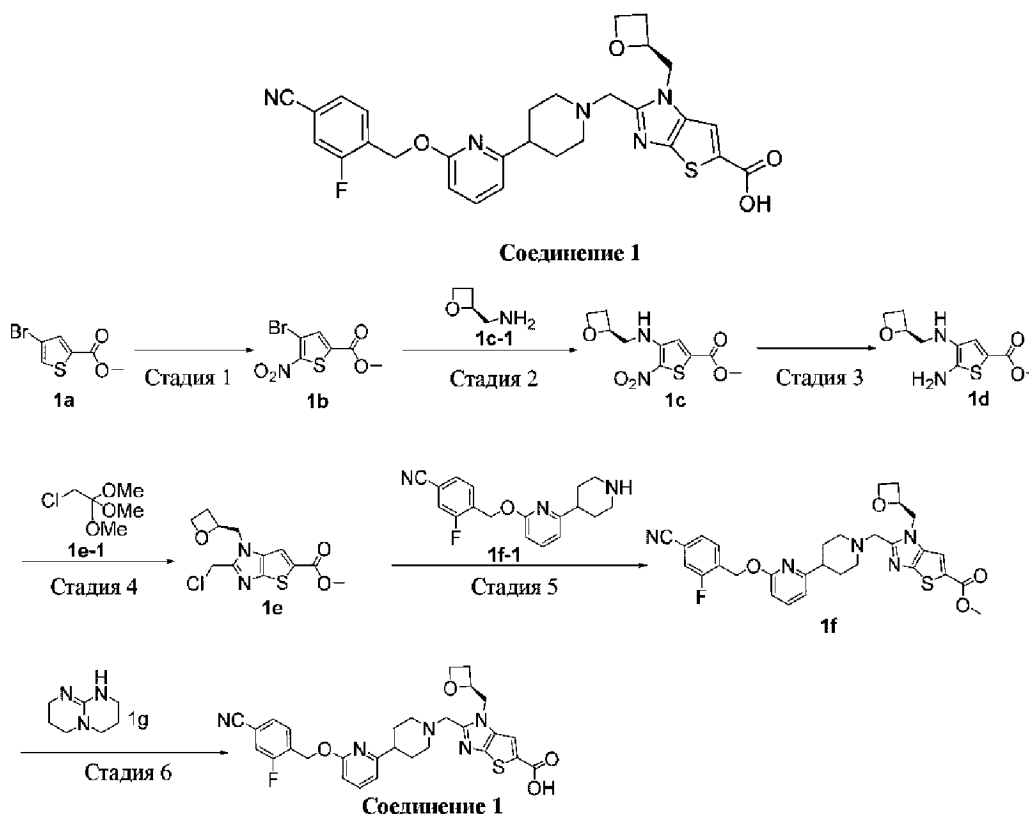
[0240] данные HPLC определены с помощью Agilent 1260DAD для жидкостной хроматографии высокого давления (Zorbax SB-C18 $100 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм);

[0241] Пластины со слоем силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 применяют в качестве пластин с силикагелем для тонкослойной хроматографии, и пластины со слоем силикагеля для тонкослойной хроматографии (TLC) соответствуют параметрам 0,15-0,20 мм, и параметры при разделении и очистке продукта посредством тонкослойной хроматографии составляют 0,4-0,5 мм.

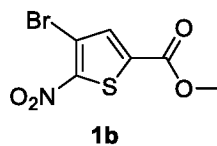
[0242] Для колоночной хроматографии силикагель Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель 200-300 меш, обычно применяют в качестве носителя;

Пример 1

(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 1**)



Стадия 1. Метил-4-бром-5-нитротиофен-2-карбоксилат (1c)

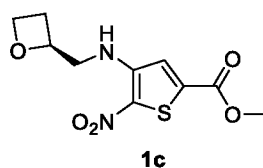


[0243] В условиях льдосоляной бани добавляли 1a (2,2 г, 10,0 ммоль) в концентрированную серную кислоту (10 мл), и растворяли дымящуюся азотную кислоту (945,0 мг, 15,0 ммоль) в концентрированной серной кислоте (5 мл), и медленно добавляли по каплям в реакционную жидкость; после добавления по каплям обеспечивали продолжение реакции в течение 30 минут в льдосоляной бане. Реакционную жидкость медленно выливали в раствор лед-вода, и осаждалось большое количество белых твердых веществ. Осадок на фильтре собирали путем фильтрации, промывали с помощью воды (10 мл × 2) и высушивали с получением 1b (2,6 г, выход 99,3%).

[0244] LCMS, масса/заряд = 265,9 [M+1]⁺.

[0245] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 2. Метил-(S)-5-нитро-4-((оксетан-2-илметил)амино)тиофен-2-карбоксилат (1c)

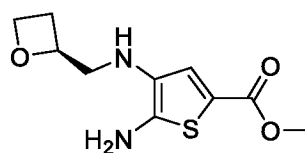


[0246] При комнатной температуре **1b** (1,3 г, 5,0 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), затем последовательно добавляли **1c-1** (436,0 мг, 5,0 ммоль) и карбонат калия (2,1 г, 15,0 ммоль) (100 мл), нагревали до 60°C и обеспечивали продолжение реакции в течение 18 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат собирали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) и концентрировали с получением **1c** (854,0 мг, выход 62,7%).

[0247] LCMS, масса/заряд = 273,1 [M+1]⁺.

[0248] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 1H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 2,80 – 2,68 (m, 1H), 2,60 – 2,48 (m, 1H).

Стадия 3. Метил-(S)-5-амино-4-((оксетан-2-илметил)амино)тиофен-2-карбоксилат (**1d**)



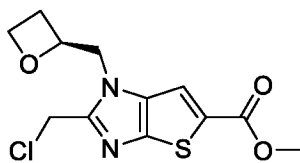
1d

[0249] При комнатной температуре **1c** (854,0 мг, 3,1 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл), затем добавляли палладий на угле (170,0 мг, 1,6 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 18 ч. в атмосфере водорода. Реакционную жидкость фильтровали с удалением палладия на угле, фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, и полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=1:1), и концентрировали с получением **1d** (410,0 мг, выход 53,9%).

[0250] LCMS, масса/заряд = 243,1 [M+1]⁺.

[0251] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO – *d*₆) δ 7,15 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,55 – 4,47 (m, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,25 – 3,11 (m, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H).

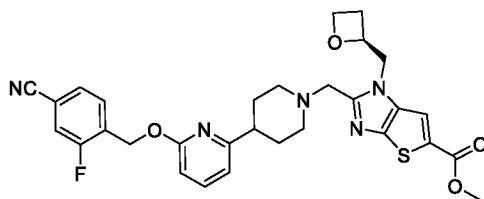
Стадия 4. Метил-(S)-2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (**1e**)

**1e**

[0252] При комнатной температуре растворяли 1d (410,0 мг, 1,7 ммоль) в ацетонитриле (10 мл), затем последовательно добавляли 1e-1 (391,0 мг, 2,5 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (15,0 мг, 0,1 ммоль) и, наконец, реакционную жидкость нагревали до 60°C в течение 5 ч. под защитой азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия с гашением реакции, экстрагировали с помощью дихлорметана (25 мл × 3) и органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0253] LCMS, масса/заряд = 301,0 [M+1]⁺.

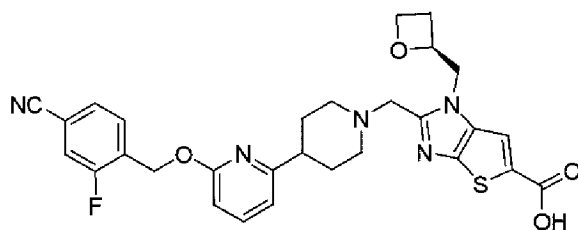
Стадия 5. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (1f)

**1f**

[0254] При комнатной температуре растворяли 1f-1 (527,0 мг, 1,7 ммоль) в растворе ацетонитрила (15 мл) и затем последовательно добавляли неочищенный продукт 1e (508,0 мг, 1,7 ммоль) и карбонат калия (702,0 мг, 5,1 ммоль) в реакционную систему и нагревали до 60°C в течение 18 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали с удалением растворителя. Неочищенный продукт растворяли в воде (20 мл), и затем экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 4). Органическую фазу промывали с помощью водного насыщенного раствора NaCl, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали путем фильтрации. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:3) и концентрировали с получением 1f (135,0 мг, выход 13,8%).

[0255] LCMS, масса/заряд = 576,2 [M+1]⁺.

Стадия 6. (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 1)



Соединение 1

[0256] При комнатной температуре растворяли 1f (137,0 мг, 0,24 ммоль) в растворе (6 мл) и воды (3 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (166,0 мг, 1,20 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Применяли 1 н. хлористоводородную кислоту с регулированием рН до 6, затем применяли дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт подвергали препаративной жидкостной хроматографии с получением (S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновой кислоты (соединения 1), соли трифторуксусной кислоты (60 мг, выход 44,9%). Соединение 1 получали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10:1).

[0257] Условия для препаративной жидкостной хроматографии:

[0258] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографической); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0259] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

[0260] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин.

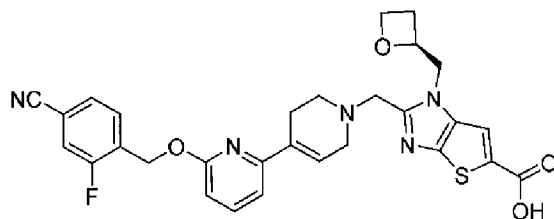
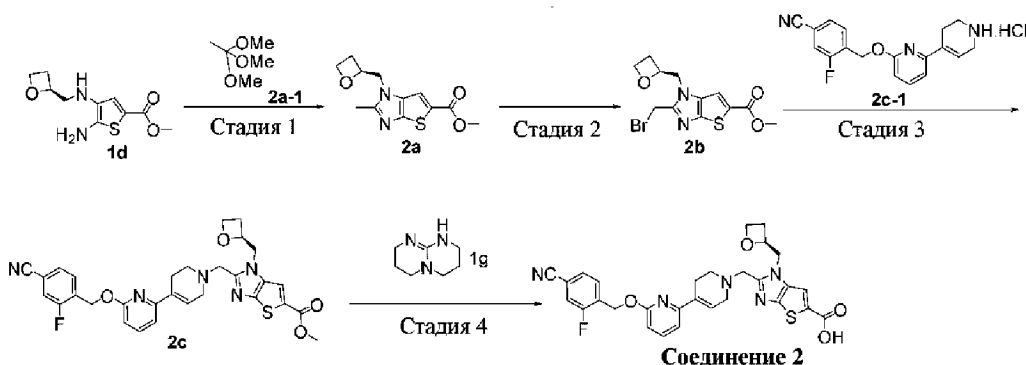
[0261] Соединение 1:

[0262] LCMS, масса/заряд = 562,2 [M+1]⁺.

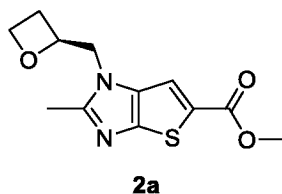
[0263] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,26-5,17 (m, 1H), 4,74-4,65 (m, 2H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 2H), 3,15-3,03 (m, 2H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,11 – 1,99 (m, 4H).

Пример 2.

(S)-2-(((6-(((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 2)

**Соединение 2**

Стадия 1. Метил-(S)-2-метил-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (2a)

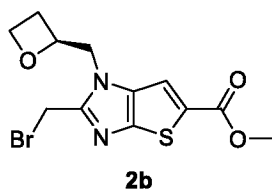


[0264] При комнатной температуре добавляли 1d (1,2 г, 5,1 ммоль) в ледяную уксусную кислоту (50 мл), добавляли 2a-1 (926,0 мг, 7,7 ммоль) в реакционную жидкость и повышали температуру до 70°C в течение 1 часа. Ледяную уксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=1:4), и концентрировали с получением 2a (680,0 мг, выход 50,1%).

[0265] LCMS, масса/заряд = 267,1 [M+1]⁺.

[0266] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (s, 1H), 5,19 – 5,11 (m, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 – 2,34 (m, 1H).

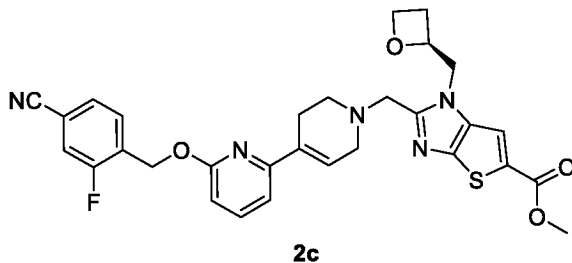
Стадия 2. Метил-(S)-2-(бромметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (2b)



[0267] При комнатной температуре растворяли 2a (680,0 мг, 2,6 ммоль) в растворе 1,2-дихлорэтана (50 мл), затем добавляли AIBN (84,0 мг, 0,5 ммоль) и добавляли порциями NBS (1,1 г, 6,4 ммоль) в процессе медленного повышения температуры до 50°C. После добавления реакционную жидкость нагревали до 70°C и обеспечивали продолжение реакции в течение 8 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (30 мл) с гашением реакции и экстрагировали с помощью дихлорметана (30 мл x 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=1:1) и концентрировали с получением 2b (440,0 мг, выход 51,5%).

[0268] LCMS, масса/заряд = 344,9 [M+1]⁺.

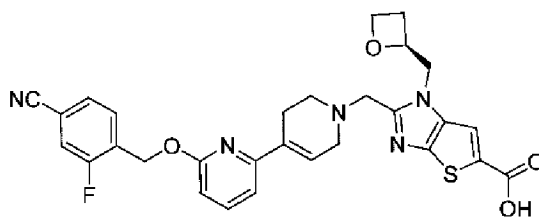
Стадия 3. Метил-(S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (2c)



[0269] При комнатной температуре растворяли 2c-1 (69,0 мг, 0,2 ммоль) в растворе ацетонитрила (5 мл), затем добавляли карбонат калия (83,0 мг, 0,6 ммоль) и 2b (69,0 мг, 0,2 ммоль) и повышали температуру до 40°C в течение 4 ч. Реакционную жидкость фильтровали с удалением неорганического основания, фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, и полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1), и концентрировали с получением 2c (75,0 мг, выход 66,0%).

[0270] LCMS, масса/заряд = 574,2 [M+1]⁺.

Стадия 4. (S)-2-((6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 2)



Соединение 2

[0271] При комнатной температуре растворяли 2с (75,0 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (1 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (91,0 мг, 0,66 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Применяли 1 н. хлористоводородную кислоту с доведением рН до 6, затем применяли дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Полученный неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC с получением (S)-2-((6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновой кислоты (соединения 2), соли трифторуксусной кислоты, и затем препаративной тонкослойной хроматографии (дихлорметан: метанол (об./об.)=10:1) с получением соединения 2 (16,0 мг, выход 21,9%).

[0272] Условия получения:

[0273] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографической); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0274] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

[0275] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин.

[0276] Соединение 2:

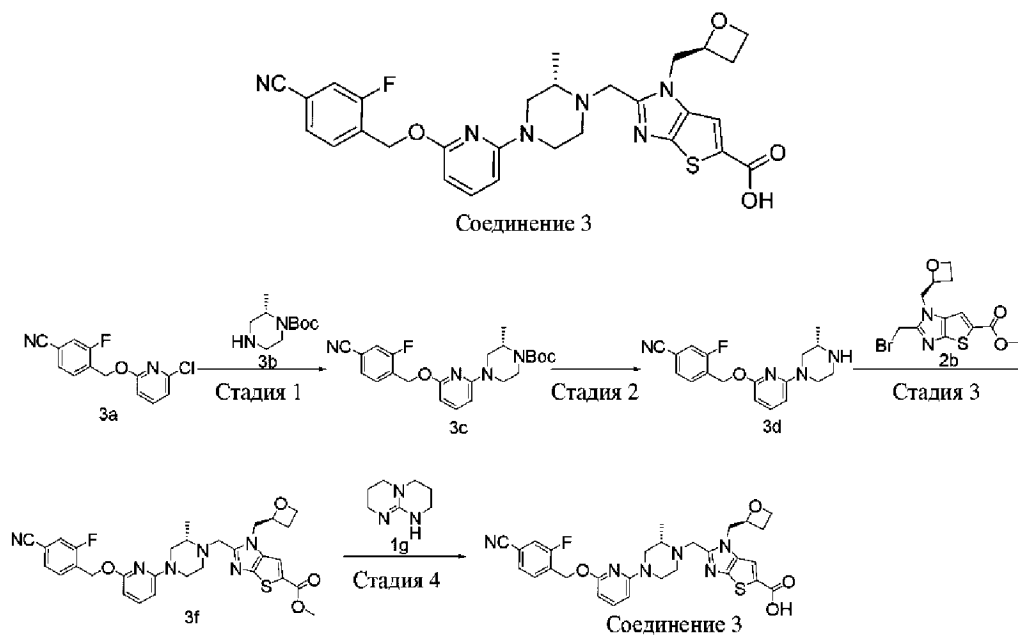
[0277] LCMS, масса/заряд = 560,2 [M+1]⁺.

[0278] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,69 – 7,60 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,70 – 6,65 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,22 – 5,14 (m, 1H), 4,72 –

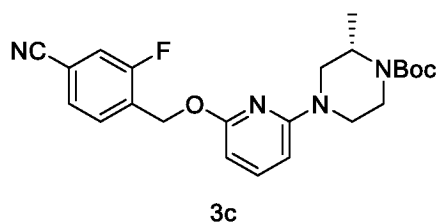
4,53 (m, 3H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 4,10 – 3,99 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 1H).

Пример 3.

2-(((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 3)



Стадия 1. трет-Бутил-(S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (3с)

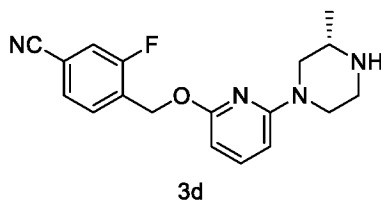


[0279] 3a (524 мг, 2,0 ммоль), 3b (400 мг, 2,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (192 мг, 0,2 ммоль), RuPhos (2-бициклогексилфосфин-2',6'-диизопропоксибифенил) (184 мг, 0,4 ммоль) и карбонат цезия (1,3 г, 4,0 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (20 мл). Реакционную колбу помещали при 90°C и перемешивали в течение 6 часов после замены на азот в качестве защиты. Затем реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью выливания в водный насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл), затем экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3) и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.)=5:1) и концентрировали с получением 3с (700 мг, выход 82%).

[0280] LCMS, масса/заряд = 427,3[M+1]⁺.

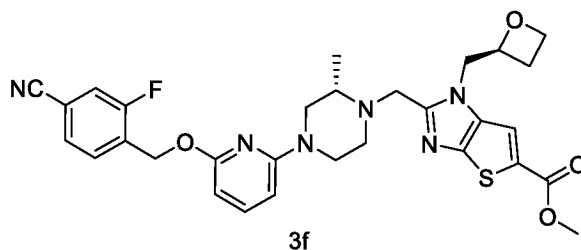
Стадия 2. (S)-3-Фтор-4-(((6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (3d)



[0281] 3с (213 мг, 0,5 ммоль) добавляли в смешанный растворитель дихлорметана (6 мл) и трифторуксусной кислоты (1 мл) и перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением соли трифторуксусной кислоты 3d (230 мг, неочищенный продукт), которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0282] LCMS, масса/заряд = 327,1 [M+1]⁺.

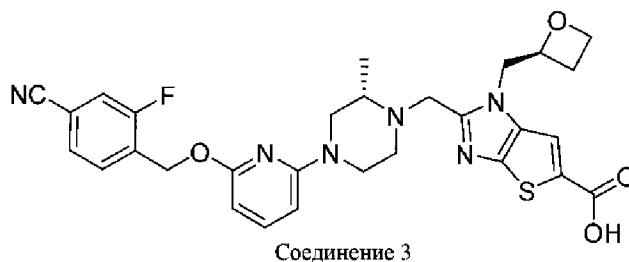
Стадия 3. Метил-2-(((S)-4-(6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (3f)



[0283] 3d (40 мг, 0,11 ммоль) и 2b (38 мг, 0,11 ммоль) и карбонат калия (47 мг, 0,33 ммоль) добавляли в ацетонитрил (3 мл) и перемешивали при 12°C в течение 7 часов. Реакционную систему гасили путем добавления в водный насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), затем экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат подвергали ротационному высушиванию. Проводили разделение и очистку путем колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением 3f (40 мг, выход 60%).

[0284] LCMS, масса/заряд = 591,2[M+1]⁺.

Стадия 4. 2-(((S)-4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 3)



[0285] 3f (40 мг, 0,067 ммоль) и 1 g (47 мг, 0,033 ммоль) добавляли в смешанный раствор ацетонитрила (3 мл) и воды (0,6 мл) и перемешивали при 12°C в течение 10 часов. Реакционную жидкость затем доводили до pH = 6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, затем экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию и проводили препаративную HPLC с получением 2-(((S)-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновой кислоты (соединения 3), трифторацетатной соли. После разделения путем колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) получали соединение 3 (10 мг, выход 25,6%).

[0286] Условия получения:

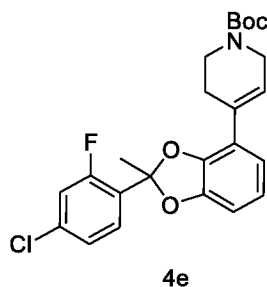
[0287] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографической); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0288] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

[0289] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин.

[0290] LCMS, масса/заряд = 577,2 [M+1]⁺.

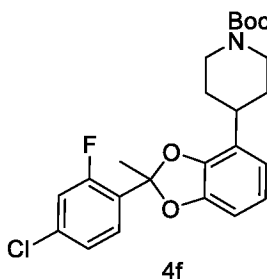
[0291] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,44 (t, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,27 – 5,21 (m, 1H), 4,75 – 4,68 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 3,85 – 3,79 (m, 1H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,61 – 3,56 (m, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 2H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).



[0293] Добавляли 4b (2,0 г, 5,82 ммоль) и 4с (1,62 г, 5,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (470 мг, 0,58 ммоль) и карбонат натрия (3,08 г, 29,1 ммоль) в смешанный растворитель из 1,4-диоксана (30 мл) и воды (8 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота, перемешивали при 90°C в течение 20 часов, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью этилацетата (80 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4e (1,6 г, выход 62%).

[0294] LCMS, масса/заряд = 390,0[M-55]⁺.

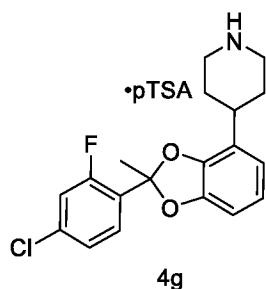
Стадия 3. трет-Бутил 4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (4f)



[0295] 4e (1,6 г, 3,59 ммоль) и никель Ренея (160 мг) добавляли в смешанный растворитель из метанола (15 мл) и тетрагидрофурана (10 мл), подвергали замене атмосферы водородом для защиты и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакционную жидкость фильтровали и подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4f (1,4 г, выход 87%).

[0296] LCMS, масса/заряд = 392,2[M-55]⁺.

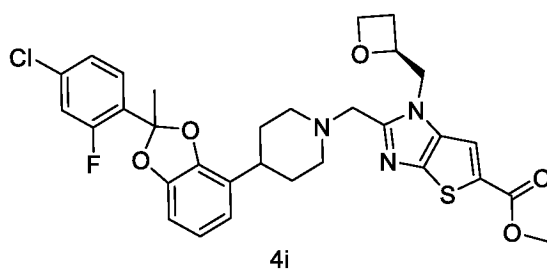
Стадия 4. 4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-п-толуолсульфонат (4g)



[0297] Добавляли 4f (0.8 г, 1.79 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (410 мг, 2,15 ммоль) в этилацетат (20 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и перемешивали при 45°C в течение 12 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали с помощью этилацетата с получением п-толуолсульфоната 4g (620 мг, выход 99%) в виде твердого вещества.

[0298] LCMS, масса/заряд = 348,0 [M+1]⁺.

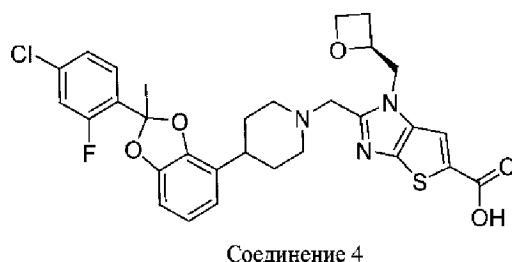
Стадия 5. Метил-2-((4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (4f)

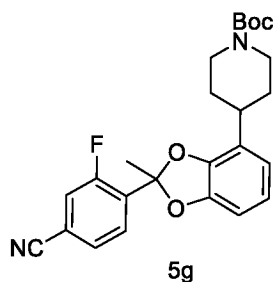


[0299] Добавляли 4g (150 мг, 0,3 ммоль) и 2b (103 мг, 0,3 ммоль) и карбонат калия (210 мг, 1,5 ммоль) в ацетонитрил (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную жидкость смешивали непосредственно с силикагелем и разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 4i (200 мг, выход 76%).

[0300] LCMS, масса/заряд = 612,3 [M+1]⁺.

Стадия 6. 2-((4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 4)

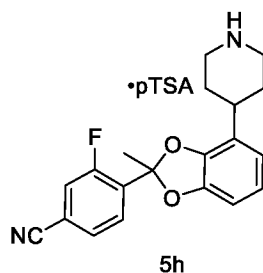




[0304] Добавляли 4f (600 мг, 1,34 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65 мг, 0,07 ммоль), dppf (84 мг, 0,15 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (264 мг, 2,25 ммоль) и порошок цинка (24 мг, 0,37 ммоль) в DMA (15 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и перемешивали при 120°C в течение 20 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5 g (150 мг, выход 23%).

[0305] LCMS, масса/заряд = 383,0[M-55]⁺.

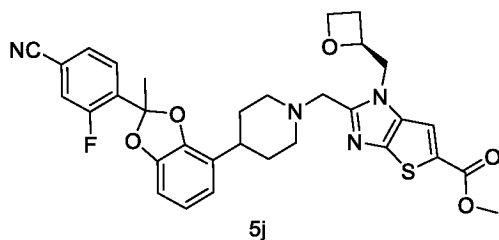
Стадия 2. 4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-п-толуолсульфонат (5h)



[0306] Добавляли 5g (200 мг, 0,46 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (130 мг, 0,69 ммоль) в этилацетат (8 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и перемешивали при 45°C в течение 12 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали с помощью этилацетата с получением п-толуолсульфоната 5h (250 мг, выход 90%) в виде твердого вещества.

[0307] LCMS, масса/заряд = 339,2 [M+1]⁺.

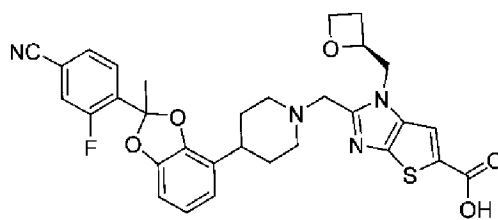
Стадия 3. Метил-2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил) метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (5j)



[0308] Добавляли 5h (120 мг, 0,2 ммоль) и 2b (82 мг, 0,22 ммоль) и карбонат калия (160 мг, 1,1 ммоль) в ацетонитрил (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную жидкость смешивали непосредственно с силикагелем и разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5j (100 мг, выход 83%).

[0309] LCMS, масса/заряд = 603,2 [M+1]⁺.

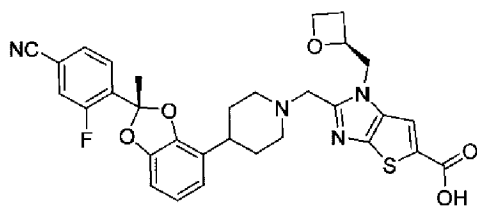
Стадия 4. 2-((4-(2-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 5)



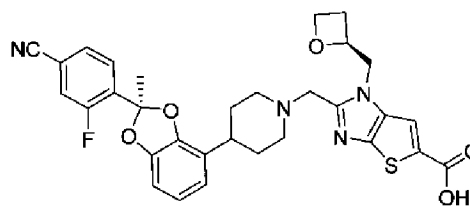
[0310] Добавляли 5j (100 мг, 0,0,17 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (115 мг, 2,73 ммоль) в смешанный растворитель из ацетонитрила (4 мл) и воды (1 мл) и перемешивали при 50°C в течение 8 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, довели с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и экстрагировали с помощью этилацетата. Органическую фазу высушивали с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением (2-((4-(2-(4-циано-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((S)-оксоалкан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновой кислоты (соединения 5) (50 мг, 48% выход).

[0311] LCMS, масса/заряд = 589,2 [M+1]⁺.

[0312] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (br, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,77 – 7,69 (m, 2H), 6,85– 6,70 (m, 3H), 5,14 – 5,05 (m, 1H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,40 – 4,32(m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,73– 2,60 (m, 2H), 2,45– 2,36 (m, 1H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,79 – 1,63 (m, 4H).



Соединение 5-а



Соединение 5-б

[0313] Получали 2g, соединение 5 путем SFC и высушивали с получением **соединения 5-1** (600 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества с временем удерживания, составляющим 6,441 минуты, **соединения 5-2** (500 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества с временем удерживания, составляющим 7,104 минуты.

[0314] Условия получения:

[0315] прибор и препаративная колонка: применяли прибор для хиральной жидкостной хроматографии Waters 150, и модель препаративной колонки была DAICEL CHIRALPAK AD, I.D., 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 250 × 30 мм.

[0316] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в этаноле и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

[0317] Система подвижной фазы: диоксид углерода/этанол (0,1% NH₃ H₂O). Градиентное элюирование: содержание этанола составляло 25% и время элюирования составляло 11 минут.

[0318] **Соединение 5-1:**

[0319] LCMS, масса/заряд = 589,2 [M+1]⁺.

[0320] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,01-7,93 (m, 1H), 7,79(s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 6,84-6,69 (m, 3H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,42-4,34(m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,25-2,10(m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,81-1,64 (m, 4H).

[0321] Структура соединения 5-1 представляет собой одну из вышеуказанных формул 5-а и 5-б;

[0322] **Соединение 5-2:**

[0323] LCMS, масса/заряд = 589,2 [M+1]⁺.

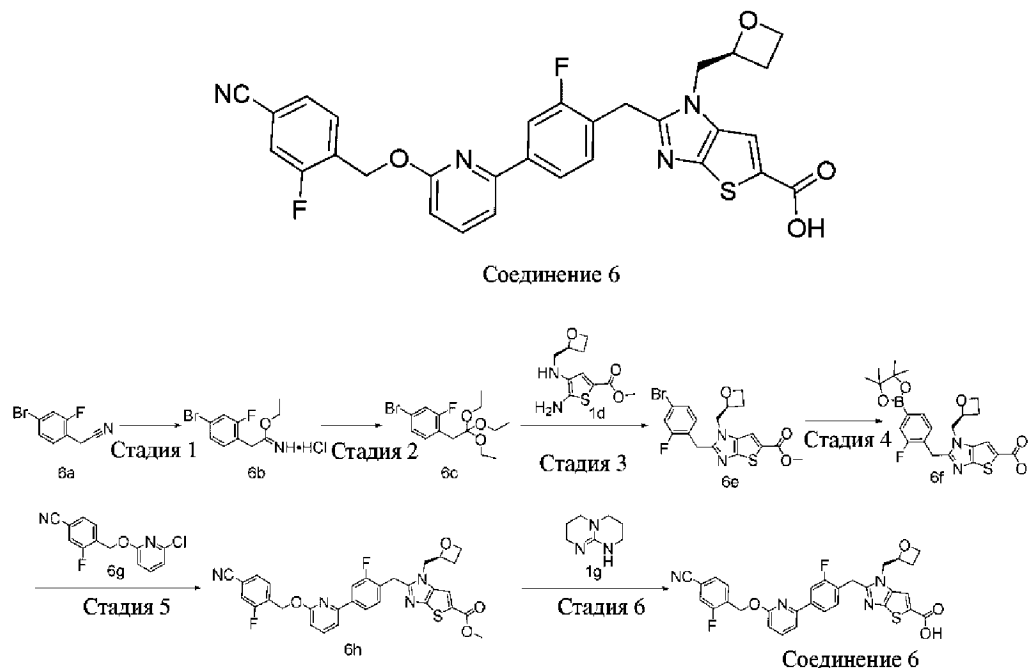
[0324] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,00-7,93 (m, 1H), 7,77-7,67 (m, 3H), 6,84-6,72 (m, 3H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,41-4,33(m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,79-1,61 (m, 4H).

[0325] Структура соединения 5-2 представляет собой одну из вышеуказанных формул 5-а и 5-б; и соединение 5-2 и соединение 5-1 являются изомерами по отношению

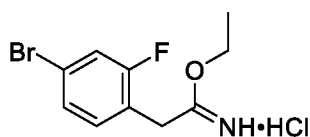
друг к другу, другими словами, если структура соединения 5-1 представляла собой структуру формулы 5-a, то структура соединения 5-2 представляла собой структуру формулы 5-b; если структура соединения 5-1 представляла собой структуру формулы 5-b, то структура соединения 5-2 представляла собой структуру формулы 5-a.

Пример 6.

(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 6)



Стадия 1. Гидрохлорид этил-2-(4-бром-2-фторфенил)ацетимидата (6b)



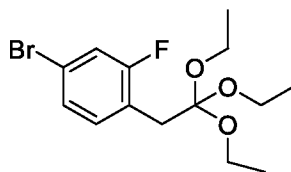
6b

[0326] Добавляли 6a (5,0 г, 26,04 ммоль) в безводный этанол (3,0 мл), помещали при 0°C и полностью перемешивали, и в то же время вводили сухой газообразный хлорид водорода в реакционную жидкость, пока он не становился насыщенным, и реакционную жидкость непрерывно перемешивали при данной температуре в течение 10 часов. Затем добавляли диэтиловый эфир (40 мл) в реакционную жидкость, фильтровали с получением твердого вещества, которое дополнительно промывали с помощью диэтилового эфира (100 мл × 2) и высушивали с получением 6b (5,0 г, выход 72%).

[0327] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,04 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 4,46 (q, 2H), 4,14 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

[0328] ^{19}F ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 111,30.

Стадия 2. 4-Бром-2-фтор-1-(2,2,2-триэтоксиэтил)бензол (6с)

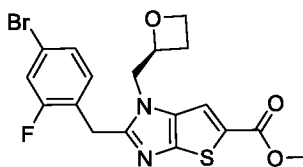


6с

[0329] Добавляли 6b (5,0 г, 19,30 ммоль) в безводный этанол (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре (15°C) в течение 48 часов. Затем реакционную жидкость непосредственно фильтровали с получением фильтрата, и фильтрат подвергали ротационному высушиванию с получением взвеси со смешанным растворителем из петролейного эфира и этилацетата (100 мл) (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10:1) и фильтровали, и фильтрат подвергали ротационному высушиванию с получением 6с (4,0 г, выход 66%).

[0330] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 7,45 (t, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 3,50 (q, 6H), 3,07 (s, 2H), 1,16 (t, 9H).

Стадия 3. Метил-(S)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (6е)

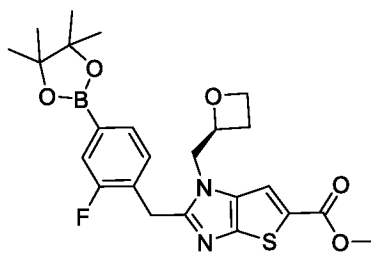


6е

[0331] Добавляли 6d (500 мг, 2,06 ммоль) и 6с (1,0 г, 3,19 ммоль) в ледяную уксусную кислоту (20 мл) и перемешивали при 60°C в течение 10 часов. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, затем медленно добавляли в водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) с гашением реакции и затем экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл \times 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6е (430 мг, выход 47%).

[0332] LCMS, масса/заряд = 439,0 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 4. Метил-(S)-2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (6f)

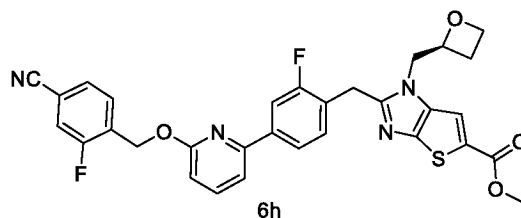


6f

[0333] 6e (400 мг, 0,98 ммоль) и диборат пинакола (262 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (81 мг, 0,1 ммоль) и ацетат калия (196 мг, 2,0 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (20 мл), и реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота, и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6f (340 мг, выход 71%).

[0334] LCMS, масса/заряд = 487,2 [M+1]⁺.

Стадия 5. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (6h)

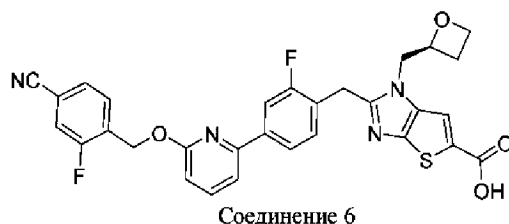


6h

[0335] 6f (340 мг, 0,70 ммоль) и 6g (220 мг, 0,84 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (83 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (290 мг, 2,1 ммоль) добавляли в смешанный раствор 1,4-диоксана (10 мл) и воды (2 мл) и реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота, и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 6h (200 мг, выход 48%).

[0336] LCMS, масса/заряд = 587,1 [M+1]⁺.

Стадия 6. (S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 6)



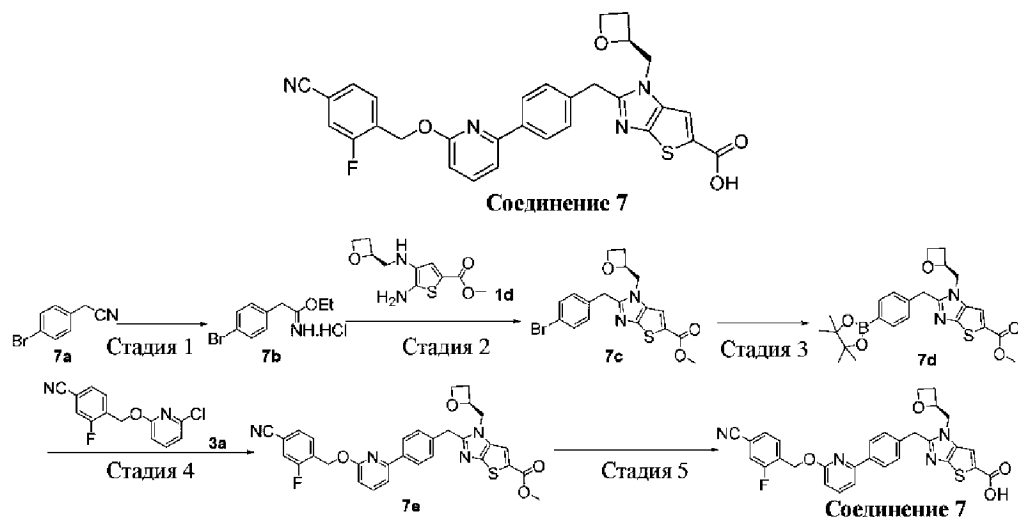
[0337] Добавляли 6h (100 мг, 0,17 ммоль) и 1 g (120 мг, 0,85 ммоль) в смешанный раствор ацетонитрила (5 мл) и воды (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре (12°C) в течение 10 часов. Затем реакционную жидкость доводили до pH=6 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты, непрерывно перемешивали, пока не осаждалось белое твердое вещество, и фильтровали, и твердое вещество промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу подвергали ротационному высушиванию. Остаток разделяли путем препаративной HPLC с получением (S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновой кислоты (соединения 6), трифторацетатной соли, которую разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 6 (40 мг, выход 41%).

[0338] LCMS, масса/заряд = 573,1 [M+1]⁺.

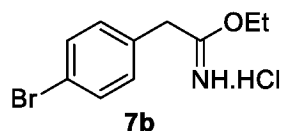
[0339] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 12,90 (br, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,88 – 7,80 (m, 4H), 7,79 – 7,68 (m, 2H) 7,64 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,60(dd, 1H), 4,54 – 4,44 (m, 2H), 4,43 – 4,28 (m, 3H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,40– 2,27 (m, 1H).

Пример 7.

(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 7)



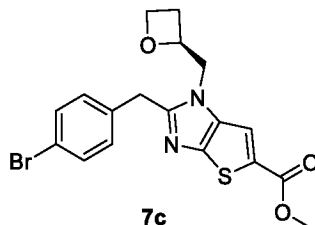
Стадия 1. Гидрохлорид этил-2-(4-бромфенил)ацетимидата (7b)



[0340] При условии ледяной бани субстрат 7a (19,6 г, 100,0 ммоль) растворяли в растворе 33% хлористоводородной кислоты в этаноле (45 мл). После добавления обеспечивали естественное повышение температуры до комнатной температуры с протеканием реакции в течение ночи. При комнатной температуре добавляли безводный диэтиловый эфир (100 мл) в реакционную систему, перемешивали в течение 5 минут и фильтровали, и осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром (20 мл × 2), собирали и высушивали с получением продукта 7b, представляющего интерес (22,0 г, выход 79,4%) в виде белого твердого вещества.

[0341] LCMS, масса/заряд = 242,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-(S)-2-(4-бромбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (7c)

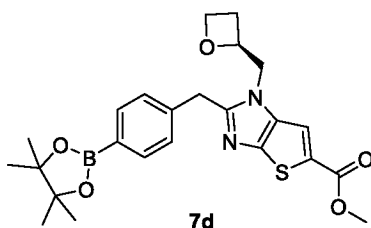


[0342] При комнатной температуре растворяли субстрат 7b (1,4 г, 5,0 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (50 мл) и добавляли 1d (1,2 г, 5,0 ммоль). После добавления реакционную систему нагревали до 45°C с протеканием реакции в течение ночи в защитной атмосфере азота. Реакционный растворитель отгоняли при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 7с (740,0 мг, выход 35,2%) в виде белого твердого вещества.

[0343] LCMS, масса/заряд = 421,0 [M+1]⁺.

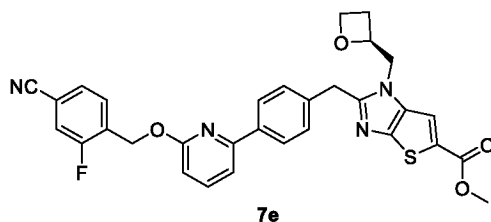
Стадия 3. Метил-(S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (7d)



[0344] При комнатной температуре растворяли 7с (740,0 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и затем последовательно добавляли диборат пинакола (820,0 мг, 2,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (147,0 мг, 0,2 ммоль) и ацетат калия (519,0 мг, 5,3 ммоль). После добавления реакцию нагревали до 100°C с протеканием реакции в течение ночи в защитной атмосфере азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана (10 мл×2). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 7d (680,0 мг, выход 82,4%) в виде желтого твердого вещества.

[0345] LCMS, масса/заряд = 469,2 [M+1]⁺.

Стадия 4. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (7e)



[0346] При комнатной температуре растворяли 3а (130,0 мг, 0,5 ммоль) в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (10 мл) и воды (1 мл) и затем последовательно добавляли 7d (193,0 мг, 0,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (34,0 мг, 0,04 ммоль) и карбонат цезия (261,0 мг, 0,8 ммоль). После добавления реакцию нагревали до 100°C с протеканием реакции в течение ночи в защитной атмосфере азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана (10 мл × 2). Фильтрат собирали и концентрировали с получением

неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 7e (109,0 мг, выход 46,6%) в виде белого твердого вещества.

[0347] LCMS, масса/заряд = 569,3 [M+1]⁺.

Стадия 5. (S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 7)



[0348] При комнатной температуре растворяли 7e (109,0 мг, 0,2 ммоль) в смешанном растворителе из ацетонитрила (5 мл) и воды (1 мл) и затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (80,0 мг, 0,6 ммоль). После добавления обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 24 часов. Ацетонитрил отгоняли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде (5 мл), доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 7 (26,0 мг, выход 24,5%) в виде белого твердого вещества.

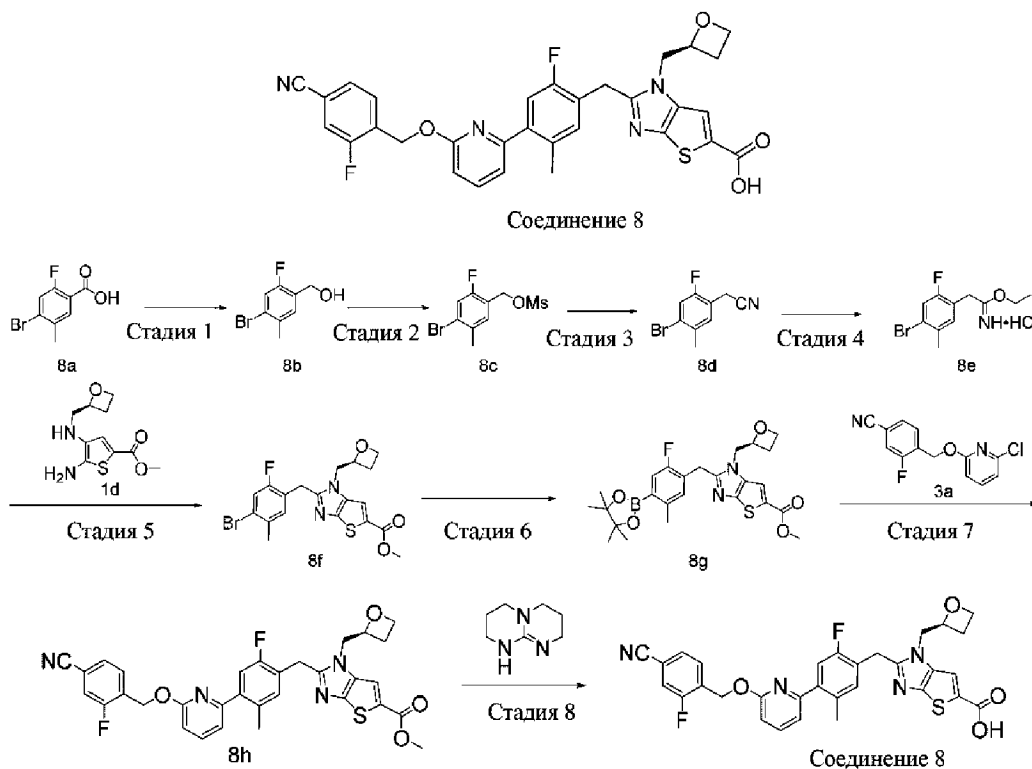
[0349] Соединение 7:

[0350] LCMS, масса/заряд = 555,2 [M+1]⁺.

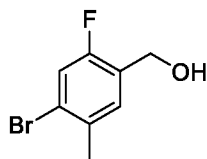
[0351] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, 2H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,94 – 4,86 (m, 1H), 4,54 – 4,30 (m, 6H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H).

Пример 8.

(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 8)



Стадия 1. (4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)метанол (8b)

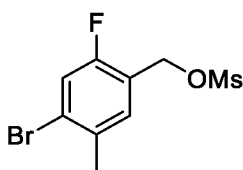


8b

[0352] Добавляли 8a (10,0 г, 43 ммоль) и 2М раствор борана в тетрагидрофуране (26 мл, 51,6 ммоль) в тетрагидрофуран (40 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 часов. Затем реакционную жидкость медленно добавляли в 0,5 н. хлористоводородную кислоту (100 мл) с гашением реакции и затем экстрагировали с помощью этилацетата (80 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и жидкость концентрировали до сухого состояния. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8b (9,4 г, выход 99%).

[0353] LCMS, масса/заряд = 201,0[M-17]⁺.

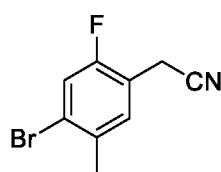
Стадия 2. 4-Бром-2-фтор-5-метилбензил метансульфонат (8c)



8c

[0354] Добавляли 8b (2,18 г, 10 ммоль) и триэтиламин (2,0 г, 20 ммоль) в сухой дихлорметан (20 мл) и перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем медленно добавляли метилсульфонилхлорид (1,38 г, 12 ммоль) в реакционную систему и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение дополнительных 30 минут. Добавляли воду (20 мл) в реакционную жидкость, экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 8с (3,0 г, выход 99%), который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

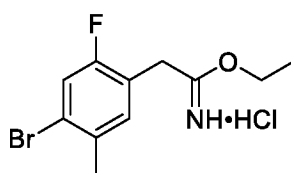
Стадия 3. 2-(4-Бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетонитрил (8d)



8d

[0355] Добавляли 8с (3,0 г, 10 ммоль) и цианид натрия (440 мг, 9 ммоль) в DMF (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Добавляли этилацетат (300 мл) в реакционную систему, промывали с помощью воды (50 мл × 3). Водную фазу добавляли в водный раствор гипохлорита натрия (50 мл) и перемешивали в течение 5 часов. Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8d (1,5 г, выход 66%).

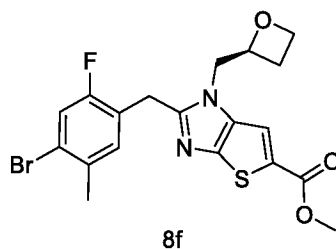
Стадия 4. Гидрохлорид этил-2-(4-бром-2-фтор-5-метилфенил)ацетимидата (8e)



8e

[0356] Добавляли 8d (1,5 г, 6,6 ммоль) в этанол (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Затем вводили сухой газообразный хлорид водорода в реакционную жидкость в течение 1 часа и затем постоянно перемешивали в течение 10 часов. Добавляли диэтиловый эфир (10 мл) в реакционную жидкость, перемешивали, пока не осаждалось твердое вещество, и фильтровали. Осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением 8e (1,5 г, выход 73%).

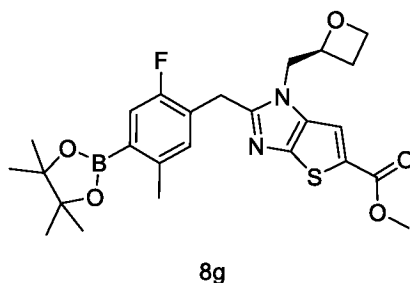
Стадия 5. Метил-(S)-2-(4-бром-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (8f)



[0357] Добавляли 8e (300 мг, 0,96 ммоль) и 1d (250 мг, 1,0 ммоль) в ледяную уксусную кислоту (10 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и затем перемешивали при 40°C в течение 10 часов. Реакционную жидкость добавляли в водный насыщенный раствор бикарбоната натрия с гашением реакции и экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Жидкость концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8f (100 мг, выход 25%).

[0358] LCMS, масса/заряд = 453,0[M+1]⁺.

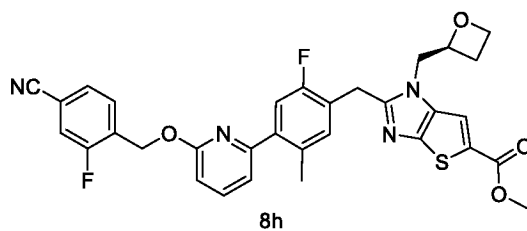
Стадия 6. Метил-(S)-2-(2-фтор-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (8g)



[0359] Добавляли 8f (100 мг, 0,22 ммоль), диборат пинакола (69 мг, 0,26 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (18 мг, 0,022 ммоль) и ацетат калия (45 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксан (8 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Затем реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до сухого состояния и разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8g (70 мг, выход 63%).

[0360] LCMS, масса/заряд = 501,2[M+1]⁺.

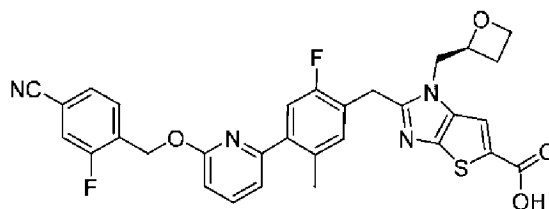
Стадия 7. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (8h)



[0361] Добавляли 8g (70 мг, 0,14 ммоль), 3a (50 мг, 0,2 ммоль), комплекс Pd(dppf)Cl₂ с дихлорметаном (18 мг, 0,02 ммоль) и карбонат калия (55 мг, 0,4 ммоль) в смешанный растворитель из 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл), подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и затем перемешивали при 100°C в течение 6 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, гасили с помощью водного насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, подвергали ротационному высушиванию и разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 8h (60 мг, выход 71%).

[0362] LCMS, масса/заряд = 601,3 [M+1]⁺.

Стадия 8. (S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фтор-5-метилбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 8)



Соединение 8

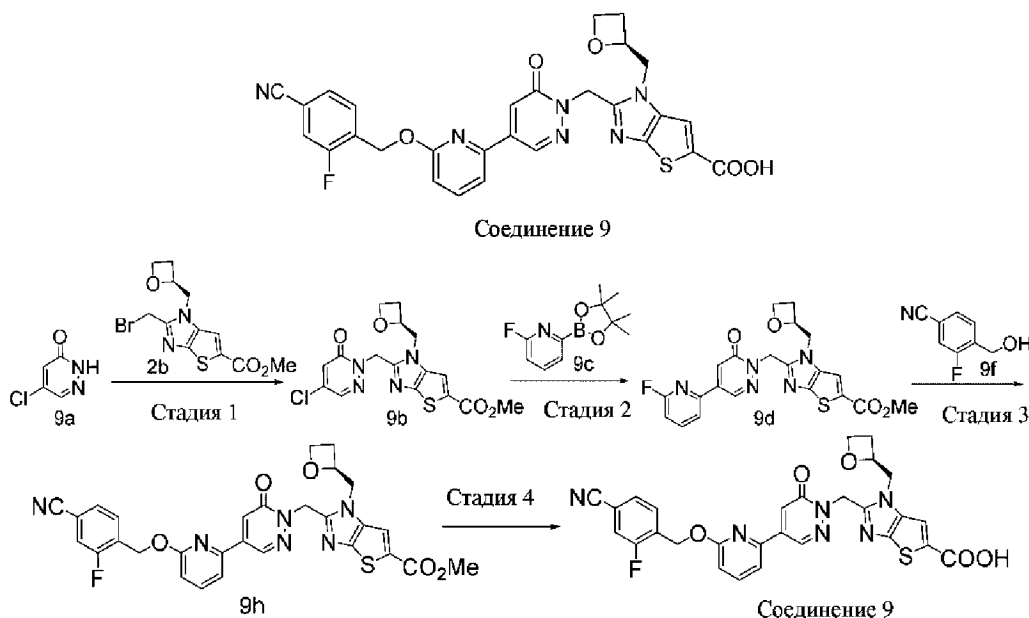
[0363] Добавляли 8h (60 мг, 0,1 ммоль) и 1g (CAS: 5807-14-7) (70 мг, 0,5 ммоль) в смешанный растворитель из ацетонитрила (5 мл) и воды (1,0 мл) и перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, затем экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и жидкость концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток разделяли и очищали с помощью хроматографии на пластине с силикагелем с получением соединения 8 (10 мг, выход 17%).

[0364] LCMS, масса/заряд = 587,3 [M+1]⁺.

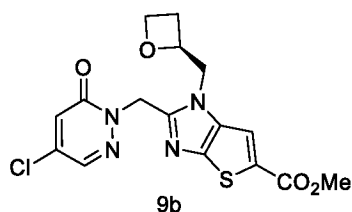
[0365] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89(s, 1H), 7,95 – 7,80 (m, 3H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 3H), 6,94(d, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,06– 4,97 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 2H), 4,39 – 4,22 (m, 3H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,38– 2,30 (m, 1H), 2,22(s, 3H).

Пример 9.

(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 9)



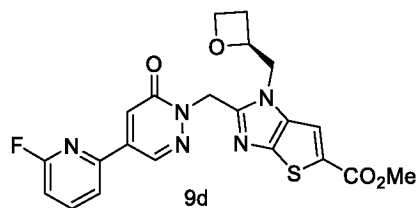
Стадия 1. Метил-(S)-2-((4-хлор-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (9b)



[0366] Исходные материалы 9a (120 мг, 0,87 ммоль) и 2b (300 мг, 0,87 ммоль) добавляли в реакционную колбу и растворяли в ацетонитриле (10 мл). Добавляли безводный карбонат калия (250 мг, 1,80 ммоль), обеспечивали протекание реакции при 40°C в течение 4 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта 9b (247 мг, выход 71,8%) в виде желтого твердого вещества.

[0367] LCMS, масса/заряд = 395,0 [M+H]⁺.

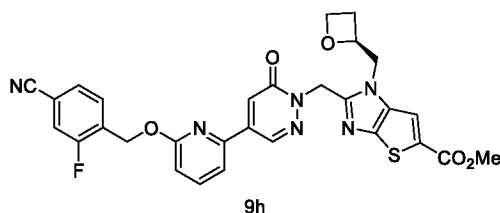
Стадия 2. Метил-(S)-2-((4-(6-фторпиридин-2-ил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (9d)



[0368] Последовательно добавляли 9b (40 мг, 0,10 ммоль), 9c (30 мг, 0,20 ммоль), безводный карбонат калия (40 мг, 0,20 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 0,01 ммоль) в реакционную колбу, растворяли в смешанном растворе из 1,4-диоксана (2 мл)/воды (0,4 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 90°C в течение 5 ч., охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта 9d (22 мг, выход 48,3%) в виде желтого твердого вещества.

[0369] LCMS, масса/заряд = 456,1 [M+H]⁺.

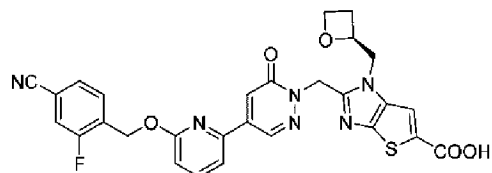
Стадия 3. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (9h)



[0370] Добавляли 9d (22 мг, 0,05 ммоль) и 9f (15 мг, 0,09 ммоль) в реакционную колбу и растворяли в растворе тетрагидрофурана (1 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (10 мг, 0,07 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония (1 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата 2 мл × 3. Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 9h (20 мг, выход 71,1%) в виде желтого твердого вещества.

[0371] LCMS, масса/заряд = 587,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. (S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-6-оксопиридазин-1(6H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 9)



Соединение 9

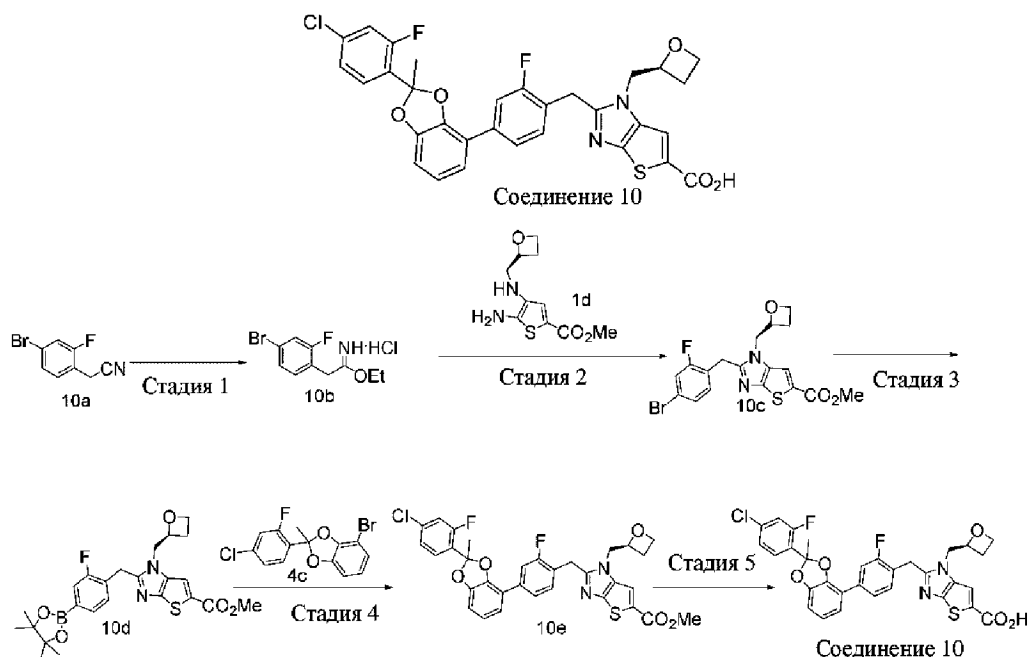
[0372] При комнатной температуре растворяли 9h (20 мг, 0,03 ммоль) в растворе ацетонитрила (2 мл) и воды (0,5 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (40 мг, 0,28 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до рН=6 и затем экстрагировали с помощью дихлорметан:метанол = 10:1 (2 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и остаток разделяли и очищали с помощью хроматографии на пластине с силикагелем с получением соединения 9 (5 мг, выход 25,7%).

[0373] LCMS, масса/заряд = 573,1 [M+H]⁺.

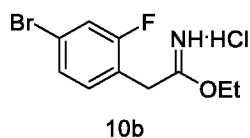
[0374] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,14 – 12,78 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,98 – 7,68 (m, 6H), 7,57 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,68 – 5,50 (m, 4H), 5,04 (d, 1H), 4,70 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H).

Пример 10.

2-(4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-фторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 10)

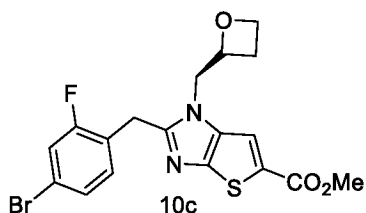


Стадия 1. Гидрохлорид этил-2-(4-бром-2-фторфенил)ацетимидата (10b)



[0375] Добавляли 10a (10,0 г, 52,1 ммоль) в реакционную колбу и вводили 33% раствор хлорида водорода-этанола в условиях ледяной бани, и затем температуру постепенно повышали до комнатной температуры с протеканием реакции в течение ночи, и осаждалось большое количество белых твердых веществ. Добавляли диэтиловый эфир и перемешивали в течение 0,5 ч., твердое вещество фильтровали, промывали с помощью диэтилового эфира и высушивали с получением 10b (9,3 г, выход 60,6%) в виде белого твердого вещества.

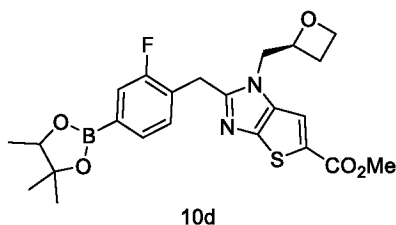
Стадия 2. Метил-(R)-2-(4-бром-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (10c)



[0376] Растворяли 10b (500 мг, 2,06 ммоль) и 1d (620 мг, 2,10 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (20 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 45°C в течение 12 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта 10c, представляющего интерес (350 мг, выход 39,9%), в виде желтого твердого вещества.

[0377] LCMS, масса/заряд = 439,0 [M+H]⁺.

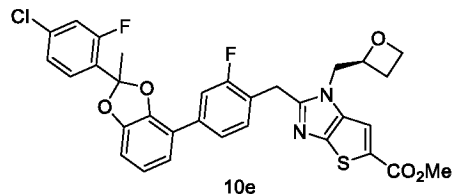
Стадия 3. Метил-2-(2-фтор-4-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил) метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (10d)



[0378] Последовательно добавляли 10c (350 мг, 0,79 ммоль) и диборат пинакола (305 мг, 1,20 ммоль), ацетат калия (235 мг, 2,40 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (65 мг, 0,08 ммоль) в реакционную колбу, растворяли в растворе 1,4-диоксана (10 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 90°C в течение 5 ч., охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта 10d в виде желтого масла, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

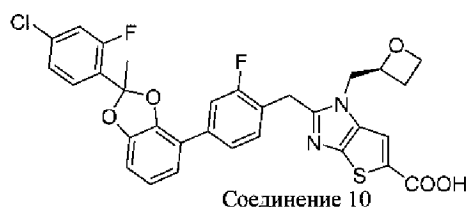
Стадия 4. Метил-2-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-фторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (10e)



[0379] Последовательно добавляли неочищенные продукты 10d и 4c (344 мг, 1,01 ммоль), безводный карбонат калия (230 мг, 1,60 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (65 мг, 0,08 ммоль) в реакционную колбу, растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (10 мл)/воды (2 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 90°C в течение 5 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем с получением продукта 10e (350 мг, выход 71,2% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

[0380] LCMS, масса/заряд = 623,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-(4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-2-фторбензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 10)



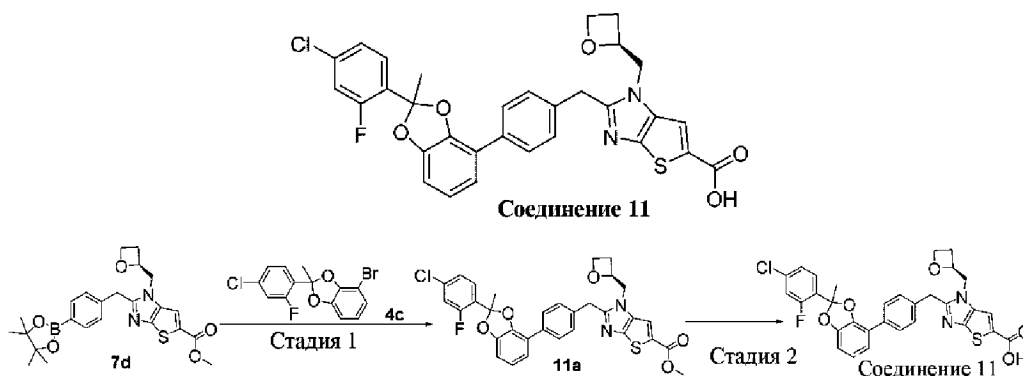
[0381] При комнатной температуре растворяли 10e (350 мг, 0,70 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (1 мл), затем добавляли гидроксид лития (126,0 мг, 3,01 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем фильтрации и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 10 (100,0 мг, выход 29,3%) в виде желтого твердого вещества.

[0382] LCMS, масса/заряд = 609,2 [M+H]⁺.

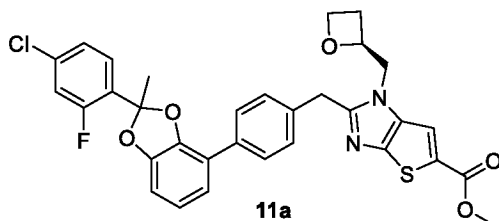
[0383] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,73 (br, 1H), 7,62-7,54 (m, 4H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 3H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H).

Пример 11.

2-(4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 11)



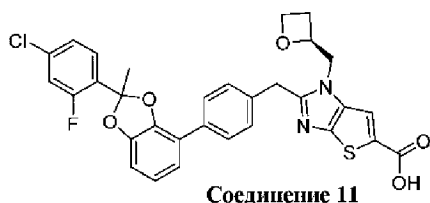
Стадия 1. Метил-2-(4-(2-(4-хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (11a)



[0384] При комнатной температуре растворяли субстрат 4с (91,0 мг, 0,26 ммоль) в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (5 мл) и воды (0.5 мл) и затем последовательно добавляли 7d (103,0 мг, 0,22 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18,0 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (215,0 мг, 0,66 ммоль). После добавления реакцию систему нагревали до 100°C с протеканием реакции в течение ночи в защитной атмосфере азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана (10 мл \times 2). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта 11a, представляющего интерес, (110,0 мг, выход 82,7%) в виде белого твердого вещества.

[0385] LCMS, масса/заряд = 605,3 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. 2-(4-(2-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)бензил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 11)



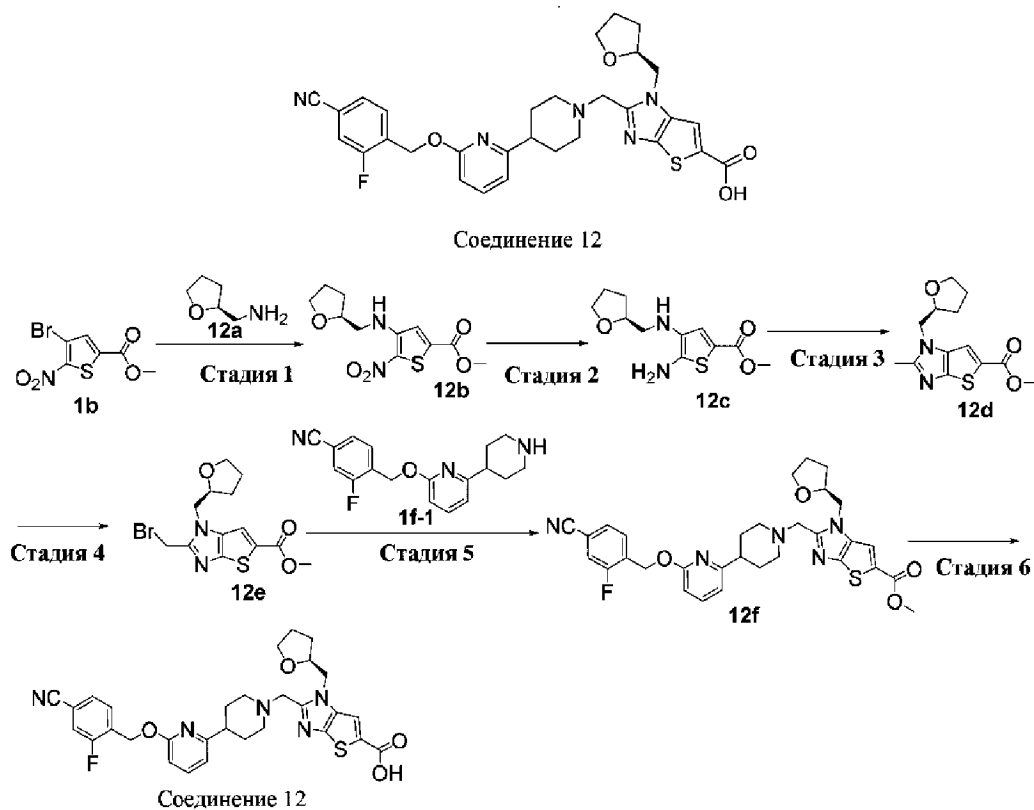
[0386] При комнатной температуре растворяли субстрат 11a (110,0 мг, 0,18 ммоль) в смешанном растворителе из ацетонитрила (5 мл) и воды (1 мл) и затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (4.4.0) дец-5-ен (23,0 мг, 0,54 ммоль). После добавления обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 24 часов. Ацетонитрил отгоняли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде (5 мл), доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 11 (25,0 мг, выход 23,4%) в виде белого твердого вещества.

[0387] LCMS, масса/заряд = 591,2 [M+1]⁺.

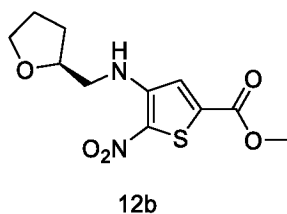
[0388] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,90 (brs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,32 (dd, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 2H), 4,38 – 4,28 (m, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,06 (s, 3H).

Пример 12.

(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота
(соединение 12)



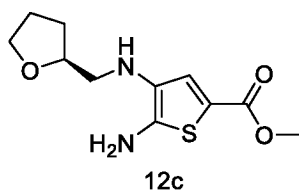
Стадия 1. Метил-(S)-5-нитро-4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)тиофен-2-карбоксилат (12b)



[0389] Добавляли 1b (2 г, 7,55 ммоль), 12a (838 мг, 8,31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (346 мг, 0,42 ммоль), t-BuBrettphos (366 мг, 0,76 ммоль) и карбонат цезия (4,92 г, 15,1 ммоль) в круглодонную колбу и добавляли 1,4-диоксан (10 мл). Реакционную жидкость перемешивали при постоянной температуре 100°C в течение 18 часов после того, как реакционную колбу подвергали замене атмосферы защитной атмосферой азота. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, затем экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 12b (1,6 г, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества.

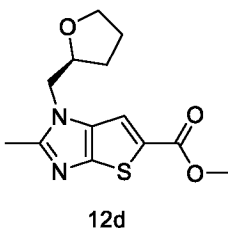
[0390] LCMS, масса/заряд = 287,0 [M+1]⁺.

Стадия 2. Метил-(S)-5-амино-4-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)тиофен-2-карбоксилат (12c)



[0391] Добавляли никель Ренея (60 мг) в MeOH (2 мл) и THF (2 мл), содержащий 12b (200 мг, 0,70 ммоль). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. после того, как реакционную колбу подвергали замене атмосферы водородом. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали через целит и подвергали ротационному высушиванию и полученный неочищенный продукт 12c непосредственно применяли на следующей стадии.

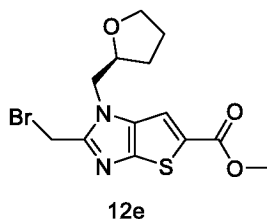
Стадия 3. Метил-(S)-2-метил-1-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (12d)



[0392] При комнатной температуре добавляли 12c в ацетонитрил (5 мл) и последовательно добавляли трифторметансульфонат иттербия (11 мг, 0,02 ммоль) и триметилортоацетат (63 мг, 0,52 ммоль) в реакционную жидкость, и повышали температуру до 70°C с протеканием реакции в течение 2 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры. Ледяную уксусную кислоту отгоняли при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 12d (50 мг, выход 26% за две стадии).

[0393] LCMS, масса/заряд = 281,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. Метил-(S)-2-(бромметил)-1-(((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (12e)

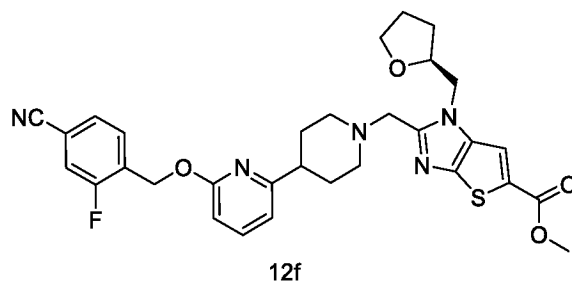


[0394] При комнатной температуре растворяли 12d (50 мг, 0,18 ммоль) в растворе 1,2-дихлорэтана (2 мл), затем добавляли AIBN (3,2 мг, 0,02 ммоль) и добавляли порциями

NBS(80,1 г, 0,45 ммоль) в процессе медленного повышения температуры до 50°C. После добавления реакционную жидкость нагревали до 70°C и обеспечивали продолжение реакции в течение 8 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор тиосульфата натрия (5 мл) с гашением реакции и экстрагировали с помощью дихлорметана (5 мл x 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 12e (26 мг, выход 40%) в виде темно-желтого твердого вещества.

[0395] LCMS, масса/заряд = 359,0 [M+1]⁺.

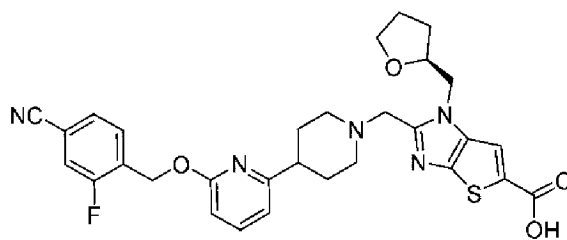
Стадия 5. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (12f)



[0396] При комнатной температуре растворяли 12e (26 мг, 0,07 ммоль) в растворе ацетонитриле (1 мл), затем добавляли карбонат калия (29,0 мг, .21 ммоль) и 1f-1 (24,8 мг, 0,08 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную жидкость фильтровали с удалением неорганического основания и фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 12f (20 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества.

[0397] LCMS, масса/заряд = 590,3 [M+1]⁺.

Стадия 6. (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 12)



[0398] При комнатной температуре растворяли 12f (20 мг, 0,03 ммоль) в растворе ацетонитрила (1 мл) и воды (0,2 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (20,9 мг, 0,15 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт подвергли препаративной HPLC с получением соединения 12 (5,0 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества.

[0399] Условия получения:

[0400] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографической); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0401] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

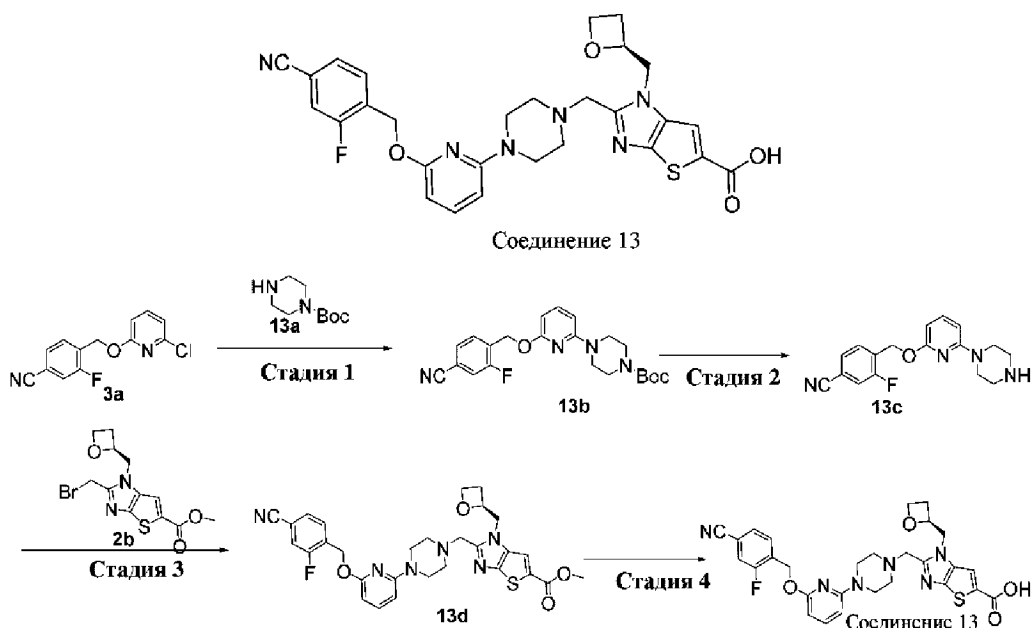
[0402] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин.

[0403] LCMS, масса/заряд = 576,3 [M+1]⁺.

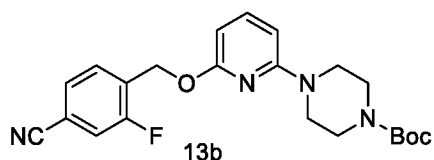
[0404] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,57 (t, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,76-4,62 (m, 2H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,40-4,33 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,95-3,73 (m, 4H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,27-2,09 (m, 5H), 2,03-1,81 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 1H).

Пример 13.

(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота



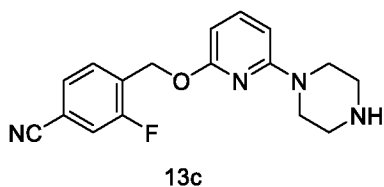
Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (13b)



[0405] Добавляли 3a (1 г, 3,82 ммоль), 13a (781 мг, 4,20 ммоль), Pd₂(dba)₃ (174 мг, 0,19 ммоль), RuPhos (178 мг, 0,38 ммоль) и карбонат цезия (2,48 г, 7,64 ммоль) в круглодонную колбу и добавляли 1,4-диоксан (10 мл). Реакционную жидкость перемешивали при постоянной температуре 100°C в течение 18 часов после того, как реакционную колбу подвергали замене атмосферы защитной атмосферой азота. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, затем экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaCl, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и подвергали ротационному высушиванию. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 13b (700 мг, выход 44%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0406] LCMS, масса/заряд = 357,1 [M-55]⁺.

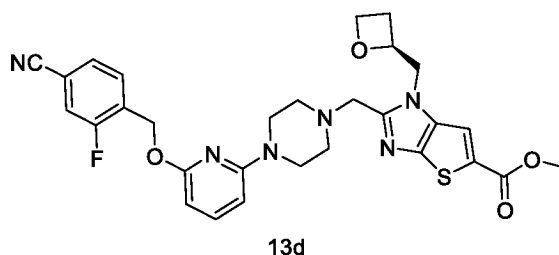
Стадия 2. 3-Фтор-4-(((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (13c)



[0407] Добавляли 13b (100 мг, 0,24 ммоль) в круглодонную колбу, затем добавляли трифторуксусную кислоту (0.5 мл) и дихлорметан (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 13c (90 мг, выход 92%) в виде бесцветного масла. Его непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0408] LCMS, масса/заряд = 313,1 [M+1]⁺.

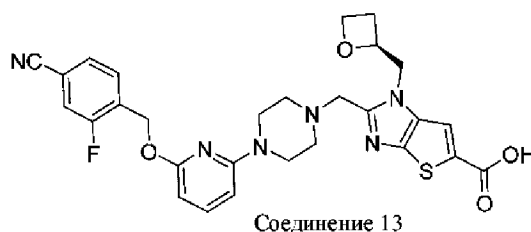
Стадия 3. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (13d)



[0409] При комнатной температуре растворяли 13c (50 мг, 0,16 ммоль) в растворе ацетонитрила (2 мл), затем добавляли карбонат калия (66,3 мг, 0,48 ммоль) и 1d-1 (55,0 мг, 0,16 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость фильтровали с удалением неорганического основания и фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 13d (50 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества.

[0410] LCMS, масса/заряд = 577,2 [M+1]⁺.

Стадия 4. (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 13)



[0411] При комнатной температуре растворяли 13d (50 мг, 0,09 ммоль) в растворе ацетонитрила (1 мл) и воды (0,2 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (62,6 мг, 0,45 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Полученный неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC с получением соединения 13 (30 мг, выход 59 %) в виде белого твердого вещества.

[0412] Условия получения:

[0413] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографии); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0414] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

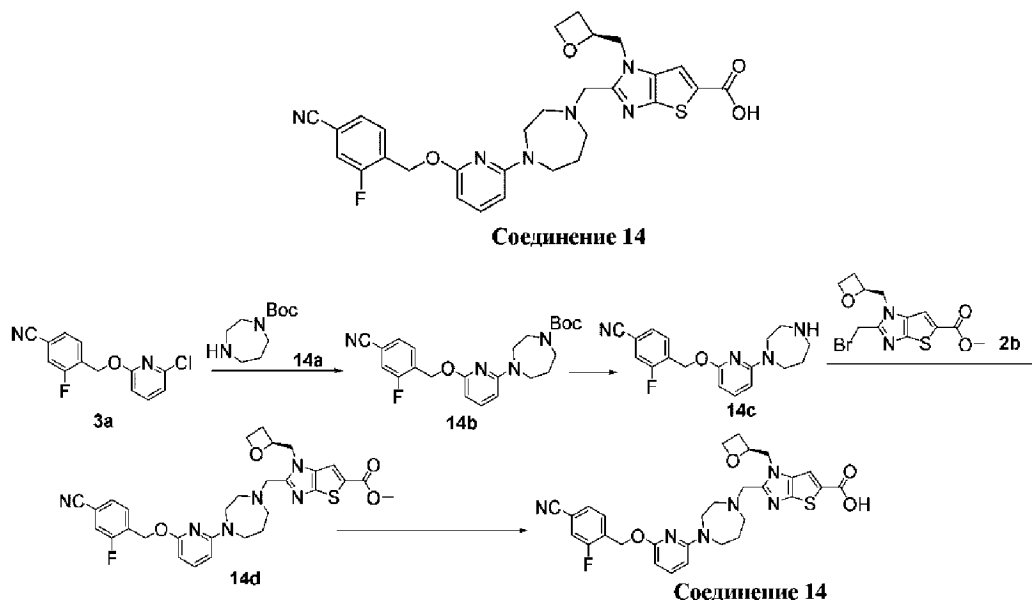
[0415] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин.

[0416] LCMS, масса/заряд = 563,2 [M+1]⁺.

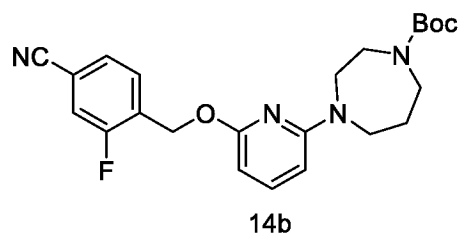
[0417] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (brs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,56 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,07-4,97 (m, 1H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,06-3,52 (m, 4H), 3,43-3,15 (m, 4H), 2,79-2,64 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H).

Пример 14.

(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 14)



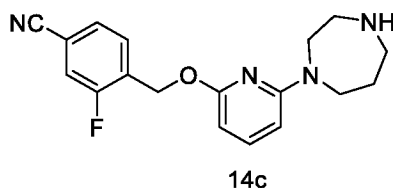
Стадия 1. трет-Бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (14b)



[0418] При комнатной температуре растворяли субстрат 3a (393,0 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) и затем последовательно добавляли 14a (301,0 мг, 1,5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (138,0 мг, 0,15 ммоль), Ru-Phos (140,0 мг, 0,3 ммоль) и карбонат цезия (1,5 г, 4,5 ммоль). После добавления реакционную систему нагревали до 100°C под защитой азота с протеканием реакции в течение ночи. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с удалением неорганических солей и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 14b, представляющего интерес (462,0 мг, выход 72,3%).

[0419] LCMS, масса/заряд = 427,2 [M+1]⁺.

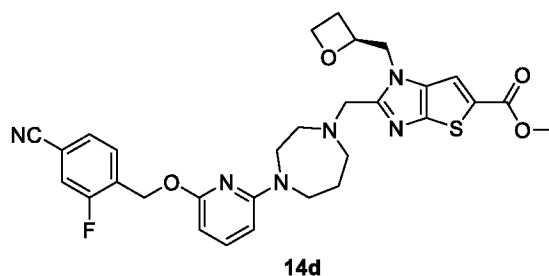
Стадия 2. 4-(((6-(1,4-Диазепан-1-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (14c)



[0420] При комнатной температуре растворяли субстрат 14b (462,0 мг, 1,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и затем добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (4 мл) в реакционную систему. После добавления по каплям обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную жидкость концентрировали с получением неочищенного продукта 14c в виде коричневой вязкой жидкости, который непосредственно применяли в следующей реакции без какой-либо очистки.

[0421] LCMS, масса/заряд = 327,1 [M+1]⁺.

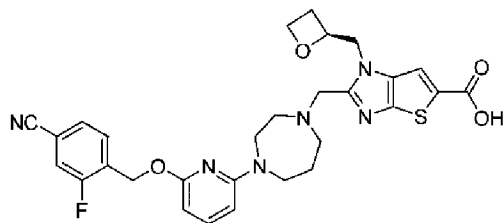
Стадия 3. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (14d)



[0422] При комнатной температуре растворяли субстрат 14с (115,0 мг, 0,35 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), затем последовательно добавляли 2b (121,0 мг, 0,35 ммоль) и карбонат калия (244,0 мг, 1,8 ммоль). После добавления обеспечивали протекание реакции в реакционной системе при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную жидкость фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью дихлорметана (10 мл × 2). Фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3d (138,0 мг, выход 66,5%) в виде белого твердого вещества.

[0423] LCMS, масса/заряд = 591,3 [M+1]⁺.

Стадия 4. (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 14)



Соединение 14

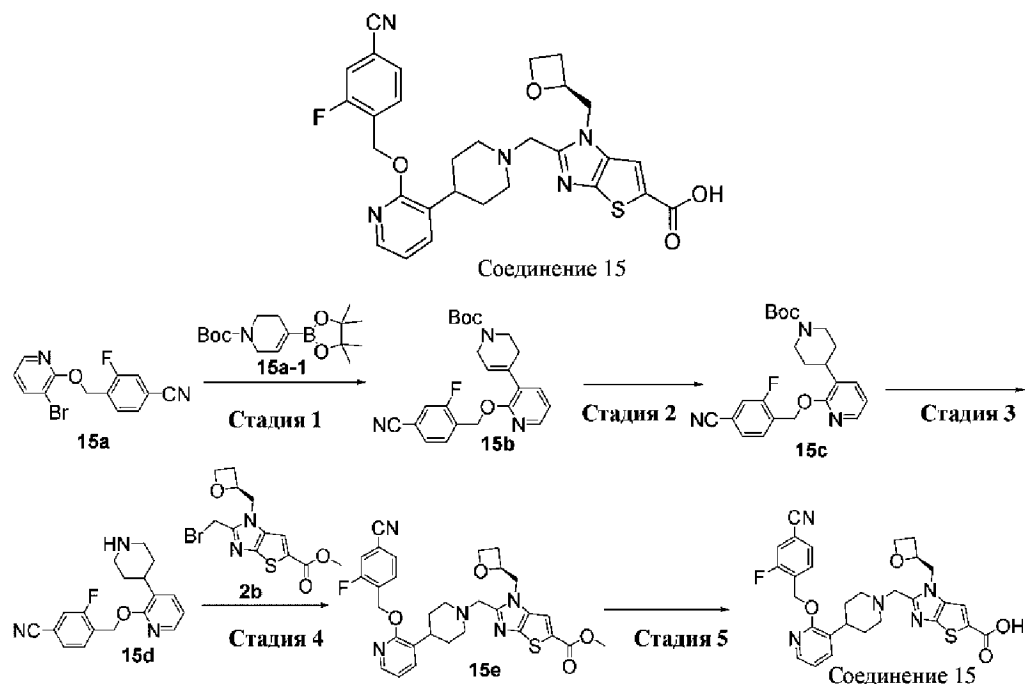
[0424] При комнатной температуре растворяли субстрат 14d (138,0 мг, 0,2 ммоль) в смешанном растворителе из ацетонитрила (5 мл) и воды (1 мл) и затем добавляли 1 g (CAS: 5807-14-7) (98,0 мг, 0,7 ммоль). После добавления обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 24 часов. Ацетонитрил отгоняли при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде (5 мл), доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 14 (66,0 мг, выход 48,9%) в виде белого твердого вещества.

[0425] LCMS, масса/заряд = 577,2 [M+1]⁺.

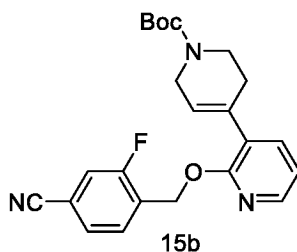
[0426] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (brs, 1H), 7,87 – 7,80 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 2H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 3,87-3,74 (m, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 1,75 – 1,66 (m, 2H).

Пример 15.

(S)-2-((4-(2-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиперидин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 15)



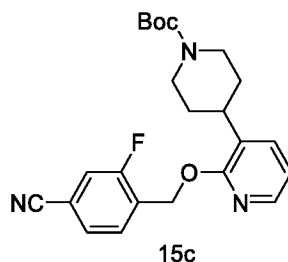
Стадия 1. трет-Бутил-2-((4-циано-2-фторбензил)окси)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (15b)



[0427] Добавляли 15a-1 (504,9 мг, 1,63 ммоль), 15a (500 мг, 1,63 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (133 мг, 0,16 ммоль) и карбонат цезия (1,06 г, 3,26 ммоль) в круглодонную колбу и добавляли 1,4-диоксан (10 мл). Реакционную жидкость перемешивали при постоянной температуре 100°C в течение 18 часов после того, как реакционную колбу подвергали замене атмосферы защитной атмосферой азота. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 10 мл воды, затем экстрагировали с помощью этилацетата (6 мл × 3). Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором NaCl, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 15b (600 мг, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0428] LCMS, масса/заряд = 410,2 [M+1]⁺.

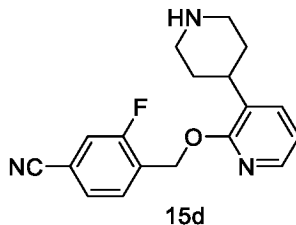
Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (15c)



[0429] Добавляли палладий на угле (60 мг) в тетрагидрофуран (10 мл), содержащий 15b (600 мг, 1,47 ммоль). Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. после того, как реакционную колбу подвергали замене атмосферы водородом. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали через целит и жидкость концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 15c (450 мг, выход 74%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0430] LCMS, масса/заряд = 412,1 [M+1]⁺.

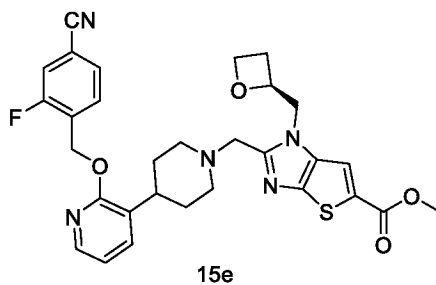
Стадия 3. 3-Фтор-4-(((3-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (15d)



[0431] Добавляли 15c (100 мг, 0,24 ммоль) в круглодонную колбу, затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл) и дихлорметан (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную жидкость непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением 15d (90 мг, выход 92%) в виде бесцветного масла. Его непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0432] LCMS, масса/заряд = 312,1 [M+1]⁺.

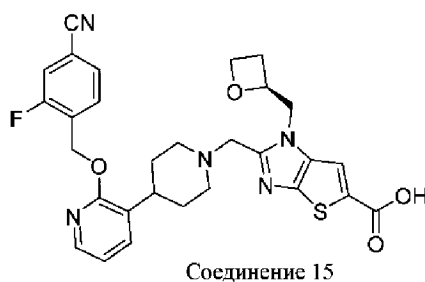
Стадия 4. Метил-(S)-2-((4-(2-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (15e)



[0433] При комнатной температуре растворяли 15d (25 мг, 0,08 ммоль) в растворе ацетонитриле (1 мл), затем добавляли карбонат калия (33,2 мг, 0,24 ммоль) и 2b (27,5 мг, 0,08 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную жидкость фильтровали с удалением неорганического основания и фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 15e (20 мг, выход 43%) в виде коричневого твердого вещества.

[0434] LCMS, масса/заряд = 576,2 [M+1]⁺.

Стадия 5. (S)-2-((4-(2-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 15)



[0435] При комнатной температуре растворяли 15e (20 мг, 0,03 ммоль) в растворе ацетонитрила (1 мл) и воды (0,2 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (20,9 мг, 0,15 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC с получением соединения 15 (6,0 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

[0436] Условия получения:

[0437] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографической); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0438] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

[0439] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин.

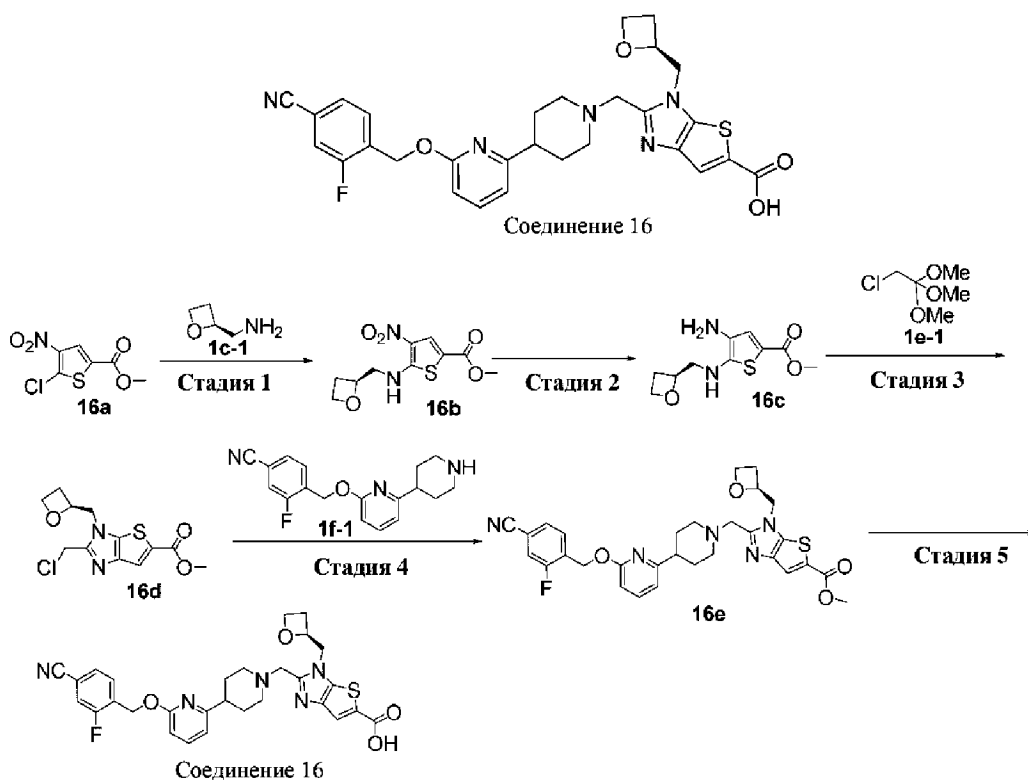
[0440] Соединение 15:

[0441] LCMS, масса/заряд = 562,2 [M+1]⁺.

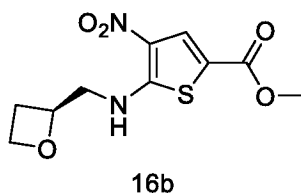
[0442] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (brs, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,06-4,98 (m, 1H), 4,77-4,63 (m, 3H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,36-3,23 (m, 2H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 2H).

Пример 16.

(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота



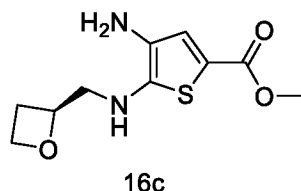
Стадия 1. Метил-(S)-4-нитро-5-((оксетан-2-илметил)амино)тиофен-2-карбоксилат (16b)



[0443] При комнатной температуре растворяли 16a (2 г, 9,0 ммоль) в растворе ацетонитрила (50 мл), затем добавляли карбонат калия (3,73 г, 27,0 ммоль) и 1с-1 (783 мг, 9,0 ммоль) и повышали температуру до 70°C в течение 18 ч. Реакционную жидкость фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16b (2 г, выход 83%).

[0444] LCMS, масса/заряд = 273,1 [M+1]⁺.

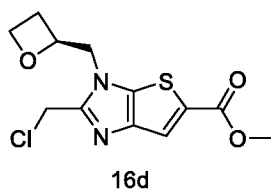
Стадия 2. Метил-(S)-4-амино-5-((оксетан-2-илметил)амино)тиофен-2-карбоксилат (16с)



[0445] Добавляли порошок цинка (1,2 г, 18,4 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл), содержащей 16b (1,0 г, 3,68 ммоль) и реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную жидкость фильтровали через целит и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16с (700 мг, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0446] LCMS, масса/заряд = 243,1 [M+1]⁺.

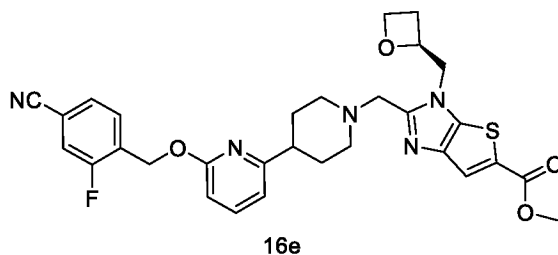
Стадия 3. Метил-(S)-2-(хлорметил)-3-(оксетан-2-илметил)-3Н-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (16d)



[0447] При комнатной температуре добавляли 16с (700 мг, 2,89 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и последовательно добавляли 1е-1 (668,2 мг, 4,34 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (24,9 мг, 0,14 ммоль) в реакционную жидкость, нагревали до 60°C в течение 5 часов. Ацетонитрил отгоняли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16d (45 мг, выход 5,2%) в виде желтого твердого вещества.

[0448] LCMS, масса/заряд = 301,1 [M+1]⁺.

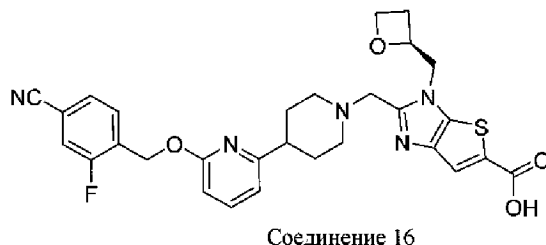
Стадия 4. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (16e)



[0449] При комнатной температуре растворяли 16d (45 мг, 0,15 ммоль) в растворе ацетонитрила (2 мл), затем добавляли карбонат калия (62,1 мг, 0,45 ммоль) и 1f-1 (46,5 мг, 0,15 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную жидкость фильтровали с удалением твердых веществ и фильтрат собирали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16e (50 мг, выход 58%) в виде желтого твердого вещества.

[0450] LCMS, масса/заряд = 576,2 [M+1]⁺.

Стадия 5. (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-(оксетан-2-илметил)-3H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 16)



[0451] При комнатной температуре 16e (40 мг, 0,07 ммоль) растворяли в растворе ацетонитрила (1 мл) и воды (0,2 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (48,7 мг, 0,35 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт подвергали препаративной HPLC с получением соединения 16 (20 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества.

[0452] Условия получения:

[0453] прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографии); модель препаративной колонки была SunFire@Prep C18 (19 мм × 250 мм).

[0454] Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца.

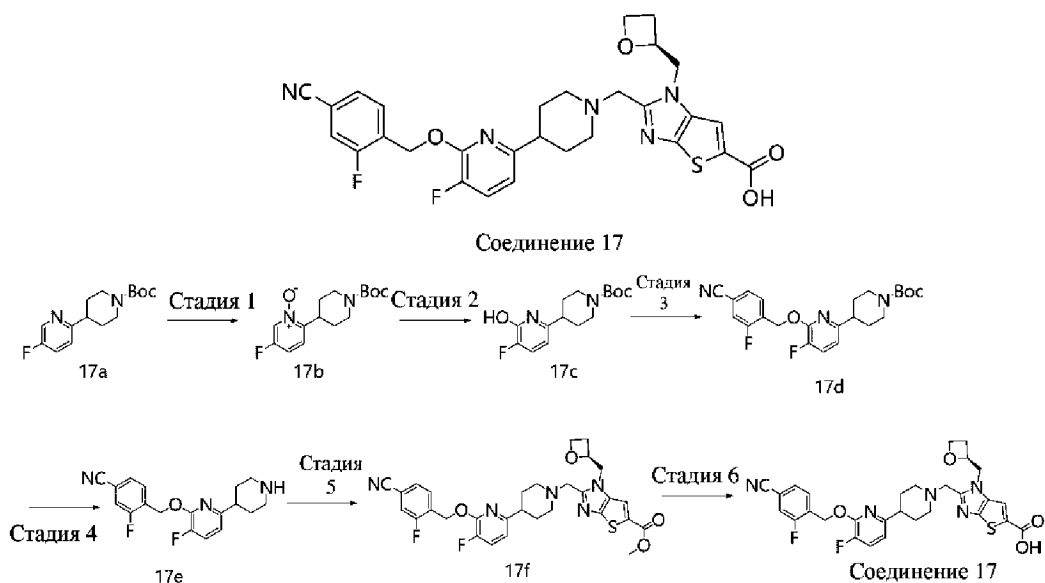
[0455] Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 1% TFA). Градиент элюирования: содержание ацетонитрила 20-65%, расход при элюировании: 12 мл/мин, время элюирования 18 мин

[0456] LCMS, масса/заряд = 562,3 [M+1]⁺.

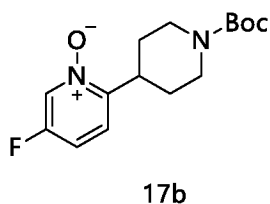
[0457] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (brs, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,14-5,06 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,66-4,60 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 2H), 4,40-4,33 (m, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 4H).

Пример 17.

(S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 17**)



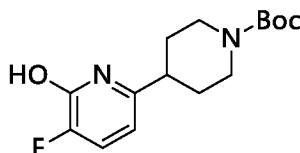
Стадия 1. 2-(1-(Трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-фторпиридин-1-оксид (**17b**)



[0458] При комнатной температуре добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (3,08 г, 17,82 ммоль) в раствор 17а (2,00 г, 7.13 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и затем

перемешивали и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 14 часов. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрации, жидкость промывали равным объемом воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта **17b**, представляющего интерес (1,20 г, выход: 56,8%).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(5-фтор-6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**17c**)

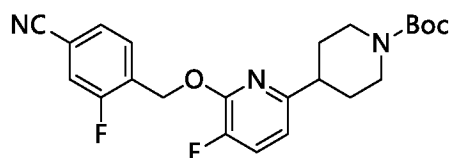


17c

[0459] В условиях бани с ледяной водой добавляли триэтиламин (0,82 г, 8,10 ммоль) в раствор **17b** (1,20 г, 4,05 ммоль) и трифторуксусного ангидрида (8,51 г, 40,5 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Через один час температуру повышали до комнатной температуры с протеканием реакции в течение 14 часов. Реакционную жидкость концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением **17c** (0,8 г, выход: 66,6%).

[0460] LCMS, масса/заряд=241,1[M-55]⁺.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**17d**)

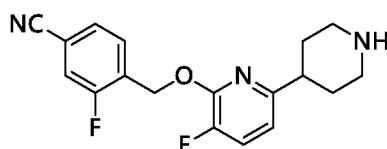


17d

[0461] При комнатной температуре добавляли три-*n*-бутилфосфин (513 мг, 2,54 ммоль), диизопропилазодикарбоксилат (513 мг, 2,54 ммоль) в раствор **17c** (0,5 г, 1,69 ммоль) и 3-фтор-4-(гидроксиметил)бензонитрила (383 мг, 2,54 ммоль) в толуоле (5 мл). Повышали температуру до 80°C с протеканием реакции в течение 14 часов. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением **17d** (0,2 г, выход: 27,6%).

[0462] LCMS, масса/заряд=374,1[M-55]⁺.

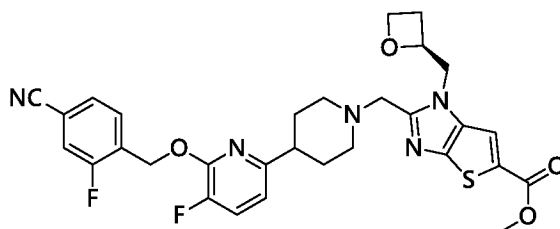
Стадия 4. 3-Фтор-4-(((3-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (**17e**)



17e

[0463] При комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) в раствор **17d** (0,2 г, 0,47 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и затем обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную жидкость концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии с получением **17e** (0,1 г, выход: 64,60%).

Стадия 5. Метил-(S)-2-((4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпирдин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (**17f**)

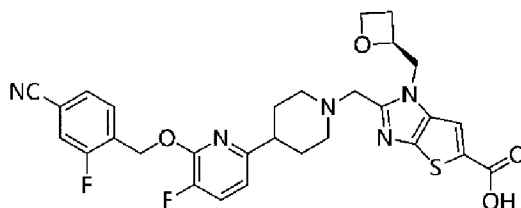


17f

[0464] При комнатной температуре добавляли карбонат калия (82,93 мг, 0,60 ммоль) в раствор **17e** (0,1 г, 0,30 ммоль) и **2b** (103,56 мг, 0,30 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и затем обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 4 часов. Твердое вещество удаляли путем фильтрации и жидкость концентрировали до сухого состояния с получением **17f**. Выход неочищенного продукта рассчитывали как 100% и непосредственно осуществляли следующую стадию.

[0465] LCMS, масса/заряд=594,2(M+1)⁺.

Стадия 6. (S)-2-((4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпирдин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 17)



Соединение 17

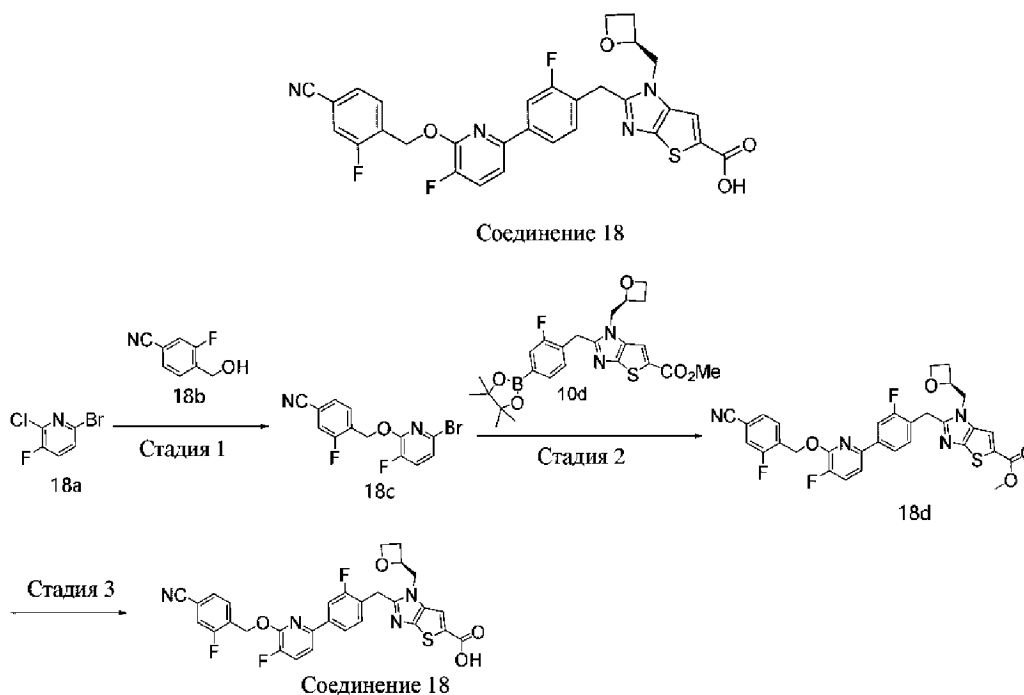
[0466] При комнатной температуре добавляли 1g (CAS: 5807-14-7) (139,2 мг, 1,00 ммоль) в смешанный раствор **17f** (0,15 г, 0,25 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (5 мл) и затем обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную жидкость концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографии), и модель препаративной колонки была Sunfire@PrepC18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 19 мм × 250 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,5% бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиентное элюирование ацетонитрилом от 5% до 50% (расход: 15 мл/мин; время элюирования 15 мин), получали **соединение 17** (0,05 г, выход: 34,51%).

[0467] LCMS, масса/заряд = 580,2[M+1]⁺.

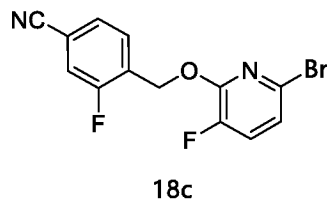
[0468] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,26-5,18 (m, 1H), 4,72-4,54 (m, 3H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 3,28-3,16 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,59-2,44 (m, 3H), 1,95-1,82 (m, 4H).

Пример 18.

(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 18**)

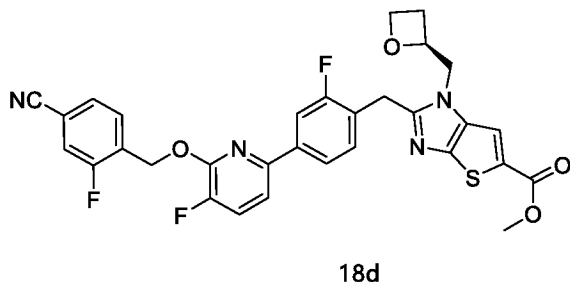


Стадия 1. 4-(((6-Бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)-3-фторбензонитрил (**18c**)



[0469] В условиях ледяной бани добавляли **18a** (278 мг, 1,32 ммоль) в раствор **18b** (200 мг, 1,32 ммоль) и трет-бутоксид калия (221,8 мг, 1,98 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрации, жидкость промывали один раз с помощью водного насыщенного раствора хлорида аммония (6 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта **18c**, представляющего интерес (250 мг, выход: 58,5%).

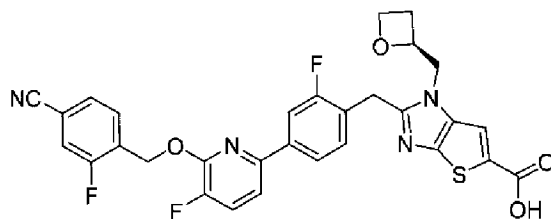
Стадия 2. Метил-(S)-2-(4-(6-(((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (**18d**)



[0470] Последовательно добавляли неочищенный продукты **10d** и **18c** (178 мг, 0,55 ммоль), безводный карбонат калия (115 мг, 0,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (32,5 мг, 0,04 ммоль) в реакционную колбу, растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (5 мл)/воде (1 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 90°C в течение 5 ч. и фильтровали с удалением твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта **18b** (140 мг, выход 42,1% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

[0471] LCMS, масса/заряд = 605,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-2-(4-(6-(((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 18**)



Соединение 18

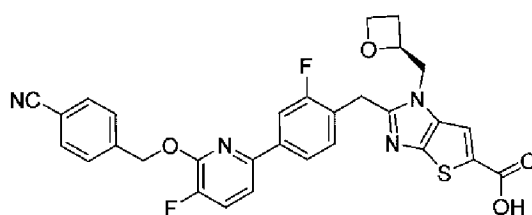
[0472] При комнатной температуре растворяли 18b (80 мг, 0,13 ммоль) в растворе ацетонитрила (3 мл) и воды (0,6 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (54,2 мг, 0,39 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем фильтрации и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 18 (7 мг, выход 9,1%) в виде белого твердого вещества.

[0473] LCMS, масса/заряд = 591,1 $[M+H]^+$.

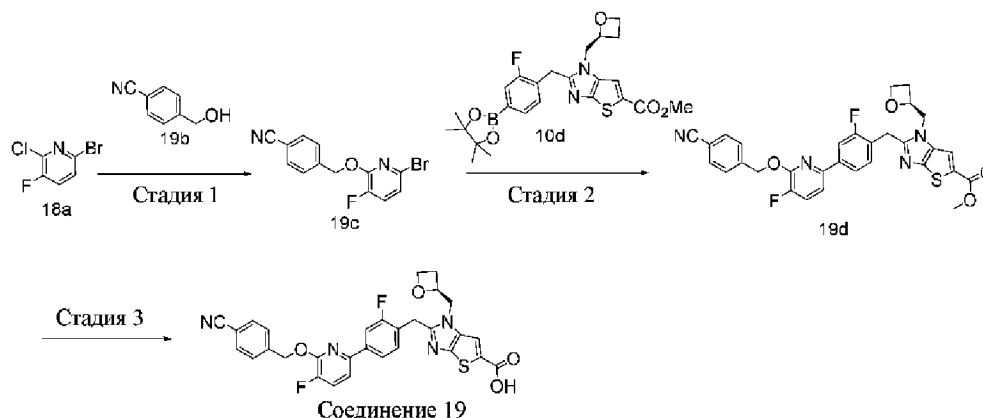
[0474] 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,96-7,91 (m, 1H), 7,86-7,72 (m, 6H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,29 (t, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,41-4,28 (m, 3H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H).

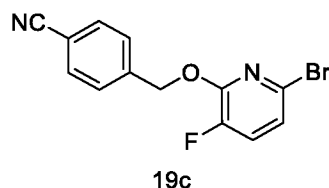
Пример 19.

(S)-2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 19**)

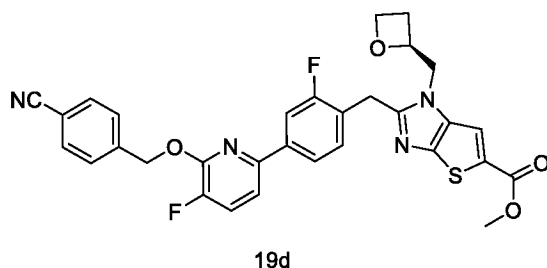


Соединение 19



Стадия 1. 4-(((6-Бром-3-фторпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (**19c**)

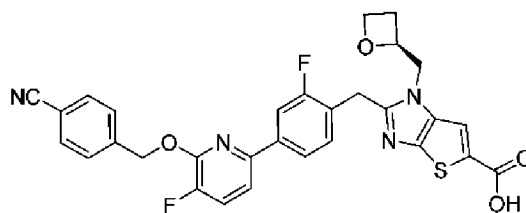
[0475] В условиях ледяной бани добавляли **18a** (300 мг, 1,43 ммоль) в раствор **19b** (285,7 мг, 1,43 ммоль) и трет-бутоксид калия (240 мг, 2,15 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и перемешивали и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрации, жидкость промывали равным объемом воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта **19c**, представляющего интерес (250 мг, выход: 57,1%).

Стадия 2. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (**19d**)

[0476] Последовательно добавляли неочищенные продукты **10d** и **19c** (168,3 мг, 0,55 ммоль), безводный карбонат калия (115 мг, 0,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (32,5 мг, 0,04 ммоль) в реакционную колбу, растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (5 мл)/воды (1 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 90°C в течение 5 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем с получением продукта **19d** (180 мг, выход 67% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

[0477] LCMS, масса/заряд = 587,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 19**)



Соединение 19

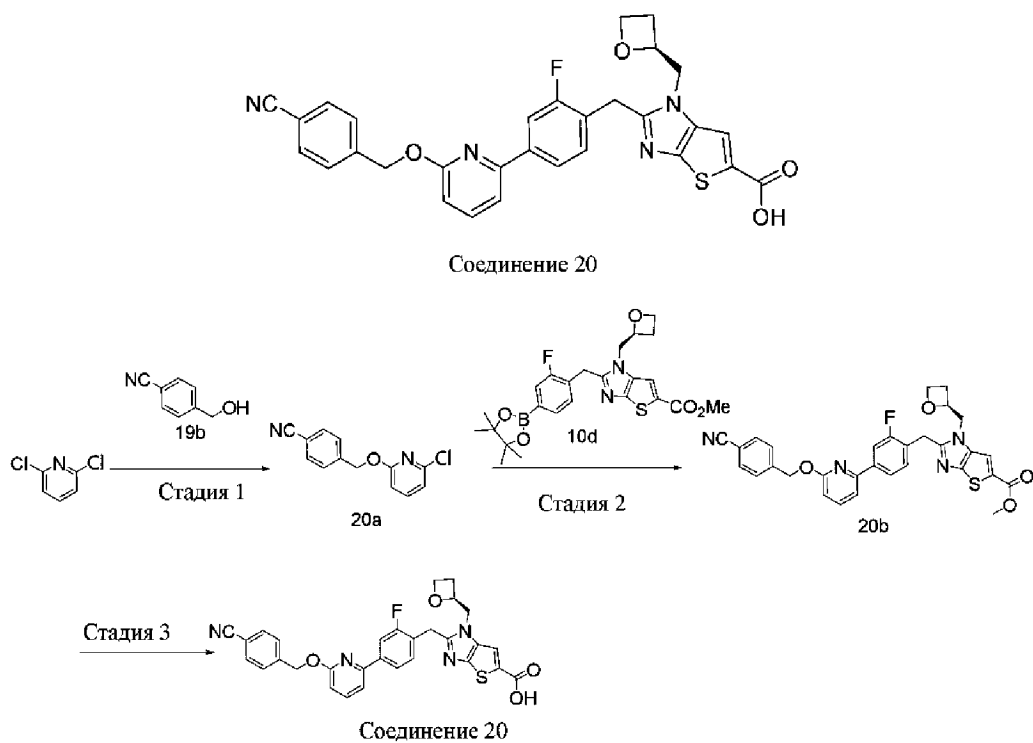
[0478] При комнатной температуре растворяли 19d (80 мг, 0,14 ммоль) в растворе ацетонитрила (3 мл) и воды (0,6 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (56,9 мг, 0,41 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем фильтрации и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 19 (40 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

[0479] LCMS, масса/заряд = 573,1 [M+H]⁺.

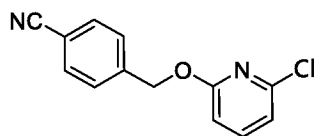
[0480] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,90-7,77 (m, 6H), 7,71 (d, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 5,67 (s, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,42-4,28 (m, 3H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 1H).

Пример 20.

(S)-2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 20**)



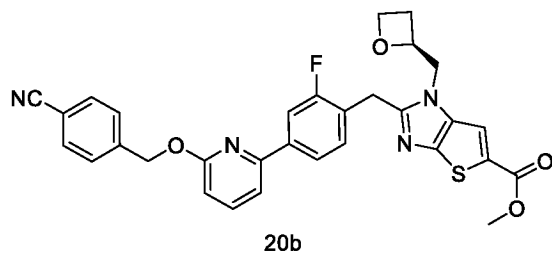
Стадия 1. 4-(((6-Хлорпиридин-2-ил)окси)метил)бензонитрил (**20a**)



20a

[0481] В условиях ледяной бани добавляли 2,6-дихлорпиридин (5 г, 33,8 ммоль) в раствор 19b (4,4 г, 33,8 ммоль) и трет-бутоксид калия (7,6 г, 67,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и перемешивали и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Нерастворимые вещества удаляли путем фильтрации, жидкость промывали равным объемом воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния, и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением продукта **20a**, представляющего интерес (4,7 г, выход: 57,0%).

Стадия 2. Метил-(S)-2-(4-(6-(((4-цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (**20b**)

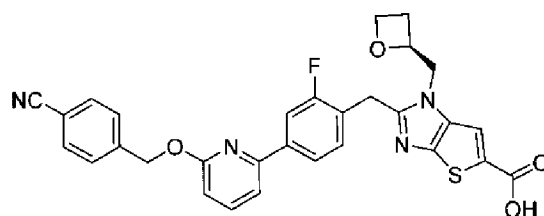


20b

[0482] Последовательно добавляли неочищенные продукты 10d и 20a (134,2 мг, 0,55 ммоль), безводный карбонат калия (115 мг, 0,80 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (32,5 мг, 0,04 ммоль) в реакционную колбу, растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (5 мл)/воды (1 мл), подвергали замене атмосферы азотом, перемешивали при 90°C в течение 5 ч. и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем с получением продукта 20b (160 мг, выход 61,5% за две стадии) в виде желтого твердого вещества.

[0483] LCMS, масса/заряд = 569,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2-фторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (**соединение 20**)



Соединение 20

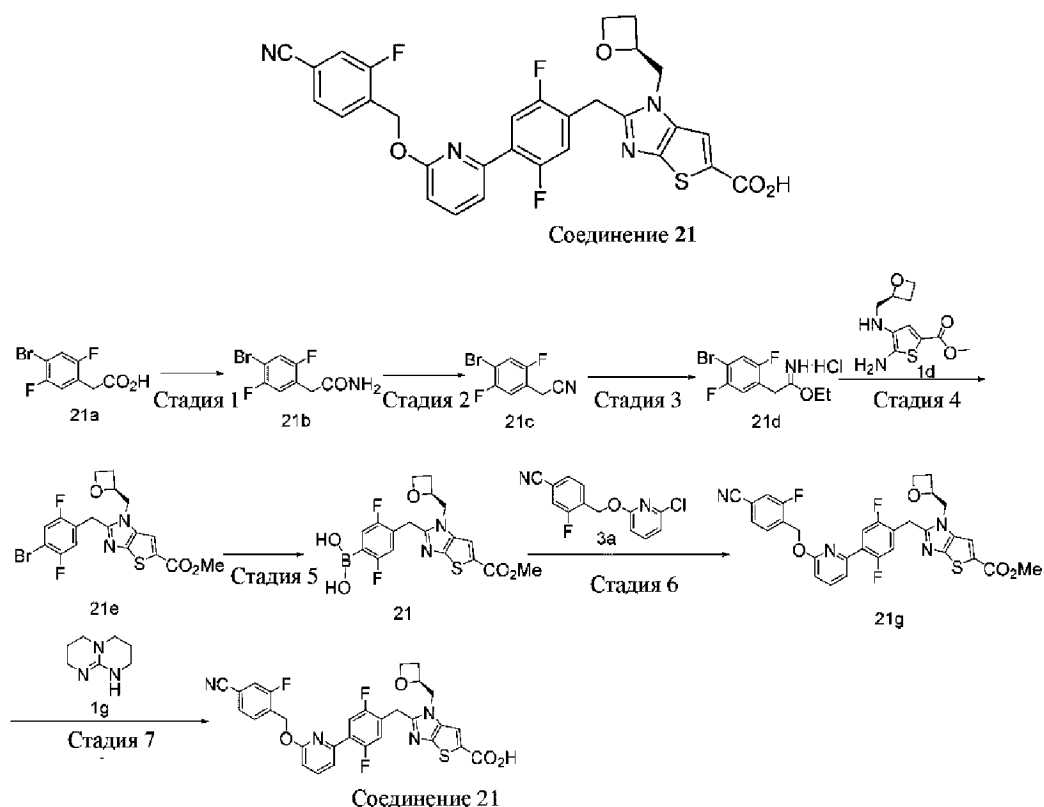
[0484] При комнатной температуре растворяли 19d (80 мг, 0,14 ммоль) в растворе ацетонитрила (3 мл) и воды (0,6 мл), затем добавляли 1 г (CAS: 5807-14-7) (56,9 мг, 0,41 ммоль) и обеспечивали продолжение реакции в течение 24 ч. Реакционную жидкость доводили с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты до pH=6 и затем экстрагировали с помощью смешанного растворителя из дихлорметан:метанол = 10:1 (20 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали путем фильтрации и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (прибор и препаративная колонка: применяли Waters 2767 (прибор для препаративной жидкостной хроматографии), и модель препаративной колонки была Sunfire@PrepC18, 5 мкм, внутренний диаметр × длина = 19 мм × 250 мм). Способ получения. Неочищенный продукт растворяли в DMF и фильтровали с помощью мембранного фильтра 0,45 мкм с получением жидкого образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (содержащая 0,5% бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: содержание ацетонитрила 5-50%, расход: 15 мл/мин; время элюирования 15 мин), получали **соединение 20** (20 мг, выход: 25,8%).

[0485] LCMS, масса/заряд=555,1 [M+1]⁺.

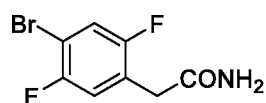
[0486] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,88-7,80 (m, 6H), 7,68 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,63-4,56(m, 1H), 4,52-4,44 (m, 2H), 4,42-4,29 (m, 3H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H).

Пример 21.

(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 21)



Стадия 1. 2-(4-Бром-2,5-дифторфенил)уксусная кислота (21b)

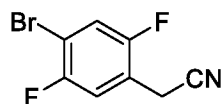


21b

[0487] Добавляли 21a (7,5 г, 29,88 ммоль) в тионилхлорид (20,0 мл) и перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Затем реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния и концентрированный остаток добавляли в дихлорметан (30 мл). Систему помещали при 0°C и добавляли аммиачную воду (15 мл), и при этом осаждалось большое количество белого твердого вещества, и фильтровали. Полученное твердое вещество дополнительно промывали с помощью воды (20 мл × 2) и твердое вещество высушивали с получением 21b (7,3 г, выход 97%).

[0488] LCMS, масса/заряд = 250,1 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 2. 2-(4-Бром-2,5-дифторфенил)ацетонитрил (21c)

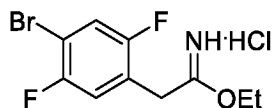


21c

[0489] Добавляли 21b (7,3 г, 29,20 ммоль) в оксихлорид фосфора (30,0 мл) и перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, систему выливали в ледяную воду (100 мл) и затем экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 21c (6,0 г, выход 88%).

[0490] LCMS, масса/заряд = 232,1 [M+1]⁺.

Стадия 3. Гидрохлорид этил-2-(4-бром-2,5-дифторфенил)ацетимидата (21d)

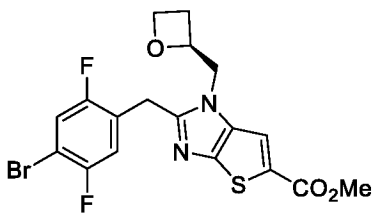


21d

[0491] Добавляли 21c (6,0 г, 25,86 ммоль) в безводный этанол (3,0 мл) и полностью перемешивали при 0°C. В то же время добавляли 33% раствор хлористоводородной кислоты-этанола (25 мл). Температуру постепенно повышали до комнатной температуры и реакционную жидкость перемешивали в течение 10 часов. Затем добавляли диэтиловый эфир (40 мл), фильтровали с получением твердого вещества, которое дополнительно промывали с помощью диэтилового эфира (100 мл × 2) и высушивали с получением 21d (5,8 г, выход 71%).

[0492] LCMS, масса/заряд = 278,1 [M-Cl]⁺.

Стадия 4. Метил-(S)-2-(4-бром-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (21e)



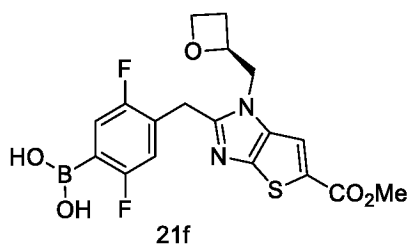
21e

[0493] Добавляли 21d (3,0 г, 9,58 ммоль) и 1d (2,5 г, 10,3 ммоль) в ледяную уксусную кислоту (50 мл) и перемешивали при 60°C в течение 10 часов. Реакционную систему

охлаждали до комнатной температуры, затем медленно добавляли в водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (200 мл) с гашением реакции и затем экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат подвергали ротационному высушиванию и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 21e (1,34 г, выход 30%).

[0494] LCMS, масса/заряд = 457,1 [M+1]⁺.

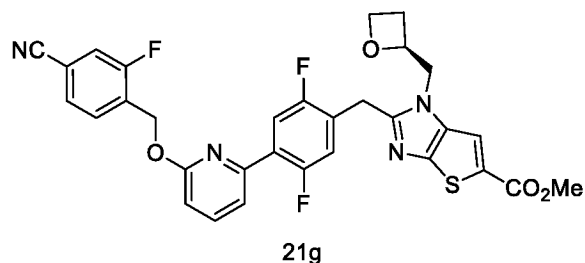
Стадия 5. (S)-(2,5-Дифтор-4-((5-(метоксикарбонил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-2-ил)метил)фенил)бороновая кислота (21f)



[0495] 21e (600 мг, 1,3 ммоль) и диборат пинакола (519 мг, 1,9 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (110 мг, 0,1 ммоль) и ацетат калия (400 мг, 4,0 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (10 мл) и реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного соединения 21f (438 мг, выход 80%).

[0496] LCMS, масса/заряд = 423,1[M+1]⁺.

Стадия 6. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (21g)

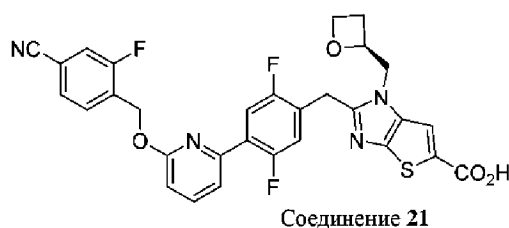


[0497] 21f (60 мг, 0,14 ммоль) и 3a (34 мг, 0,13 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (10 мг, 0,01 ммоль) и карбонат калия (36 мг, 0,26 ммоль) добавляли в смешанный раствор 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0,5 мл), и реакционную колбу подвергали замене атмосферы на

защитную атмосферу азота, и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (2 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 21g (46 мг, выход 54%).

[0498] LCMS, масса/заряд = 605,2 [M+1]⁺.

Стадия 7. (S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 21)



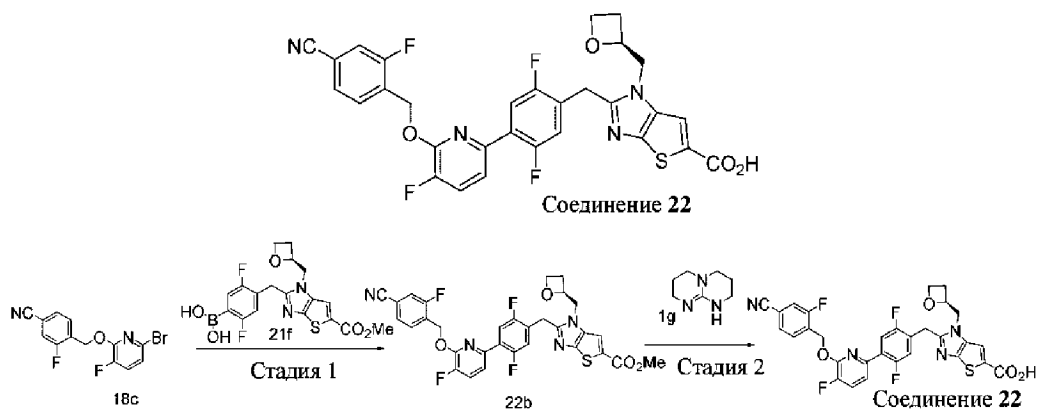
[0499] Добавляли 21g (46 мг, 0,076 ммоль) и 1 g (32 мг, 0,228 ммоль) в смешанный раствор ацетонитрила (3 мл) и воды (0,5 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную жидкость доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, непрерывно перемешивали, пока не осаждалось белое твердое вещество, и фильтровали и твердое вещество промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу концентрировали до сухого состояния, остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 21 (10 мг, выход 22%).

[0500] LCMS, масса/заряд = 591,0 [M+1]⁺.

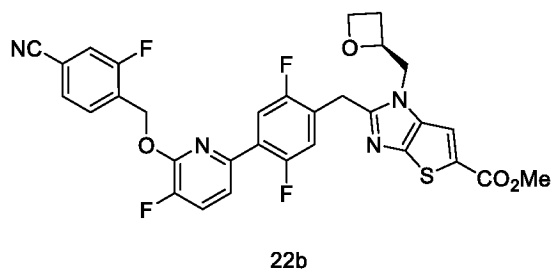
[0501] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (br, 1H), 7,93-7,83 (m, 3H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,43-4,29 (m, 3H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H).

Пример 22.

(S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 22)



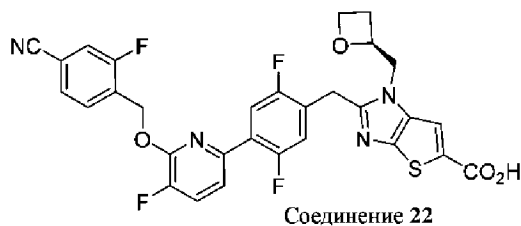
Стадия 1. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (22b)



[0502] 21f (143 мг, 0,34 ммоль) и 18с (110 мг, 0,34 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (40 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (140 мг, 1,01 ммоль) добавляли в смешанный раствор из 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл), и реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота, и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 22b (170 мг, выход 80%).

[0503] LCMS, масса/заряд = 623,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. (S)-2-(4-(6-((4-Циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 22)



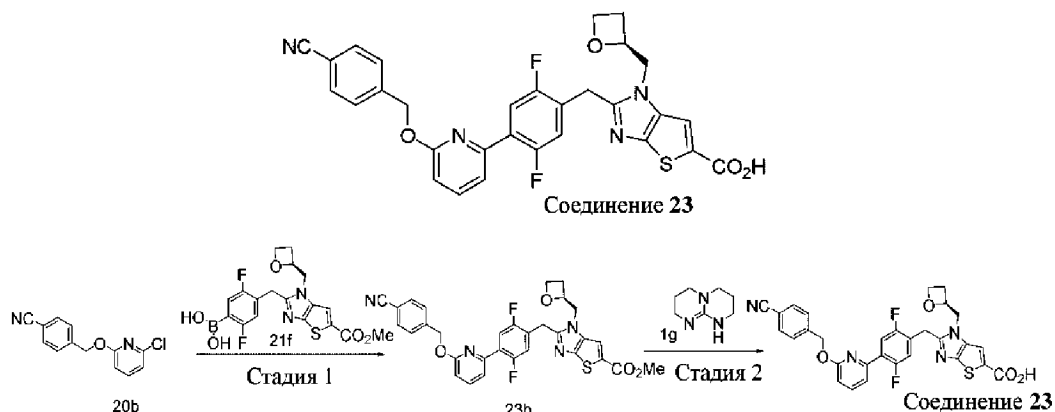
[0504] Добавляли 22b (50 мг, 0,08 ммоль) и 1 г (34 мг, 0,24 ммоль) в смешанный раствор ацетонитрила (5 мл) и воды (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную жидкость доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, непрерывно перемешивали, пока не осаждалось белое твердое вещество, и фильтровали и твердое вещество промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу концентрировали до сухого состояния, остаток разделяли посредством препаративной HPLC с получением соединения 22 (10 мг, выход 20%).

[0505] LCMS, масса/заряд = 609,1 [M+1]⁺.

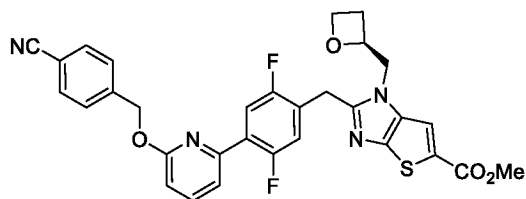
[0506] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,95-7,90 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,80-7,67 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,06-5,00 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,40-4,29 (m, 3H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,37-2,30 (m, 1H).

Пример 23.

(S)-2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 23)



Стадия 1. Метил-(S)-2-(4-(6-((4-циано-2-фторбензил)окси)-5-фторпиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (23b)

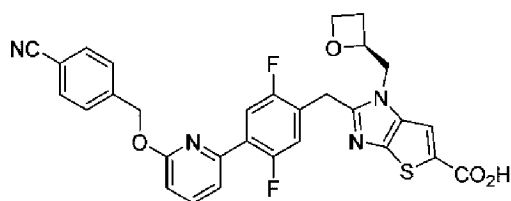


23b

[0507] 21f (200 мг, 0,49 ммоль) и 20b (120 мг, 0,49 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•DCM (40 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (140 мг, 1,01 ммоль) добавляли в смешанный раствор из 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл), и реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота, и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл × 3). Органическую фазу объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 23b (143 мг, выход 50%).

[0508] LCMS, масса/заряд = 587,0 [M+1]⁺.

Стадия 2. (S)-2-(4-(6-((4-Цианобензил)окси)пиридин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 23)



Соединение 23

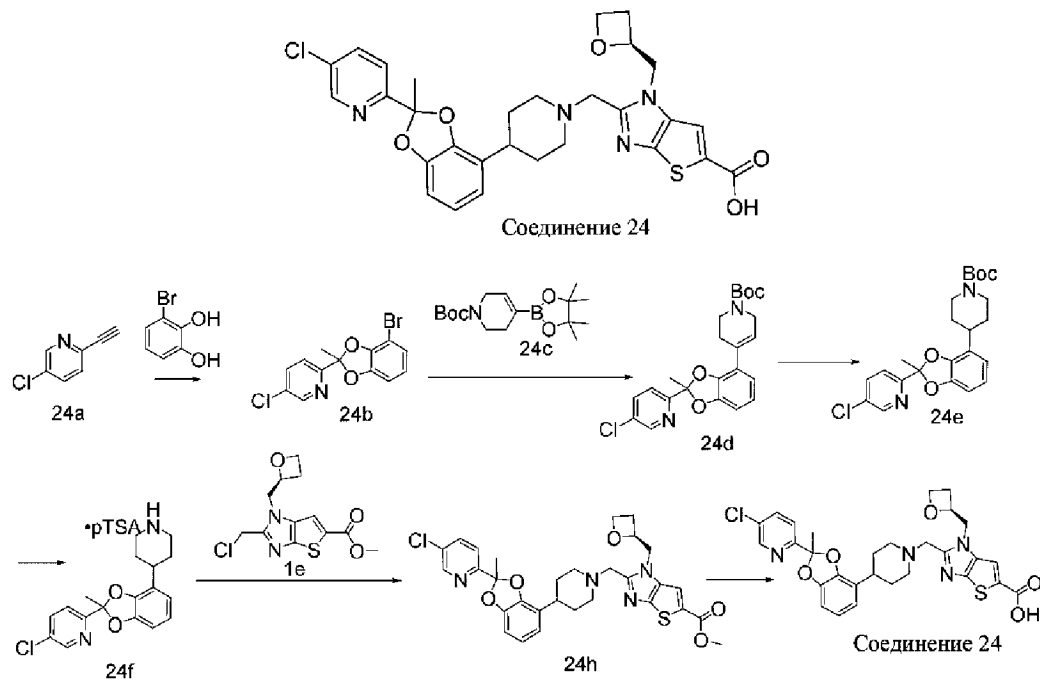
[0509] Добавляли 23b (50 мг, 0,08 ммоль) и 1 г (34 мг, 0,24 ммоль) в смешанный раствор ацетонитрила (5 мл) и воды (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную жидкость доводили до pH=6 с помощью 1 н. хлористоводородной кислоты, непрерывно перемешивали, пока не осаждалось белое твердое вещество, и фильтровали и твердое вещество промывали водой. Твердое вещество растворяли в дихлорметане, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Органическую фазу концентрировали до сухого состояния, остаток разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 23 (15 мг, выход 30%).

[0510] LCMS, масса/заряд = 573,1 [M+1]⁺.

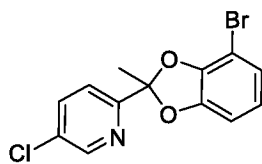
[0511] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,92-7,83 (m, 4H), 7,73-7,64 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,08-5,00 (m, 1H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,39-4,29 (m, 3H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,39-2,29 (m, 1H).

Пример 24:

2-((4-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((*S*)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-*d*]имидазол-5-карбоновая кислота



Стадия 1. 2-(4-Бром-2-метилбензо[*d*][1,3]диоксол-2-ил)-5-хлорпиридин (24b)

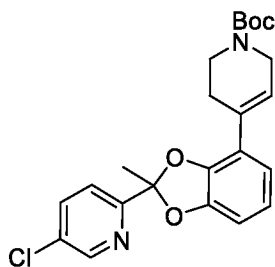


24b

[0512] Растворяли 15а (276 мг, 2,0 ммоль) и 3-бромкатехол (378 мг, 2,0 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и добавляли $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ (128 мг, 0,2 ммоль) в систему. Реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота и реакционную жидкость в реакционной колбе перемешивали при 110°C в течение 10 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1b в виде серой маслянистой жидкости (190 мг, выход 30%).

[0513] LCMS, масса/заряд = 326,0 $[\text{M}+1]^+$.

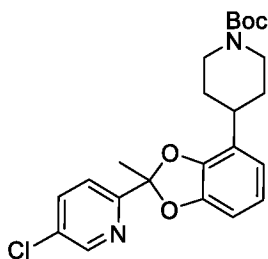
Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (24d)



[0514] 1b (190 мг, 0,58 ммоль), 1c (180 мг, 0,0,58 ммоль), карбонат цезия (945 мг, 2,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂•DCM (47 мг, 0,058 ммоль) растворяли в смешанном растворителе из 1,4-диоксана (15 мл) и воды (3 мл), подвергали замене атмосферы азотом и затем нагревали до 90°C в течение 3 часов. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл × 3). Органическую фазу объединяли и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл × 1) и полученную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1d (180 мг, выход 72%) в виде бесцветной маслянистой жидкости.

[0515] LCMS, масса/заряд = 373.1 [M-55]⁺.

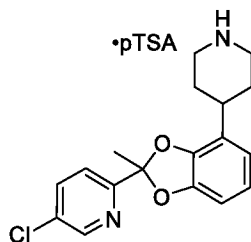
Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат (24e)



[0516] Растворяли 1d (170 мг, 0,4 ммоль) в смешанном растворителе из тетрагидрофурана (3 мл) и метанола (3 мл) и добавляли Ni Ренея (20 мг). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 10 ч. после замены атмосферы на защитную атмосферу водорода. Реакционную жидкость фильтровали, осадок на фильтре (20 мл × 3) промывали тетрагидрофураном, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 24e в виде бесцветной маслянистой жидкости (120 мг, выход 70%).

[0517] LCMS, масса/заряд = 431,1 [M+1]⁺.

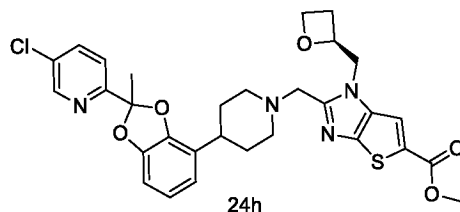
Стадия 4. п-Толуолсульфонат 5-хлор-2-(2-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензо[d][1,3]диоксол-2-ил)пиридина (24f)



[0518] Растворяли 24e (120 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (5 мл) и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (80 мг, 0,42 ммоль). Реакцию проводили при 50°C в течение 10 часов после замены атмосферы на защитную атмосферу водорода. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением п-толуолсульфонатной соли неочищенного продукта 24f, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0519] LCMS, масса/заряд = 331,2 [M+1]⁺.

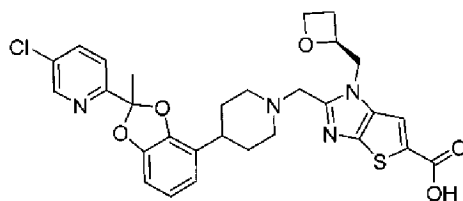
Стадия 5. Метил-2-((4-(2-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоксилат (24h)



[0520] Неочищенный продукт 24f, полученный на предыдущей стадии, растворяли в ацетонитриле (3 мл), затем добавляли карбонат калия (60 мг, 0,42 ммоль) и промежуточное соединение 1e (42 мг, 0,14 ммоль). Реакцию проводили при 60°C в течение 6 часов, после того как реакционную колбу подвергали замене атмосферы на защитную атмосферу азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением 24h (80 мг, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0521] LCMS, масса/заряд = 595,2 [M+1]⁺.

Стадия 6. 2-((4-(2-(5-Хлорпиридин-2-ил)-2-метилбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-тиено[2,3-d]имидазол-5-карбоновая кислота (соединение 24)



Соединение 24

[0522] Соединение 24h (80 мг, 0,134 ммоль) и гидроксид лития (56 мг, 1,34 ммоль) добавляли в смешанный растворитель из ацетонитрила (3 мл) и воды (0,6 мл) и перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Применяли 1 н. хлористоводородную кислоту с регулированием pH = 6, затем добавляли воду (15 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3), промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл × 1). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли из фильтрата при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол=15:1) с получением соединения 24, представляющего интерес (53 мг, выход 70%).

[0523] LCMS, масса/заряд = 581,2 [M+H]⁺.

[0524] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 6,72 (d, 2H), 5,24 – 5,15 (m, 1H), 4,71 – 4,60 (m, 2H), 4,60 – 4,51 (m, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 2,90 – 2,66 (m, 4H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,99 – 1,89 (m, 4H).

Примеры биологических исследований

[0525] 1. Жизнеспособность клеток HEK293/CRE-luc/GLP-1R

[0526] Клетка: HEK293/CRE-luc/GLP-1R

[0527] Среда для культивирования клеток: DMEM + 10% FBS + 400 мкг/мл G418 + 100 мкг/мл гигромицина В

[0528] Замороженный исходный раствор: 90% FBS, 10% (об./об.) DMSO

[0529] Буфер для обнаружения: DMEM + 1% FBS

[0530] Процедура эксперимента

[0531] Клетки культивировали в среде DMEM + 10% FBS + 400 мкг/мл G418 + 100 мкг/мл гигромицина В в инкубаторе с CO₂ при 37°C и пересевали один раз в 3-4 дня.

[0532] Высевание клеток: С помощью трипсинизации довели плотность клеток до 1,67×10⁵ клеток/мл; 60 мкл клеток на лунку (10000 клеток/лунка) инокулировали в 384-луночный планшет, содержащий соединения; устанавливали лунку NC (отрицательный контроль) и фоновую лунку (без клеток). Инкубацию проводили в течение приблизительно 18 ± 2 ч. в инкубаторе.

[0533] Соединения разбавляли серийно буфером для обнаружения, и концентрация для обнаружения составляла 0,01 нМ - 1000 нМ.

[0534] Извлекали планшет для культивирования клеток и весь супернатант аспирировали от клеток. Клетки осторожно промывали 2 раза с помощью 1X PBS.

[0535] Разбавленное соединение добавляли в 384-луночный планшет (10 мкл/лунка) и устанавливали лунки с трехкратной повторностью для каждой концентрации. Добавляли 10 мкл буфера для обнаружения в лунку NC, запечатывали и инкубировали при 37°C в течение 6 часов.

[0536] Планшет извлекали, клеткам обеспечивали уравнивание до комнатной температуры (по меньшей мере 15 мин) и затем весь супернатант аспирировали от клеток.

[0537] Добавляли реагент Steady-Glo® в лунку с образцом при 10 мкл/лунка и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин с лизированием клеток.

[0538] Результаты исследования считывали с применением ридера BMG для микропланшетов.

[0539] Обработка данных

[0540] Рассчитывали среднее фоновое значение.

[0541] Рассчитывали коэффициент индуцирования (кратность индуцирования, FI) = (значение лунок индуцирования - фоновое значение) / (значение лунок отрицательного контроля - фоновое значение).

[0542] Значение EC₅₀ образца рассчитывали с применением программного обеспечения Graphpad Prism 8.0 с применением анализа четырехпараметрической аппроксимации.

[0543] Статистический анализ

[0544] Среднее значение и стандартную ошибку (среднее ± SEM) рассчитывали в случае всех результатов и применяли программное обеспечение Graphpad Prism для статистического анализа. Конкретные данные представлены в форме графиков. Значение P<0,05 считали как статистически значимое.

[0545] Результаты биологических исследований.

Соединения	EC ₅₀ (нМ)
Трифторацетатная соль соединения 1	A
Трифторацетатная соль соединения 2	A
Трифторацетатная соль соединения 3	A
Соединение 4	A
Соединение 5	A

Соединение 5-2	A
Соединение 6	A
Соединение 7	A
Соединение 8	A
Соединение 9	A
Соединение 10	A
Соединение 11	A
Соединение 12	A
Соединение 13	A
Соединение 15	A
Соединение 16	A
Соединение 17	A
Соединение 18	A
Соединение 20	A
Соединение 21	A
Соединение 22	A
Соединение 23	A
Соединение 24	A

[0546] $A < 10 \text{ нМ}, 10 \text{ нМ} \leq B < 50 \text{ нМ}, 50 \text{ нМ} \leq C < 100 \text{ нМ}$

[0547] Вывод. Соединение по настоящему изобретению характеризуется хорошим агонистическим эффектом в отношении рецептора GLP-1 и характеризуется значением EC_{50} , составляющим менее 100 нМ, например, значения EC_{50} трифторацетатной соли соединения 1, трифторацетатной соли соединения 2, трифторацетатной соли соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 5-2, соединения 6, соединения 7, соединения 8, соединения 9, соединения 10, соединения 11, соединения 12, соединения 13, соединения 15, соединения 16, соединения 17, соединения 18, соединения 20, соединения 21, соединения 22, соединения 23 и соединения 24 составляют менее 10 нМ.

[0548] 2. Параметры влияния соединений на калиевые каналы hERG

[0549] Экспериментальная платформа: электрофизиологическая ручная система фиксации потенциала

[0550] Клеточная линия: Клетки яичника китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующие калиевые ионные каналы hERG

[0551] Способ проведения эксперимента. Для клеток CHO (яичника китайского хомячка), стабильно экспрессирующих калиевые каналы hERG, применяли полную

методику фиксации потенциала в отношении зарегистрированного тока в калиевых каналах hERG при комнатной температуре в данном эксперименте. Стекланный микроэлектрод получали из заготовки для стекланных электродов (BF150-86-10, Sutter) с помощью пуллера. Сопротивление на острие после заполнения жидкостью электрода составляет приблизительно 2-5 МΩ. Стекланный микроэлектрод может быть присоединен к усилителю фиксации потенциала путем вставки стекланный микроэлектрод в индуктивный пробник. Напряжение смещения и регистрирование данных контролируют и регистрируют с помощью программного обеспечения pClamp 10 посредством компьютера. Частота получения проб составляет 10 кГц и частотная фильтрация составляет 2 кГц. После того, как получали данные для целых клеток, клетки фиксировали при -80 мВ, и ступенчатое напряжение, которое индуцировало ток калия в hERG (I_{hERG}) деполяризовали от -80 мВ до +20 мВ в течение 2 с, затем реполяризовали до -50 мВ и возвращали к -80 мВ через 1 с. Данную стимуляцию напряжением осуществляли каждые 10 с и процесс введения начинали после того, как было подтверждено, что ток калия в hERG является стабильным (по меньшей мере 1 минуту). Соединение вводили в течение по меньшей мере 1 минуты для каждой исследуемой и по меньшей мере 2 клетки ($n \geq 2$) тестировали в случае каждой концентрации.

[0552] Обработка данных

[0553] Обработку аналитических данных проводили с применением программного обеспечения pClamp 10, GraphPad Prism 5 и Excel. Степень ингибирования калиевого тока hERG (максимальное значение следового тока hERG индуцировалось при -50 мВ) при разных концентрациях соединения рассчитывали с помощью следующей формулы: Ингибирование, % = $[1 - (I/I_0)] \times 100\%$.

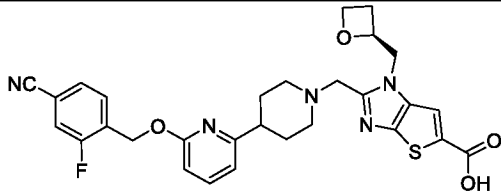
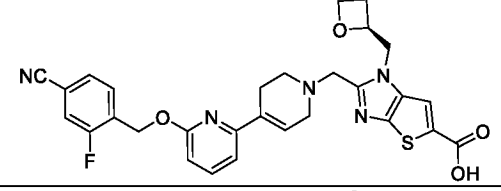
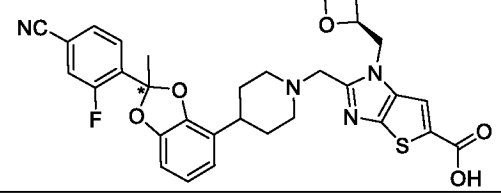

[0554] В формуле ингибирование % представляет собой процентную долю ингибирования калиевого тока hERG с применением соединения, и I и I_0 представляют собой амплитуду калиевого тока hERG после и до введения доз соответственно.

[0555] Соединение IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5 путем аппроксимации в соответствии со следующим уравнением:

$$\mathbf{[0556]} \quad Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) \times \text{HillSlope}))}$$

[0557] В уравнении X представляет собой Log-значение исследуемую концентрацию исследуемого образца, Y представляет собой долю ингибирования в процентах при соответствующей концентрации, и Bottom и Top представляют собой минимальную и максимальную процентную долю ингибирования соответственно.

[0558] Результаты биологических исследований.

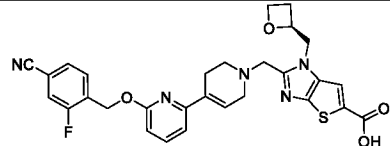
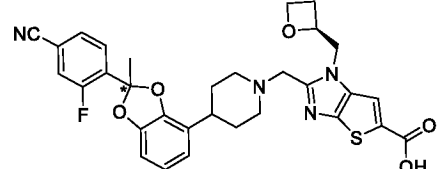
Соединения	Структура	IC ₅₀ (мкМ)
Соединение 1		33,6
Соединение 2		52,2
Соединение 5-2		>40
Соединение 6		>40

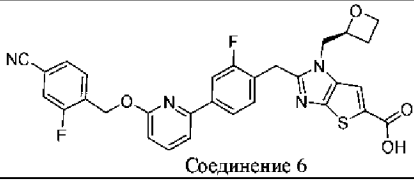
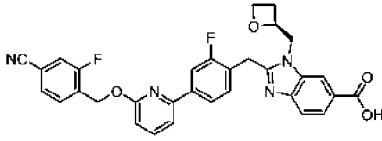
[0559] Вывод. Соединения по настоящему изобретению характеризуются меньшим ингибирующим эффектом в отношении hERG.

[0560] 3. Исследование стабильности в микросомах печени мыши

[0561] При 37°C 1 мкМ исследуемого соединения инкубировали с микросомами печени мыши (0,5 мг/мл), дополненными системой регенерации NADPH в течение 5, 10, 20, 30 и 60 минут, и затем способ LC-MS/MS применяли для определения концентрации исследуемого соединения в полученном образце. Время полужизни ($T_{1/2}$) и естественную скорость клиренса ($CL_{int(mic)}$) соединения в растворе микросом печени мыши получали посредством расчета в соответствующие моменты времени и оставшейся процентной доли соединения.

[0562] Результаты биологических исследований

Соединения	Структура	$T_{1/2}$ (мин)	$CL_{int(mic)}$ (мкл/мин/мг)
Соединение 2		1419	0,977
Соединение 5-2		5588	0,252

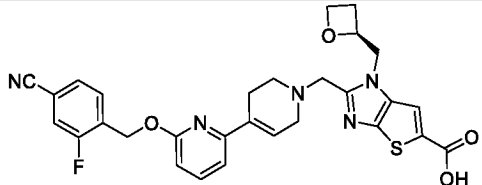
Соединение 6	 Соединение 6	296	4,69
Соединение DZ-6 (См. WO 2020207474 касательно соединения 84)		130	10,6

[0563] Вывод. Соединение по настоящему изобретению характеризуется стабильностью в микросомах печени мыши. Например, по сравнению с контрольным соединением скорость клиренса соединения 6 в микросомах печени мыши в значительной степени уменьшалась, и время полужизни в значительной степени увеличивалось. Соотношение $T_{1/2}$ соединения 6 к соединению DZ-6 составляло более 2.

[0564] 4. Исследование стабильности в микросомах печени обезьяны

[0565] При 37°C 1 мкМ исследуемого соединения инкубировали с микросомами печени обезьяны (0,5 мг/мл), дополненными системой регенерации NADPH в течение 5, 15, 30, 45 и 60 минут, и затем способ LC-MS/MS применяли для определения концентрации исследуемого соединения в полученном образце. Время полужизни ($T_{1/2}$) и естественную скорость клиренса ($CL_{int(mic)}$) соединения в растворе микросом печени обезьяны получали посредством расчета в соответствующие моменты времени и оставшейся процентной доли соединения.

[0566] Результаты биологических исследований

Соединения	Структура	$T_{1/2}$ (мин)	$CL_{int(mic)}$ (мкл/мин/мг)
Соединение 2		842	1,60

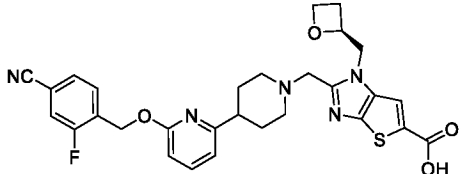
[0567] Вывод. Соединение по настоящему изобретению характеризуется стабильностью в микросомах печени обезьяны.

[0568] 6. Исследование стабильности в микросомах печени собаки

[0569] При 37°C 1 мкМ исследуемого соединения инкубировали с микросомами печени собаки (0,5 мг/мл), дополненными системой регенерации NADPH в течение 5, 15, 30, 45 и 60 минут, и затем способ LC-MS/MS применяли для определения концентрации

исследуемого соединения в полученном образце. Время полужизни ($T_{1/2}$) и естественную скорость клиренса ($CL_{int(mic)}$) соединения в растворе микросом печени собаки получали посредством расчета в соответствующие моменты времени и оставшейся процентной доли соединения.

[0570] Результаты биологических исследований

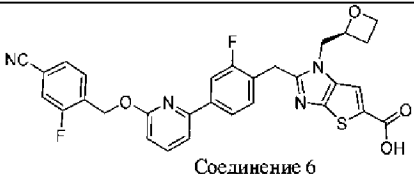
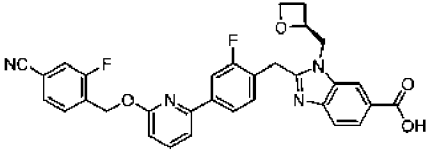
Соединения	Структура	$T_{1/2}$ (мин)	$CL_{int(mic)}$ (мкл/мин/мг)
Соединение 1		6116	0,23

[0571] Вывод. Соединение по настоящему изобретению характеризуется стабильностью в микросомах печени собаки.

[0572] 7. Исследование стабильности в микросомах печени человека

[0573] При 37°C 1 мкМ исследуемого соединения инкубировали с микросомами печени человека (0,5 мг/мл), дополненными системой регенерации NADPH в течение 5, 10, 20, 30 и 60 минут, и затем способ LC-MS/MS применяли для определения концентрации исследуемого соединения в полученном образце. Время полужизни ($T_{1/2}$) и естественную скорость клиренса ($CL_{int(mic)}$) соединения в растворе микросом печени человека получали посредством расчета в соответствующие моменты времени и оставшейся процентной доли соединения.

[0574] Результаты биологических исследований

Соединения	Структура	$T_{1/2}$ (мин)	$CL_{int(mic)}$ (мкл/мин/мг)
Соединение 6	 Соединение 6	554	2,50
Соединение DZ-6 (См. WO 2020207474 касательно соединения 84)		173	8,01

[0575] Вывод. Соединение по настоящему изобретению характеризуется стабильностью в микросомах печени собаки. Например, по сравнению с контрольным соединением скорость клиренса соединения 6 в микросомах печени обезьяны в значительной степени уменьшалась, и время полужизни в значительной степени увеличивалось. Соотношение $T_{1/2}$ соединения 6 к соединению DZ-6 составляло более 3.

[0576] 8. Активность соединений в отношении PDE10A1

[0577] В данном эксперименте влияние соединений в отношении ингибирования активности PDE10A1 определяли путем способа флуоресцентной поляризации. Набор PDE10A1 применяли для обнаружения (Biomol, BPS-60385). В соответствии с инструкциями из набора разбавление FAM-Cyclic-3',5'-AMP (200 нМ) добавляли в лунки, отличные от лунок холостого контроля (холостой раствор) при 12,5 мкл/лунка; тестовый буфер PDE добавляли лунку холостого контроля (холостой раствор) при 22,5 мкл/лунка; тестовый буфер PDE добавляли в контрольную лунку субстрата при 10 мкл/лунка; рабочий раствор соединения добавляли в соответствующую лунку тестового планшета при 2,5 мкл/лунка; тестовый буфер PDE (10% DMSO) добавляли в лунку положительного контроля (положительный контроль), контрольную лунку субстрата и лунку холостого контроля (холостой раствор) при 2,5 мкл/лунка соответственно; фермент PDE10A1 разбавляли до 1 пг/мкл с помощью тестового буфера PDE и раствор фермента добавляли в лунку контроля субстрата и лунку положительного контроля (положительный контроль) при 10 мкл/лунка; конечная концентрация исследуемого соединения составляла 300 мкМ-15,24 нМ, и конечная концентрация положительного эталонного соединения TAK063 составляла 100 нМ-0,00508 нМ; инкубирование проводили при комнатной температуре в течение 1 часа; связывающее средство разбавляли в соотношении 1: 100 с разбавителем связывающего средства (сAMP) для последующего применения; после инкубирования разбавление связывающего средства добавляли в тестовый планшет при 50 мкл/лунка и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут при медленном встряхивании; после инкубирования применяли Envision для FP-обнаружения (возбуждение 480 нм, испускание 535 нм); данные нормализовали относительно % ингибирования и значения IC_{50} рассчитывали с применением 4-параметрического логистического уравнения Graphpad.

[0578] Вывод. Соединения по настоящему изобретению характеризуются небольшим ингибирующим эффектом в отношении PDE10A1, например, в случае ингибирующего эффекта соединения 2 в отношении PDE10A1 IC_{50} (мкМ) > 500.

[0579] 8. Фармакокинетическое исследование

Оценка фармакокинетики у мышей

[0580] Самцов мышей C57 (приобретенных у Hunan SJA Laboratory Animal Co., Ltd, номер лицензии: SCXK (Xiang) 2019-0004), 20-25 Г, подвергали голоданию в течение ночи. В день эксперимента 18 самцов мышей C57 делили на 2 группы по 9 мышей в каждой группе. Исследуемое соединение вводили внутривенно и внутрижелудочно при дозах, составляющих 5 мг/кг и 20 мг/кг соответственно. Перед введением и через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч после введения собирали 0,1 мл крови из глазничного венозного сплетения, помещали в центрифужную пробирку EDTAK2 и центрифугировали при 6000 об/мин при 4°C в течение 5 мин и затем собирали плазму крови. Образец плазмы крови добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт (дексаметазон, 500 нг/мл), встряхивали и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин и супернатант отбирали для анализа LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры рассчитывали с применением некомпартментной модели в программном обеспечении WinNonlin, версия 8.0 (Маунтин-Вью, Калифорния) для фармакокинетики.

[0581] Вывод. Соединения по настоящему изобретению обладают хорошими показателями при пероральном применении, например, биологическая доступность соединения 6 у мышей C57 составляет >25%.

Оценка фармакокинетики у яванских макаков

[0582] Самцов яванских макаков (выращенных в Suzhou LEOLAB Bio Tech. Co.,Ltd.) с весом 3-5 кг подвергали голоданию в течение ночи (14-18 ч), 3-5 кг подвергали голоданию в течение ночи. В день эксперимента 6 самцов яванских макаков делили на 2 группы по 3 мыши в каждой группе. Исследуемое соединение вводили внутривенно и внутрижелудочно при дозах, составляющих 2 мг/кг и 10 мг/кг соответственно. Перед введением и через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 24 ч после введения собирали 1 мл крови из вены конечности, помещали в центрифужную пробирку EDTAK2 и центрифугировали при 6000 об/мин при 4°C в течение 5 мин и затем собирали плазму крови. Образец плазмы крови добавляли раствор ацетонитрила, содержащий внутренний стандарт (дексаметазон, 500 нг/мл), встряхивали и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин и супернатант отбирали для анализа LC-MS/MS. Фармакокинетические параметры рассчитывали с применением некомпартментной модели в программном обеспечении WinNonlin, версия 8.0 (Маунтин-Вью, Калифорния) для фармакокинетики. Вывод. Соединения по настоящему изобретению характеризуются хорошими метаболическими свойствами. Например, соединение 6 обладает низкой скоростью клиренса и длительным временем полужизни у обезьян, что имеет

преимущества в более длительном периоде действия лекарственного средства и более низкой частоте введения.

[0583] 9. Исследование ингибирования изофермента цитохрома P450

[0584] Цель эксперимента: определяли ингибирующий эффект исследуемого соединения в отношении активности изофермента цитохрома P450 микросом печени человека (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4).

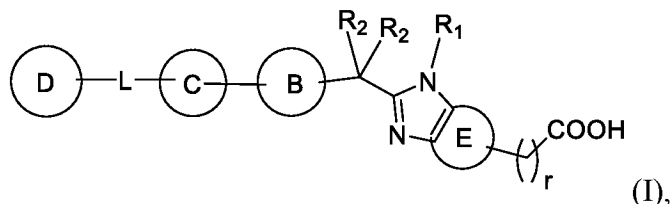
[0585] Ход эксперимента: исследуемое соединение при инкубационной концентрации, составляющей 0, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 и 100 мкМ, предварительно инкубировали с растворами микросом печени человека, содержащими 5 смешанных субстратов ферментов (концентрация микросом печени: 0,1 мг/мл) в водяной бане при 37°C в течение 10 мин соответственно и затем добавляли коферментный фактор (NADPH) для начала реакции. После инкубации в водяной бане при 37°C в течение 10 мин реакцию завершали путем добавления ледяного раствора ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, встряхивали в течение 1 мин, центрифугировали при 4°C и 10000 об/мин в течение 10 мин, и отбирали супернатант для анализа LC/MS/MS. Определяли количество метаболитов, продуцированных каждым субстратом ферментов CYP.

[0586] Активность каждого изофермента CYP отражали с помощью скорости продуцирования каждого метаболита. Активность каждого изофермента в инкубационной системе контроля растворителя без исследуемого вещества устанавливали как 100%, и соотношение скорости продуцирования метаболитов в случае разных концентраций исследуемого вещества к скорости продуцирования метаболитов в случае контрольного образца растворителя брали как процентную долю остаточной активности каждого изофермента. С процентной долей остаточной активности в качестве ординаты и концентрации ингибитора в качестве абсциссы применяли Graphpad prism 5.0 для построения данных и расчета значения IC₅₀ исследуемого вещества для каждого изофермента CYP.

[0587] Вывод. Соединения по настоящему изобретению характеризуются слабой ингибирующей активностью в отношении изоферментов цитохрома P450, например, в случае ингибирующей активности соединения 6 в отношении CYP2C19, CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4-M IC₅₀ > 50 мкМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл, где соединение выбрано из соединения, представленного общей формулой (I), где



кольцо В выбрано из 4-12-членного гетероциклического кольца, C_{5-12} карбоциклического кольца, C_{6-10} ароматического кольца или 5-12-членного гетероароматического кольца; при этом карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 R_B ; гетероцикл или гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

кольцо С выбрано из C_{6-10} карбоциклического кольца, 5-10-членного гетероциклического кольца, C_{6-10} ароматического кольца или 5-10-членного гетероароматического кольца; при этом карбоциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо, ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 R_C ; гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо содержат от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

L выбран из связи, O, S, $-NR_L-$, $-C(R_L)_2-$, $-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$, $-Y-C(R_L)_2-$, $-C(R_L)_2-Y-$, $-Y-C(R_L)_2-C(R_L)_2-$, $-C(R_L)_2-C(R_L)_2-Y-$ или $-C(R_L)_2-Y-C(R_L)_2-$;

Y выбран из O, S или $-NR_L-$;

кольцо D выбрано из 6-10-членного ароматического кольца или 5-12-членного гетероароматического кольца; при этом ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-5 R_D ; гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

кольцо E выбрано из 5-членного гетероциклического кольца, и гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещено 0 или 1 заместителем, выбранным из H, галогена, CN, OH, NH_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси или C_{3-6} циклоалкила; гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

R_1 выбран из H, галогена, OH, $-SH$, CF_3 , CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-C_{1-3}$ алкилен-Z- C_{0-3} алкилен- R_{1a} , C_{0-4} алкилен- R_{1a} ; при этом алкил, алкокси и алкилен необязательно

дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁₋₆-алкила, галогензамещенного C₁₋₆-алкила, гидроксизамещенного C₁₋₆-алкила, цианозамещенного C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₆-циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила; при этом гетероциклоалкил или гетероарил содержат от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

Z выбран из связи, N(R_{1b}), O или S;

R_{1a} выбран из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₃₋₈-циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 6-10-членного арила или 5-12-членного гетероарила; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси или -N(R_{1b})₂; при этом алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, -N(R_{1b})₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси или C₃₋₆-циклоалкила; гетероциклоалкил или гетероарил содержат от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

каждый R_{1b} независимо выбран из H или C₁₋₆-алкила; при этом алкил необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси или C₃₋₆-циклоалкила;

R₂ выбран из H, галогена или C₁₋₆-алкила;

каждый R_L независимо выбран из H, галогена, -SH, CN, OH, CF₃, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси или C₃₋₆-циклоалкила; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или C₁₋₆-алкокси;

каждый R_B, R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, CF₃, OH, -SH, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или C₁₋₆-алкокси; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или C₁₋₆-алкокси;

в качестве альтернативы каждый из двух R_B, двух R_C, двух R_D, R_C и R_L, R_D и R_L или R_B и R₂ независимо образует C₃₋₁₀-карбоциклическое кольцо или 3-10-членное гетероциклическое кольцо вместе с атомами, присоединенными к ним; при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или C₁₋₆-алкокси; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₆-алкила, C₃₋₆-циклоалкила или C₁₋₆-алкокси; гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

и г выбран из 0 или 1.

2. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где

R_1 выбран из H, галогена, OH, -SH, CF_3 , CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C_{1-2}$ алкилен-Z- C_{0-2} алкилен- R_{1a} или $-C_{0-4}$ алкилен- R_{1a} ; при этом алкил, алкокси или алкилен необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, $-N(R_{1b})_2$, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксизамещенного C_{1-4} алкила, цианозамещенного C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероарила; гетероциклоалкил или гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

R_{1a} выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, фенила или 5-6-членного гетероарила; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или $-N(R_{1b})_2$; при этом алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, $-N(R_{1b})_2$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила; гетероциклоалкил или гетероарил содержат от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

каждый R_{1b} независимо выбран из H или C_{1-4} алкила; при этом алкил необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, CN, OH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

каждый R_L независимо выбран из H, галогена, CN, OH, -SH, CF_3 , NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси;

каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, галогена, =O, CN, CF_3 , OH, -SH, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси;

в качестве альтернативы каждый из двух R_B , двух R_C , двух R_D , R_C и R_L или R_B и R_2 независимо образует C_{3-7} карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо вместе с атомами, присоединенными к ним; при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями,

выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH₂, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси; гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

3. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 2, где

кольцо В выбрано из бензольного кольца, 4-8-членного гетероциклила, C₅₋₈карбоциклила или 5-6-членного гетероароматического кольца; бензольное кольцо, карбоциклил, гетероциклил или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 R_B, гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

кольцо С выбрано из бензольного кольца, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 5-членным гетероароматическим кольцом, конденсированного с 5-членным 6-членным гетероароматическим кольцом или конденсированного с 6-членным 6-членным гетероароматическим кольцом; при этом бензольное кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 R_C, гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

кольцо D выбрано из бензольного кольца, нафталинового кольца, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, конденсированного с 5-членным 5-членным гетероароматическим кольцом, конденсированного с 5-членным 6-членным гетероароматическим кольцом, или конденсированного с 6-членным 6-членным гетероароматическим кольцом; при этом бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0-4 R_D, гетероароматическое кольцо содержит от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

кольцо E выбрано из 5-членного неароматического гетероциклического кольца или 5-членного гетероароматического кольца, и гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо необязательно дополнительно замещены 0 или 1 заместителем, выбранным из H, галогена, CN, OH, NH₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила; гетероциклическое кольцо или гетероароматическое кольцо содержат от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

R_1 выбран из H, F, Cl, OH, CN, CF_3 , метила, этила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, -этилен-Z-метилен- R_{1a} , -этилен-Z-этилен- R_{1a} , -этилен-Z- R_{1a} , $-R_{1a}$, -метилен- R_{1a} , -этилен- R_{1a} ; при этом метил, этил, пропил, метокси, этокси, метилен, этилен необязательно дополнительно замещены 0-3 заместителями, выбранными из H, F, Cl, =O, CN, OH, $-N(R_{1b})_2$, метила, этила, пропила, CF_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, азиридиныла, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2*H*-пиранила, диоксоланила, диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, имидазолидинила, оксазолидинила, оксазинанила, морфолинила, гексагидропиримидинила, пиперазинила, пирролила, пиридила, пиразолила, триазолила, тетразолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, изотиазолила, пиримидинила, пиазинила или пиридазинила;

Z выбран из O, S или $N(R_{1b})$;

R_{1a} выбран из метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, азиридиныла, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2*H*-пиранила, диоксоланила, диоксанила, диоксанила, пирролидинила, пиперидинила, имидазолидинила, оксазолидинила, оксазинанила, морфолинила, гексагидропиримидинила, пиперазинила, пирролила, пиридила, пиразолила, триазолила, тетразолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, изотиазолила, пиримидинила, пиазинила или фенила, R_{1a} необязательно дополнительно замещен 0-3 заместителями, выбранными из H, F, =O, OH, CN, метила, этила, пропила, CF_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси или $-N(R_{1b})_2$;

каждый R_{1b} независимо выбран из H, метила или этила;

R_2 выбран из H, F, метила или этила;

каждый R_L независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF_3 , OH, NH_2 , метила, этила, пропила, CF_3 , $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, циклопропила, циклобутила или циклопентила;

каждый из R_B , R_C или R_D независимо выбран из H, F, Cl, =O, CN, CF_3 , OH, NH_2 , метила, этила, пропила, $-CH_2F$, $-CHF_2$, замещенного 1-3 F этила, гидроксиметила, гидроксиэтила, цианозамещенного метила, цианозамещенного этила, метокси, этокси, пропокси,

изопропокси, трет-бутилокси, трифторметокси, циклопропила, циклобутила или циклопентила;

в качестве альтернативы R_B и R_2 вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют C_{3-6} карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо; при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси; при этом алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси; гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N;

в качестве альтернативы R_C и R_L вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют C_{3-6} карбоциклическое кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо; карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси; алкил, циклоалкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, галогена, =O, OH, CN, NH_2 , C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси; гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

4. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 3, где

L выбран из связи, O, S, $-NR_L-$, $-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-$, $-Y-CHR_L-$, $-CHR_L-Y-$, $-Y-CHR_L-CHR_L-$, $-CHR_L-CHR_L-Y-$ или $-CHR_L-Y-CHR_L-$;

каждый R_L независимо выбран из H, F, метила, этила или пропила;

Y выбран из O, S или $-NR_L-$;

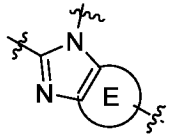
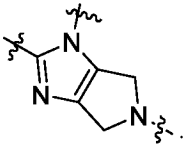
кольцо B выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклогексила, циклогексенила, азациклогексенила, пиперидинила, фенила, пиразолила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила или триазинила, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 R_B ;

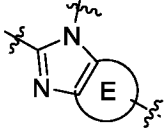
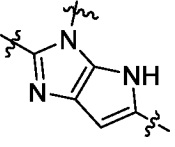
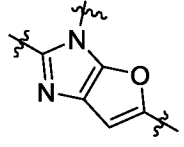
или кольцо B выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: пиперазинила, тетрагидропирролила или 1,4-дiazепанила, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 R_B ;

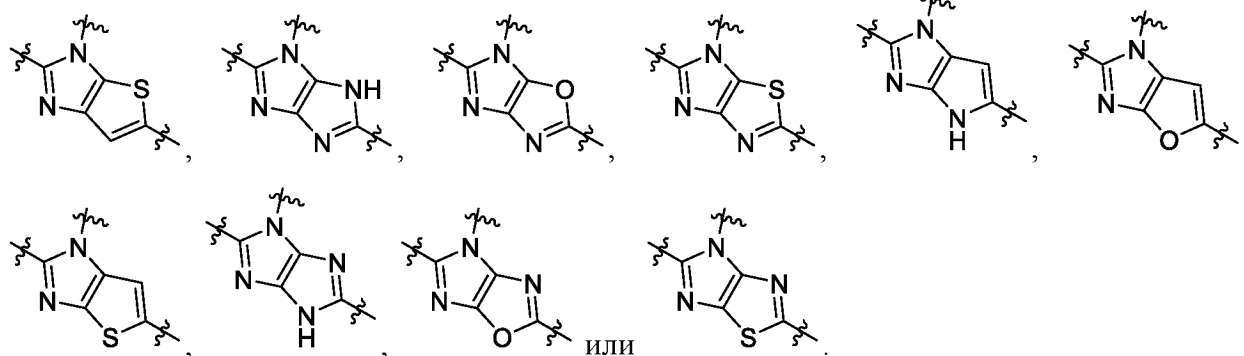
кольцо C выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: бензольного кольца, пиррольного кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца,

фуранового кольца, тиофенового кольца, имидазольного кольца, тиазольного кольца, оксазольного кольца, изотиазольного кольца, изоксазольного кольца, триазольного кольца, тетразольного кольца, оксадиазольного кольца, тиадиазольного кольца, пиридазинового кольца, пиримидинового кольца, пиазинового кольца или триазинового кольца, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 R_C;

кольцо D выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп: бензольного кольца, нафталинового кольца, пиррольного кольца, пиразольного кольца, пиридинового кольца, фуранового кольца, тиофенового кольца, имидазольного кольца, тиазольного кольца, оксазольного кольца, изотиазольного кольца, изоксазольного кольца, триазольного кольца, оксадиазольного кольца, тиадиазольного кольца, пиридазинового кольца, пиримидинового кольца, пиазинового кольца или триазинового кольца, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 R_D;

если r равняется 1, то  выбрана из ;

если r равняется 0, то  выбрана из , ,



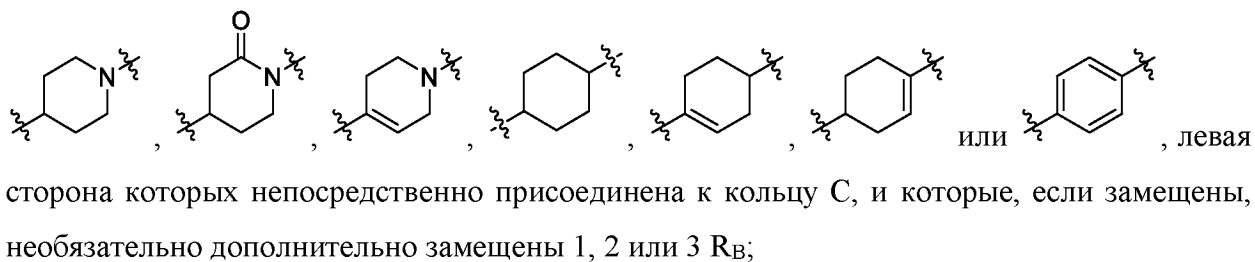
5. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 4, где

L выбран из -Y-CHR_L-, -CHR_L-Y-, -CHR_L-CHR_L-, -CHR_L-CHR_L-Y- или -Y-CHR_L-CHR_L-;

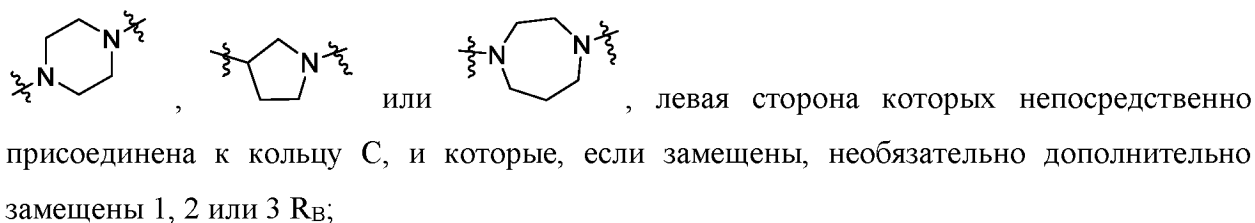
Y выбран из O, S или -NR_L-;

каждый R_L независимо выбран из H или метила;

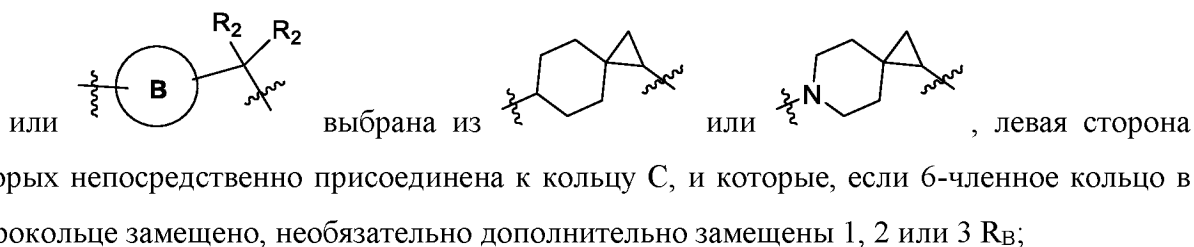
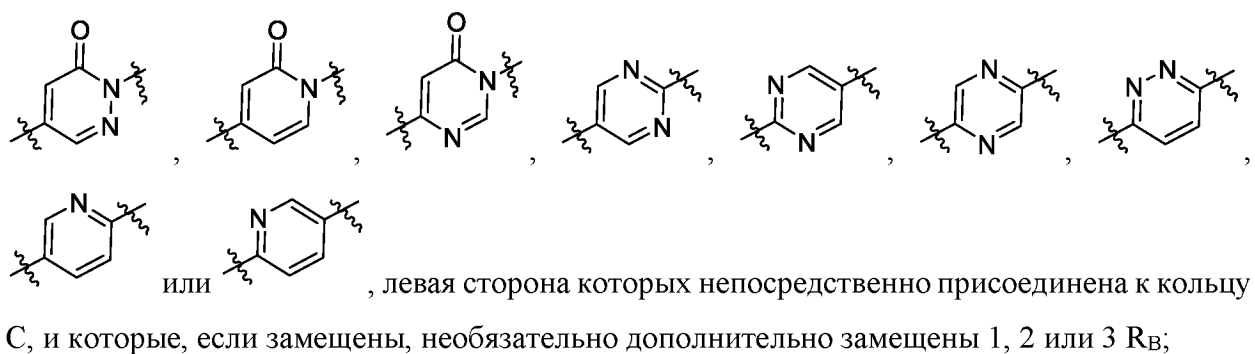
кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



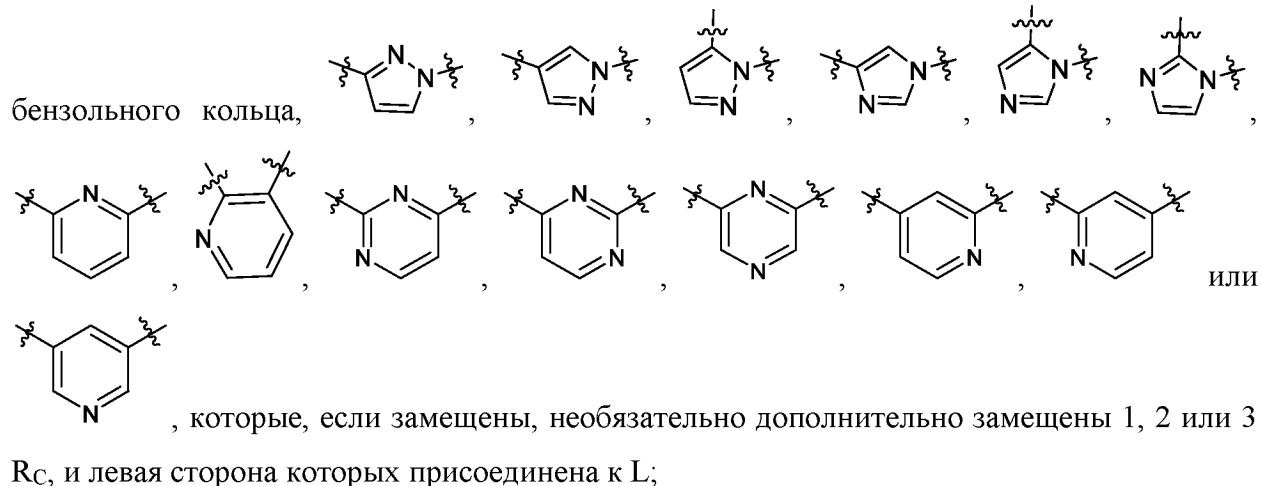
или кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



или кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



кольцо С выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



кольцо D выбрано из бензольного кольца или пиридинового кольца, и бензольное кольцо или пиридиновое кольцо необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_D;

каждый R_B независимо выбран из H, F, =O, OH, CN, CF₃, метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси или этокси;

каждый R_C независимо выбран из H, F, Cl, OH, CN, NH₂, CF₃, метила, этила, пропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, метокси или этокси;

каждый R_D независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, метила, этила, метокси, этокси, трет-бутилокси или трифторметокси;

в качестве альтернативы R_C и R_L вместе с атомами, присоединенными к ним, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо; при этом гетероциклическое кольцо дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H, F, метила или этила; гетероциклическое кольцо содержит от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из O, S и N.

6. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 5, где

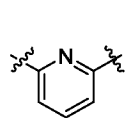
L выбран из -CH₂O-, и правая сторона L присоединена к кольцу C;

R₁ выбран из H, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, метила, этила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, метоксиметила, метоксиэтила, этоксиметила, изопропоксиметила, -этилен-Z-метилен-R_{1a}, -этилен-Z-этилен-R_{1a}, -этилен-Z-R_{1a}, -R_{1a} или -метилен-R_{1a};

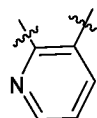
Z выбран из NH, N(CH₃) или O;

R_{1a} выбран из метила, этила, изопропила, пропила, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, оксиранила, оксетанила, азетидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, пирролидинила, пиперидинила, пиразолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, имидазолила, тиазолила, тиенила, фурила, оксазолила, изоксазолила, 1,2,4-оксадиазолила, изотиазолила, пиримидила, пиридина или фенила, R_{1a} необязательно дополнительно замещен 0, 1, 2 или 3 заместителями, выбранными из H, F, CN, метила, этила, пропила, CF₃, метокси или этокси;

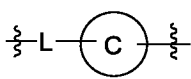
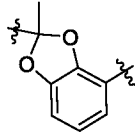
кольцо C выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



или



, которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_C, и левая сторона которых присоединена к L;

или  выбрана из , правая сторона которой присоединена к кольцу В, и в которой бензольное кольцо необязательно дополнительно замещено 1, 2 или 3 R_C;

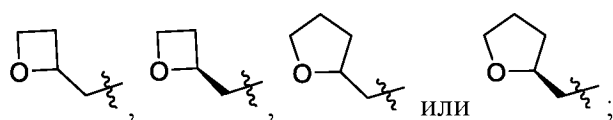
кольцо D выбрано из бензольного кольца или пиридина, и бензольное кольцо или пиридин необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_D;

каждый R_B независимо выбран из H, =O, F, CN, CF₃, метила, этила или циклопропила;

каждый R_C независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, метила, этила, метокси или этокси;

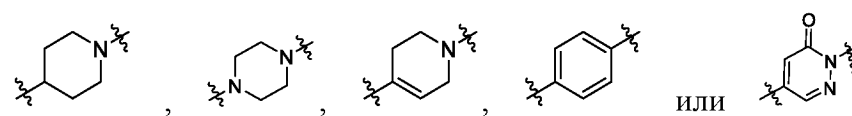
каждый R_D независимо выбран из H, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, метила или этила.

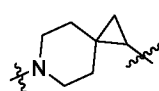
7. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или сокристалл по п. 6, где

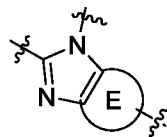
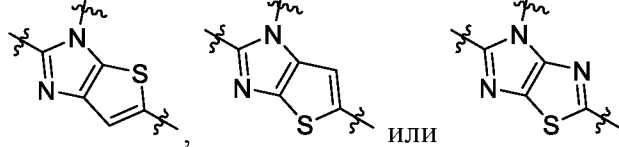
R₁ выбран из  ;

R₂ выбран из H;

кольцо В выбрано из одной из следующих замещенных или незамещенных групп:

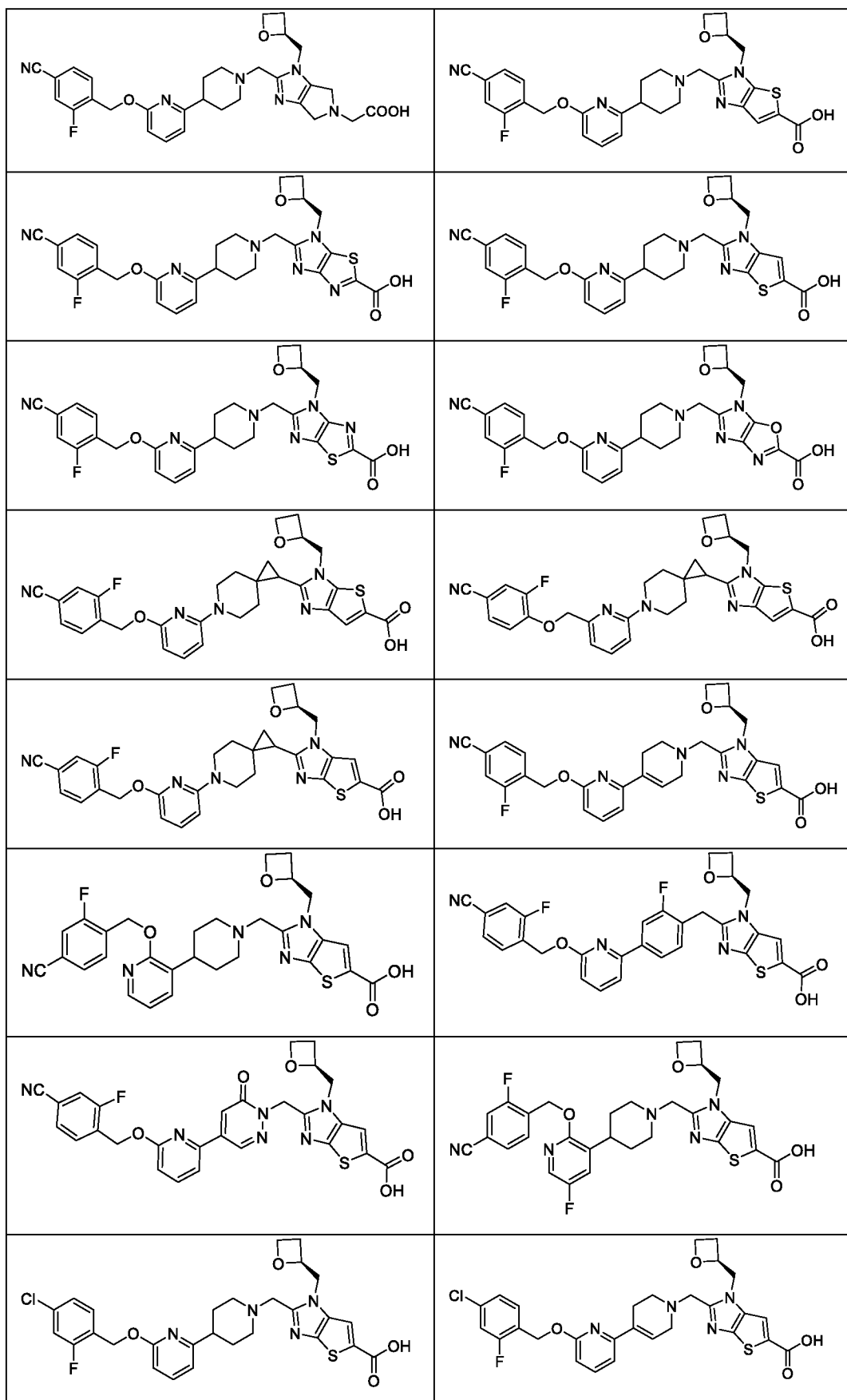
, левая сторона которых непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B;

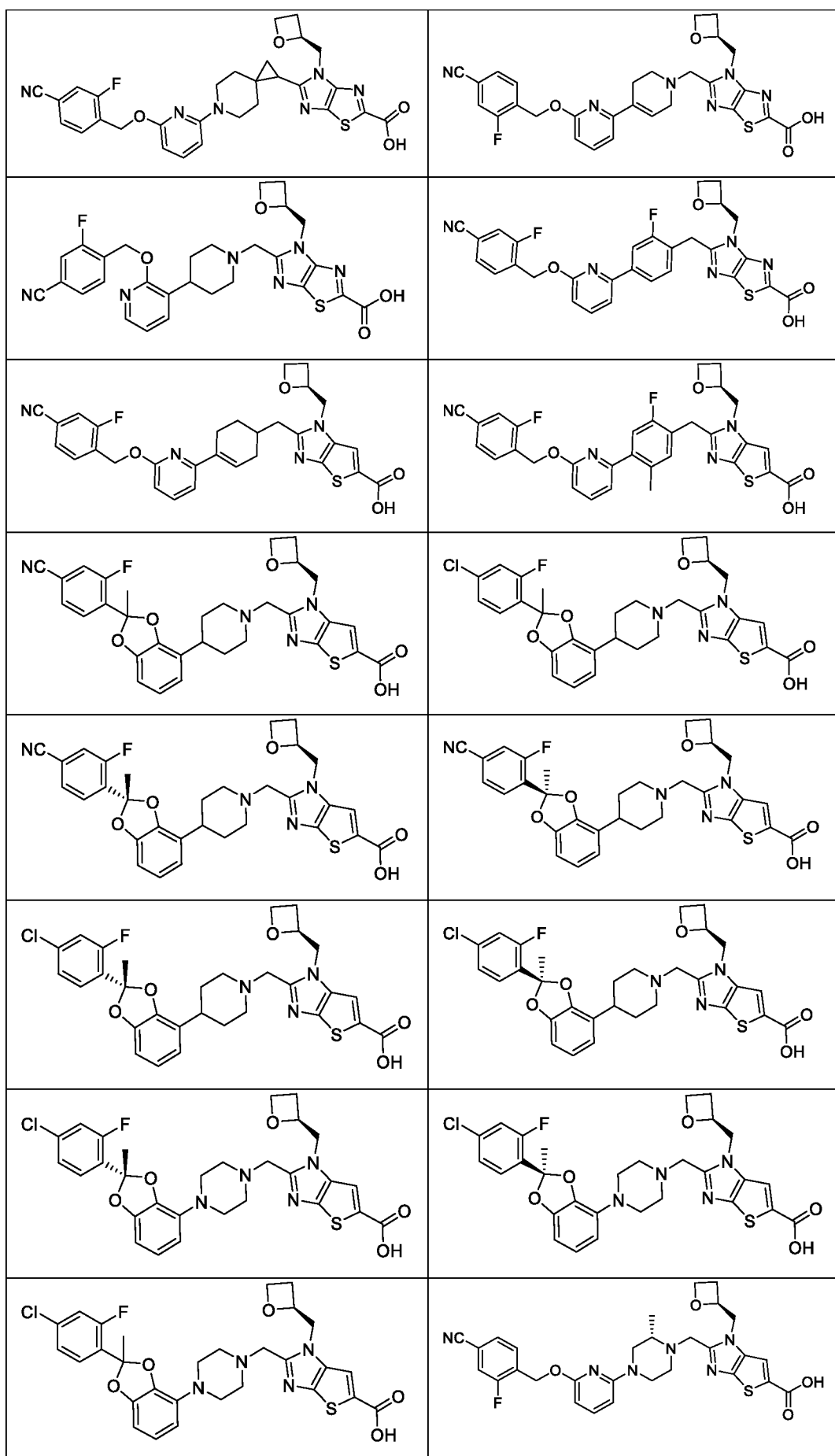
или , левая сторона которой непосредственно присоединена к кольцу С, и которые, если 6-членное кольцо в спирокольце замещено, необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 R_B;

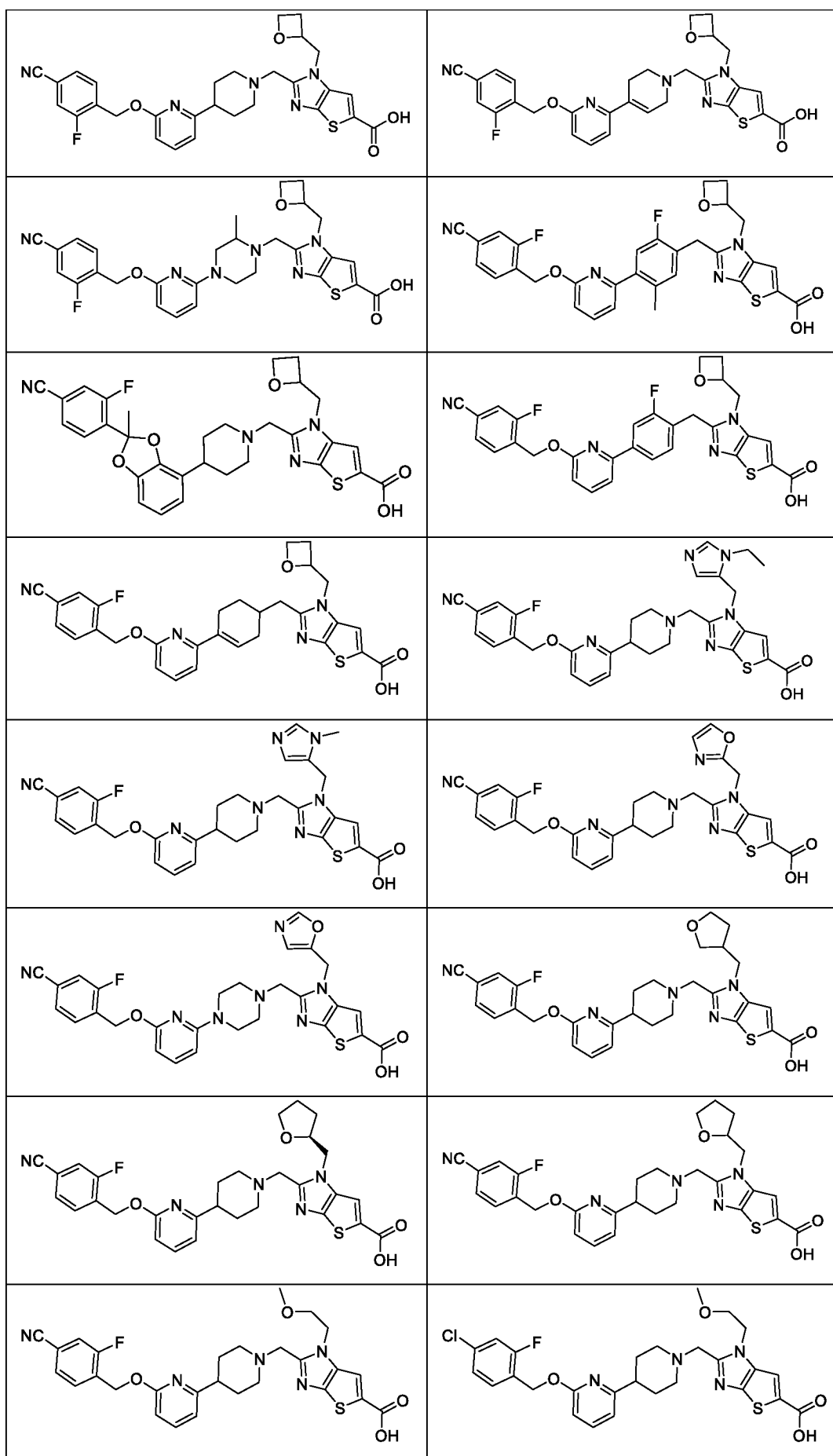
r=0,  выбрана из  .

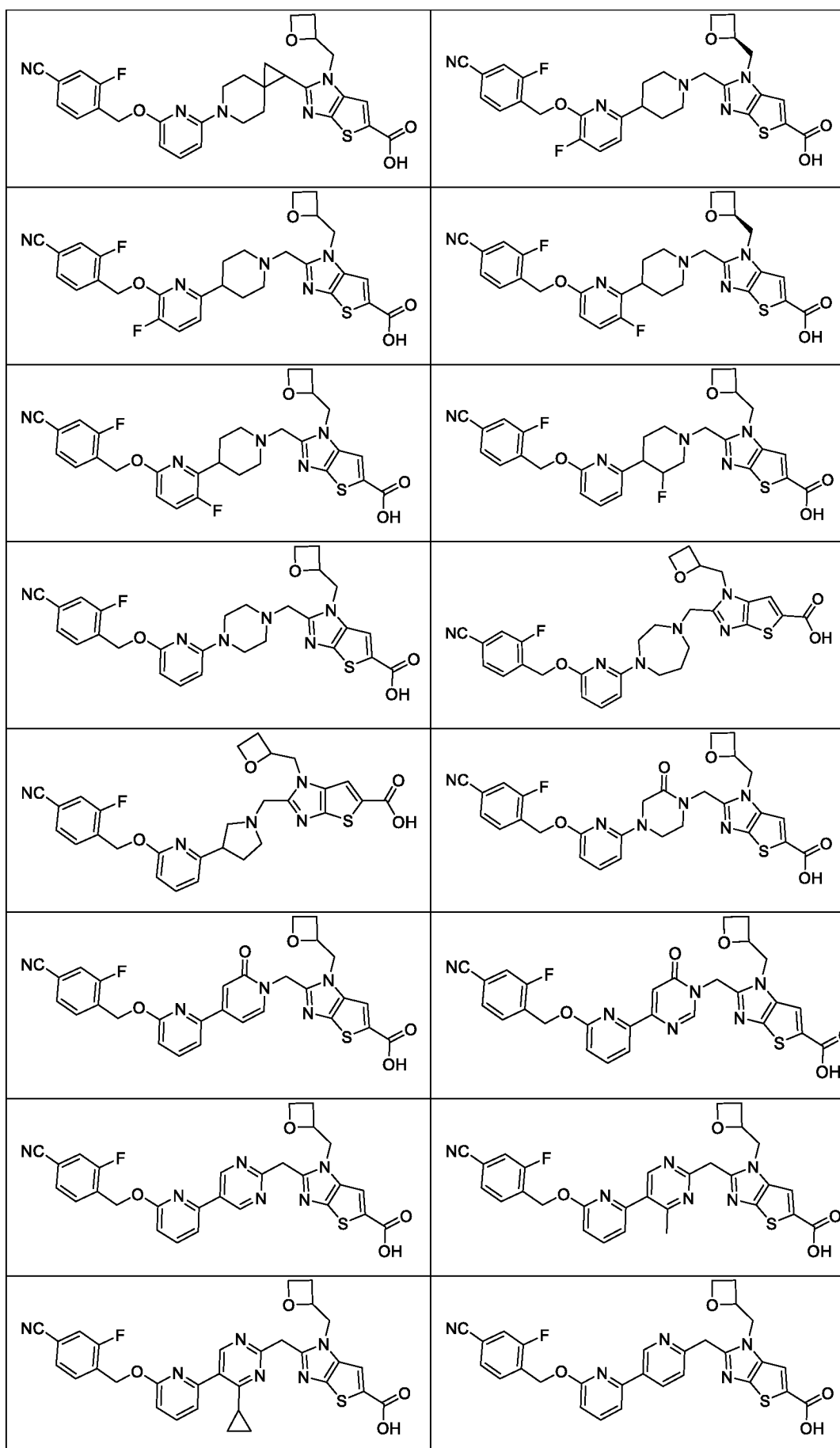
8. Соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически

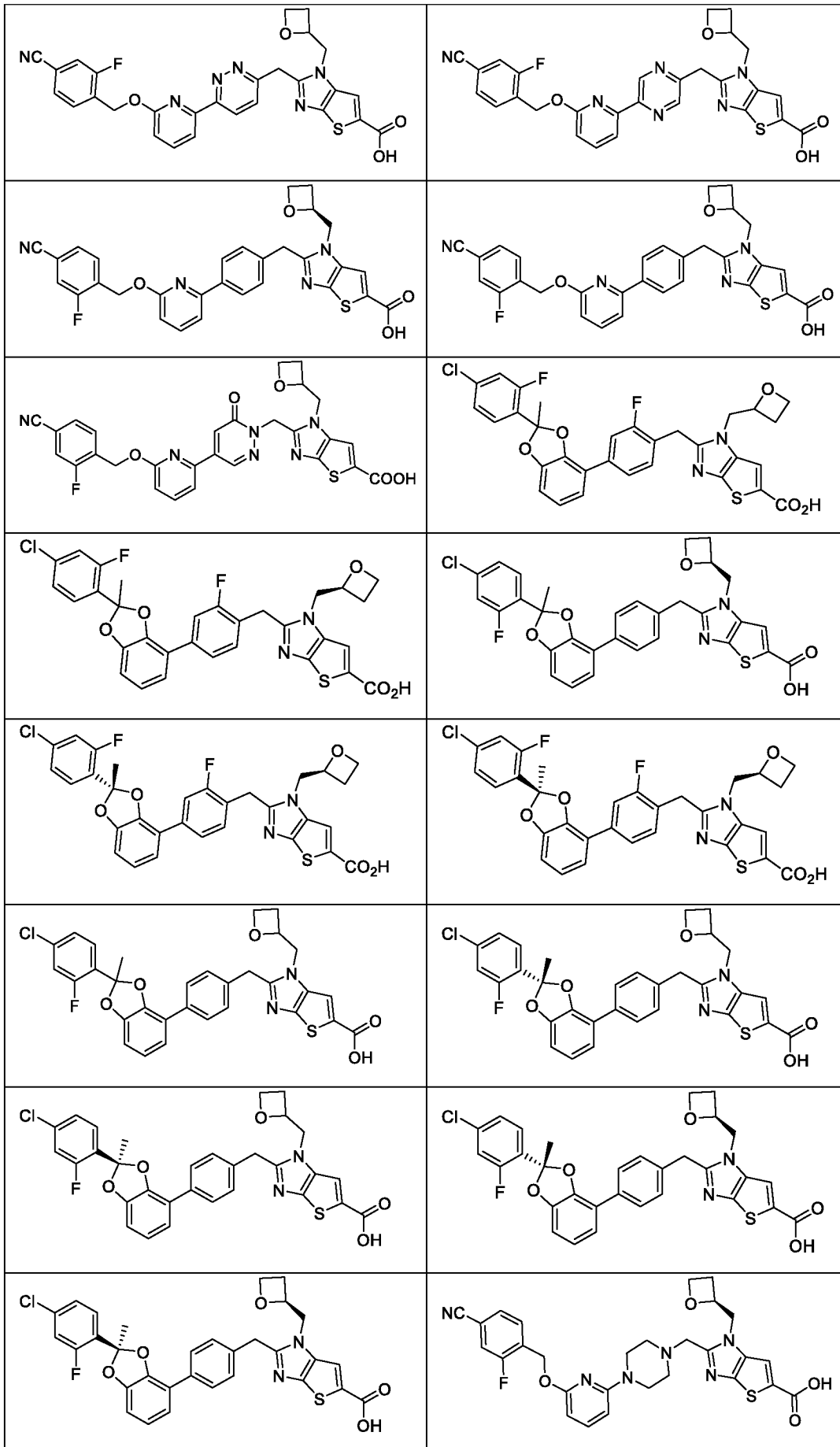
приемлемая соль или сокристалл по п. 1, где соединение выбрано из одной из следующих структур:

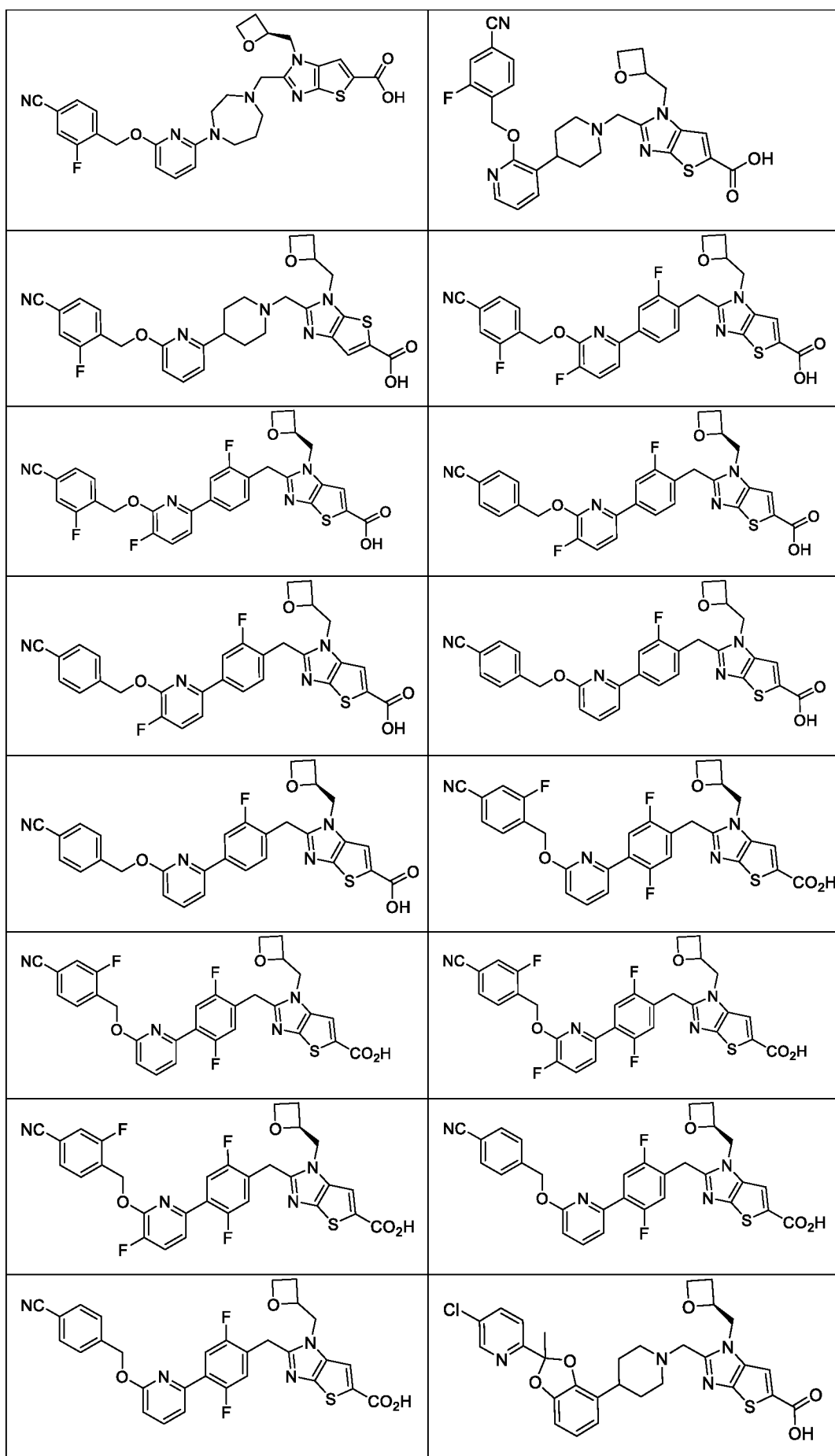


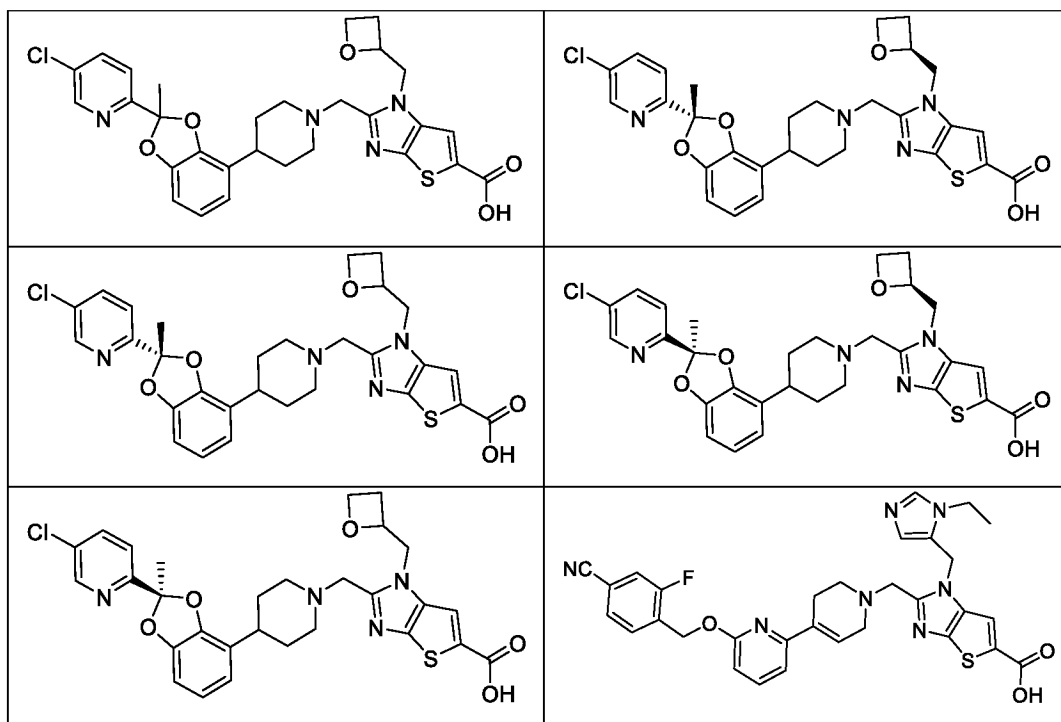








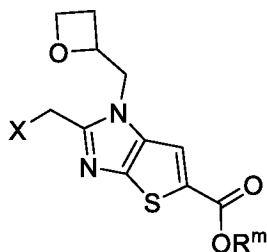




9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его стереоизомер, таутомер, дейтерированное вещество на его основе, его сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или сокристалл по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Применение соединения или его стереоизомера, таутомера, дейтерированного вещества на его основе, его сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или сокристалла по любому из пп. 1-8 или фармацевтической композиции по п. 9 в получении лекарственного средства для лечения диабета.

11. Соединение, предусматривающее следующую структуру:



где X выбран из H или Br;

R^m выбран из H или C_{1-4} алкила; при этом алкил необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{6-10} карбоциклического кольца.