

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392272 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.10

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.09

(54) ПРОЛЕКАРСТВЕННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110182307.8

(72) Изобретатель:
Яо Юаньшань, Ли Ао, Ши Цзюньвэй,
Цао Гоцин (CN)

(32) 2021.02.09

(33) CN

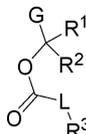
(86) PCT/CN2022/075714

(87) WO 2022/171140 2022.08.18

(74) Представитель:
Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,
Лазебная Е.А. (RU)

(71) Заявитель:
МИНХУЭЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
(ХАНЧЖОУ) ЛИМИТЕД; МИНХУЭЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ (ШАНХАЙ)
ЛИМИТЕД (CN)

(57) По настоящему изобретению предложено пролекарственное соединение, способ его получения и его применение. В частности, настоящее изобретение предлагает соединение, представленное формулой (I), способ получения и его применение в качестве пролекарства для приготовления составов для местного применения.



A1

202392272

202392272

A1

ПРОЛЕКАРСТВЕННОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

5 Настоящее изобретение относится к области низкомолекулярных лекарственных средств, в частности, в настоящем изобретении предложен класс соединений, которых можно использовать в качестве пролекарственных соединений ингибиторов киназ, также предложены их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, а также фармацевтические композиции (предпочтительно в виде составов для местного применения).

Предшествующий уровень техники

15 Сигнальный путь JAK-STAT представляет собой цитокин-опосредованный путь передачи сигнала, который был обнаружен в последние годы. JAK играет важную роль в передаче цитокинового сигнала. Последующие субстраты семейства JAK-киназ включают в себя сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции (STAT). Белки JAK являются важными элементами этого пути, и аномальное увеличение их активности часто приводит к возникновению заболеваний. Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответами на сигнальный путь JAK-STAT, в число которых входят аутоиммунный

20 остеомиелит, нарушение метаболизма, невропатия и нейродегенеративные расстройства, онкологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, аллергические реакции, астма и болезнь Альцгеймера.

Ревматоидный артрит (РА) является часто встречающимся в клинике хроническим аутоиммунным заболеванием, которое, помимо прочего, характеризуются отеком, болью, скованностью, деформацией и выраженным нарушением функциональности суставов. Распространенность этого заболевания среди населения составляет от 0,5 до 1,0%. Поскольку патогенез РА до сих пор не установлен, его патологический процесс трудно поддается контролю и обуславливает высокий уровень инвалидизации, что приводит к серьезному ухудшению физического и психического состояния больных и снижает

30 качество их жизни. В настоящее время для лечения РА в основном используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и препараты на основе антител. Уже довольно долгое время препаратами первой линии для лечения РА являются БМАРП. В 1988 г. Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) был одобрен первый БМАРП для лечения РА, метотрексат (MT), который стал важной вехой в истории лечения РА. Препарат нашел широкое применение благодаря своей эффективности, переносимости и безопасности, но он также вызывает побочные эффекты, включая тошноту, рвоту, желудочный дискомфорт и гепатотоксичность. В сравнении с ним у недавно разработанных препаратов на основе антител показатели эффективности и

40 безопасности для лечения РА средней и тяжелой степени лучше. Однако они нацелены на специфические цитокины, что значительно ограничивает целевую популяцию. При этом стоимость лечения этими препаратами и инъекционный путь введения также ограничивают распространенность использования этих препаратов.

45 За последние 20 лет в лечении РА был достигнут значительный прогресс, и теперь состояние пациентов можно эффективно контролировать имеющимися методами лечения. Тем не менее, пациенты с РА по-прежнему сталкиваются с такими проблемами, как рецидив заболевания, недостаточная эффективность лечения, плохая долгосрочная переносимость и ряд побочных эффектов. Что еще более важно, существующие методы

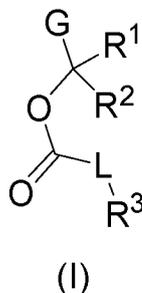
лечения не улучшили качество жизни пациентов с РА, включая функционирование систем органов, например, суставов. Таким образом, в этой области все еще существует большая клиническая потребность в препаратах для восстановления нормальных функций организма у пациентов.

- 5 Исследования показали, что основная патогенность РА связана с большим количеством цитокинов, продуцируемых аутокринной секрецией моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, которые при РА инфильтруются в соединительные ткани и синовиальные клетки. Эти цитокины взаимодействуют друг с другом и различными способами активируют сигнальный путь JAK/STAT (сигнальный путь Janus-киназа/сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции). Каскадное увеличение этих цитокинов можно блокировать
- 10 путем специфического ингибирования сигнального пути JAK/STAT для улучшения симптомов повреждения суставов у пациентов с РА. Таким образом, сигнальный путь JAK/STAT стал потенциальной мишенью для лечения РА.

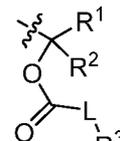
- Поскольку JAK-киназа участвует во многих важных физиологических процессах *in vivo*, широкое ингибирование разных изоформ может привести к побочным эффектам. Тофацитиниб используется у пациентов с РА средней и тяжелой степени, у которых наблюдается недостаточный ответ или непереносимость при лечении метотрексатом, при этом в клинических исследованиях наблюдались определенные побочные эффекты, в том числе инфекции, туберкулез, опухоли, анемия, повреждение печени и повышение уровня
- 15 холестерина. Тофацитиниб продемонстрировал значительную ингибирующую активность в отношении изоформ JAK1, JAK2 и JAK3. Поскольку активность JAK2 связана с дифференцировкой эритроцитов, а также с процессами липидного обмена, считается, что некоторые из указанных выше побочных эффектов связаны с неселективным ингибирующим действием препарата. Поэтому поиск селективных ингибиторов JAK1
- 20 и/или JAK3 станет новым направлением в разработке препаратов для лечения РА. В настоящее время доказано применение ингибиторов JAK в качестве терапевтических средств для лечения гематологических заболеваний, онкологических заболеваний, ревматоидного артрита и псориаза. Однако в данной области все еще существует очень ограниченное количество препаратов - ингибиторов JAK, которых можно использовать
- 25 для местного применения.
- 30

Сущность изобретения

- В первом аспекте настоящего изобретения предложена молекула пролекарства лекарственного средства G' и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или
- 35 сольваты, характеризующиеся тем, что коэффициент гидрофобности ClogP молекулы лекарственного средства G' составляет менее 4. И молекула пролекарства имеет структуру, представленную формулой (I):

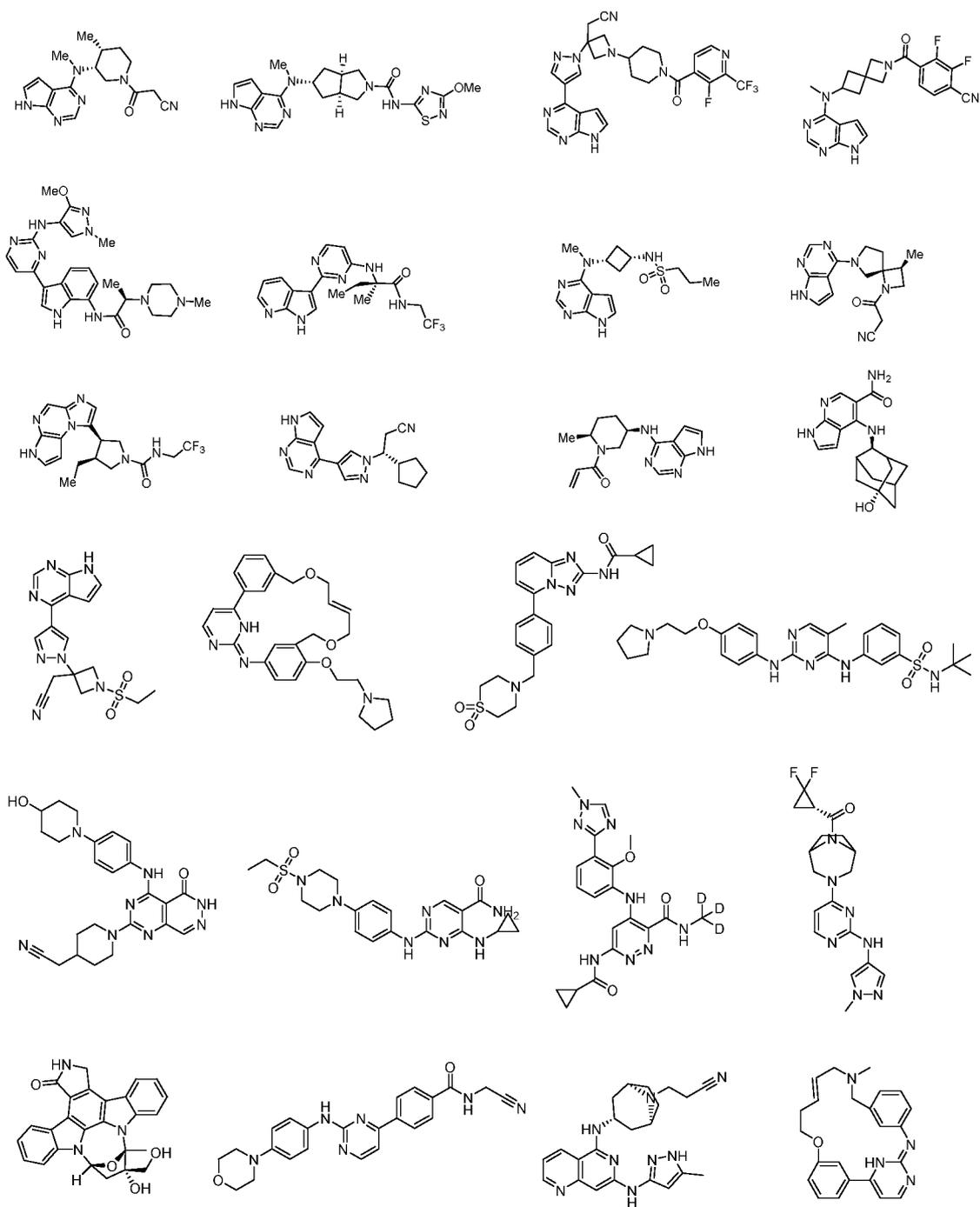


где G является частичным структурным фрагментом, образуемым путем потери атомов

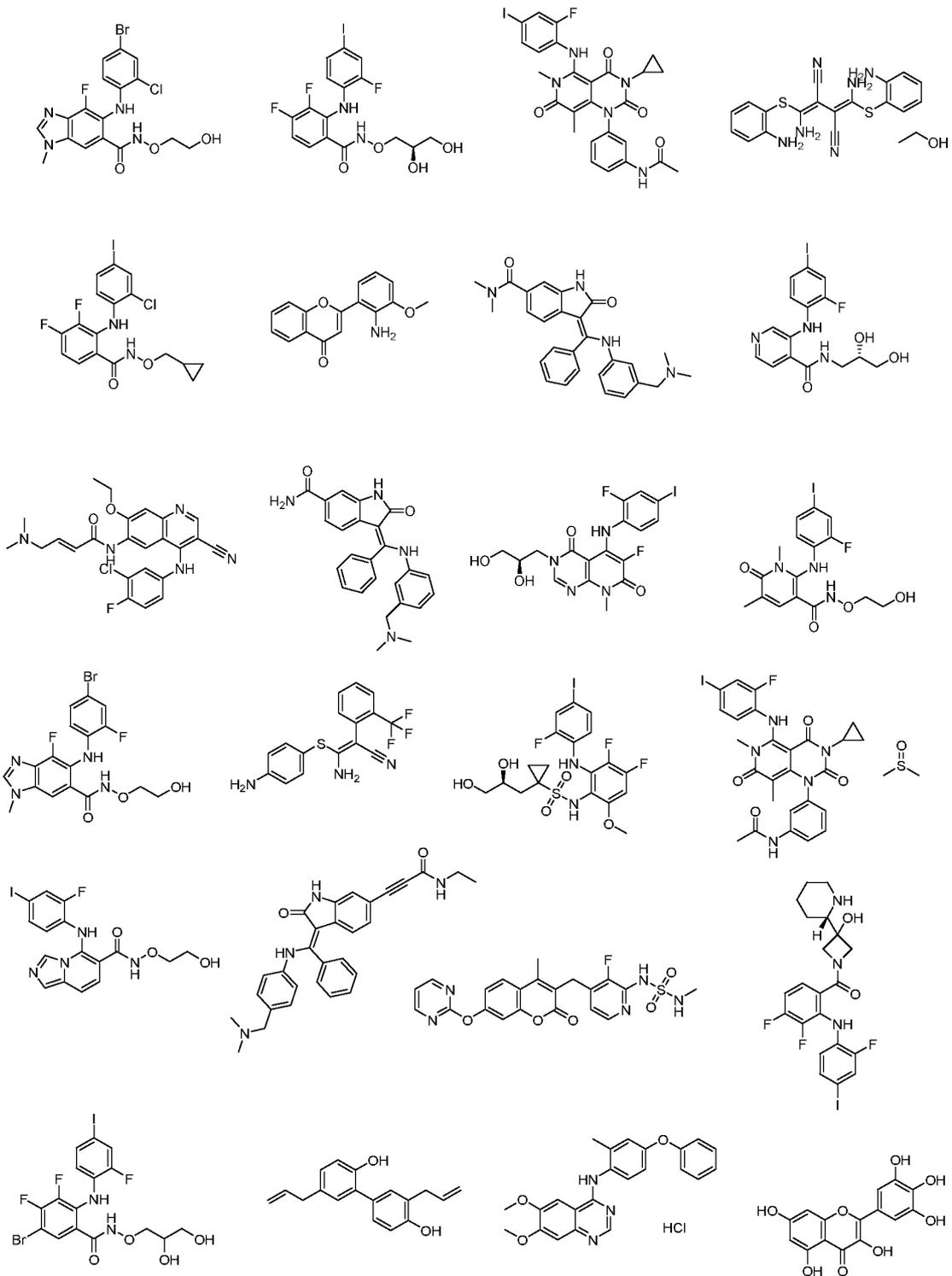


водорода в молекуле лекарственного средства G' и присоединением к любой из атомов N, O или S внутри молекулы;

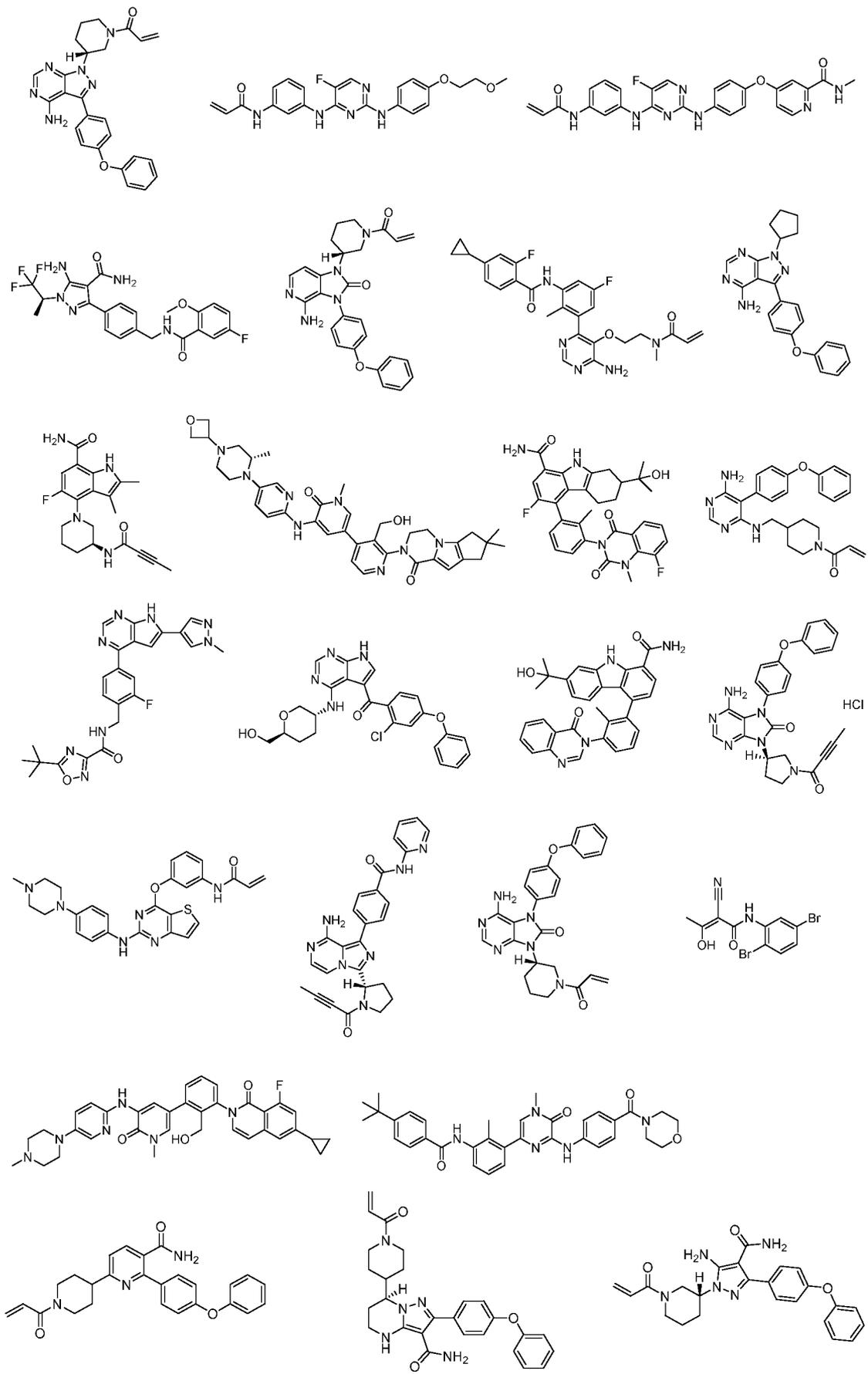
- 5 R¹ и R² каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, замещенного или незамещенного C1-C6 алкила, замещенного или незамещенного C1-C6 гетероалкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила и замещенного или незамещенного 3-8-членного гетероциклила, либо R¹ и R² вместе с присоединенными к ним атомами углерода образуют C3-C8 карбоцикл или гетероцикл;
- 10 L выбирают из группы, состоящей из химической связи, замещенного или незамещенного C1-C6 алкилена и замещенного или незамещенного C1-C6 гетероалкилена;
- 15 R³ выбирают из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C1-C20 алкила (линейного или разветвленного), замещенного или незамещенного C3-C20 циклоалкила, замещенного или незамещенного C1-C20 гетероалкила, замещенного или незамещенного 3-20-членного гетероциклила и замещенного или незамещенного C6-C14 арила, либо R³ присоединяется к R¹ или R² таким образом, что образуется замещенное или незамещенное 5-20-членное лактонное кольцо или гетеролактонное кольцо, при этом гетеролактонное кольцо относится к циклической основной цепи лактонного кольца, содержащей 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;
- 20 где гетероалкил относится к одному или нескольким атомам углерода в углеродной цепи, замененным на гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;
- гетероциклил содержит 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;
- р выбирают из 0, 1 или 2;
- 25 если не указано иное, «замещенный» означает замещение одним или несколькими (например, 2, 3, 4 и т.д.) заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C1-C6 алкила, галогенированного C1-C6 алкила, C1-C6 алкоксигруппы, галогенированной C1-C6 алкоксигруппы, C3-C8 циклоалкила, галогенированного C3-C8 циклоалкила, C3-C8 гетероциклила, оксогруппы, -CN, гидроксила, аминогруппы, карбоксила, амида, сульфонида, сульфонила и группы, незамещенной или замещенной
- 30 одним или несколькими заместителями, при этом группу выбирают из C6-C10 арила, галогенированного C6-C10 арила, 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и галогенированного 5-10-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O; и заместители выбирают из группы, состоящей из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкоксигруппы и =O.
- 35 В другом предпочтительном варианте осуществления молекулу лекарственного средства G' выбирают из группы, состоящей из ингибиторов JAK, ингибиторов MEK и ингибиторов BTK.
- 40 В другом предпочтительном варианте осуществления ингибитор JAK выбирают из группы, состоящей из INCB-52793, ATI-502, модифицированного дейтерием аналога руксолитиниба, ATI-501, R-348, NS-018, джактиниба, KL-130008, DTRMHS-07, WXSH-0150, TQ05105, WXFL10203614 и молекулы, выбранной из следующей группы, или из их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов:



5 В другом предпочтительном варианте осуществления ингибитор МЕК представляет собой молекулу, выбранную из следующей группы, или её фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов:

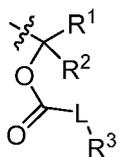


5 В другом предпочтительном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой молекулу, выбранную из следующей группы, или её фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов:



5 В другом предпочтительном варианте осуществления молекула лекарственного средства G' содержит структуру А, и А представляет собой необязательно замещенный

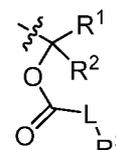
5–20-членный гетероарил или необязательно замещенный 5–20-членный гетероцикл, при этом гетероарил или гетероцикл содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из N, S и O, и



G' присоединено к через один из гетероатомов в А.

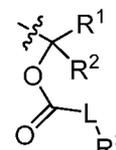
- 5 В другом предпочтительном варианте осуществления G' имеет коэффициент гидрофобности ClogP менее 3.
В другом предпочтительном варианте осуществления G' имеет коэффициент гидрофобности ClogP менее 2.
- 10 В другом предпочтительном варианте осуществления G' имеет молекулярную массу менее 900 Да.
В другом предпочтительном варианте осуществления G' имеет молекулярную массу менее 700 Да.
В другом предпочтительном варианте осуществления G' имеет молекулярную массу менее 500 Да.
- 15 В другом предпочтительном варианте осуществления G' имеет молекулярную массу не менее 900 Да.

В другом предпочтительном варианте осуществления G' присоединено к атом N.



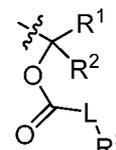
через

20 В другом предпочтительном варианте осуществления G' присоединено к атом S.



через

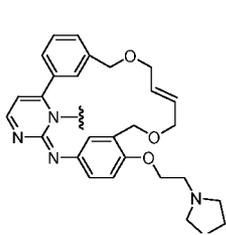
В другом предпочтительном варианте осуществления G' присоединено к атом O.



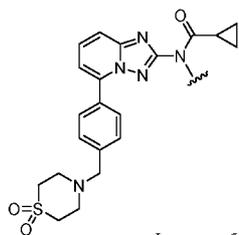
через

В другом предпочтительном варианте осуществления структура А представляет собой 5–20-членный гетероарил.

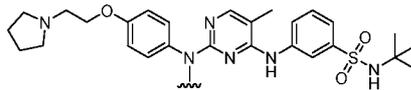
- 25 В другом предпочтительном варианте осуществления R¹ и R² каждый независимо представляют собой H, D или C1-C6 алкил, L является химической связью или C1-C6 алкиленом, а R³ выбирают из группы, состоящей из C1-C20 алкила, C3-C20 циклоалкила, C6-C14 арила; при этом алкил, алкилен, циклоалкил и арил могут быть необязательно замещены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и C1-C4 алкила.
- 30 В другом предпочтительном варианте осуществления R¹ и R² каждый независимо являются H, L или химической связью, а R³ выбирают из группы, состоящей из C1-C20



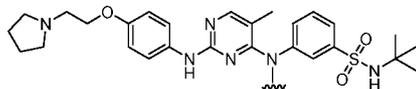
Пакритиниб



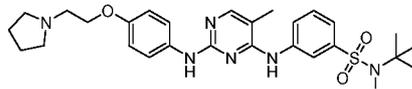
Филпотиниб



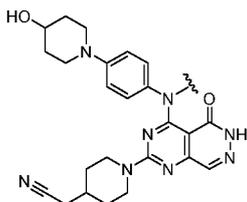
Федратиниб



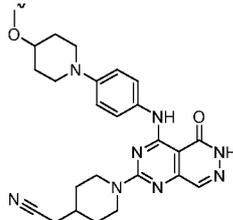
Федратиниб



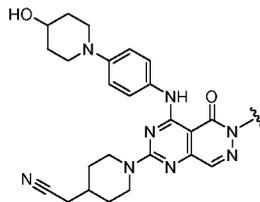
Федратиниб



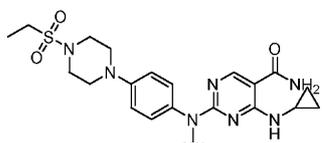
ASN-002



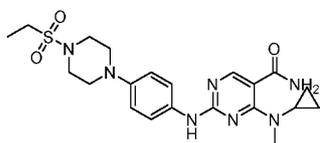
ASN-002



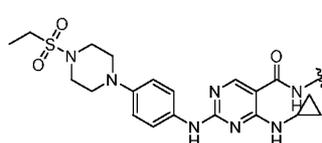
ASN-002



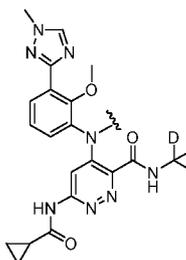
Цердулатиниб



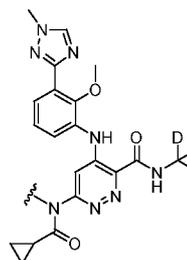
Цердулатиниб



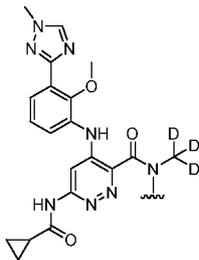
Цердулатиниб



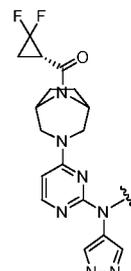
BMS-986165



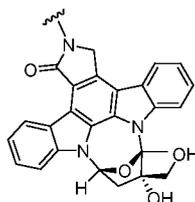
BMS-986165



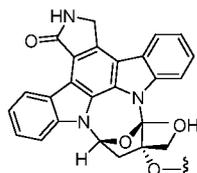
BMS-986165



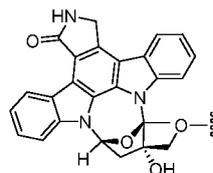
PF-06700841



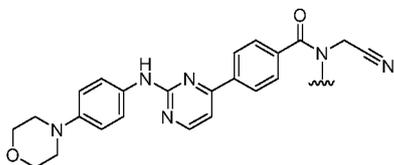
Лестауриниб



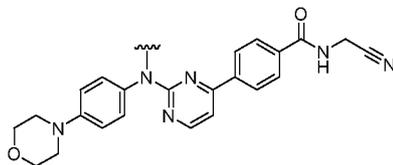
Лестауриниб



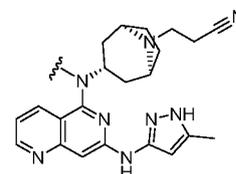
Лестауриниб



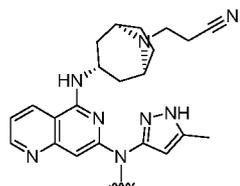
Момелотиниб



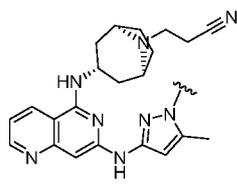
Момелотиниб



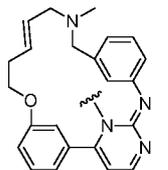
TD-1473



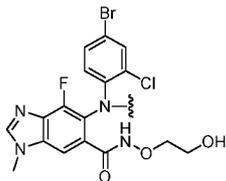
TD-1473



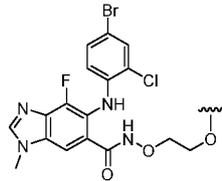
TD-1473



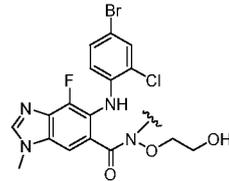
Зотирациклиб



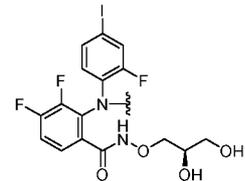
Селуметиниб (AZD6244)



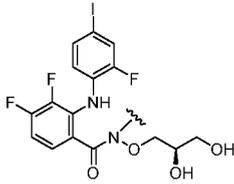
Селуметиниб (AZD6244)



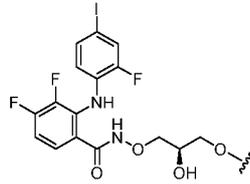
Селуметиниб (AZD6244)



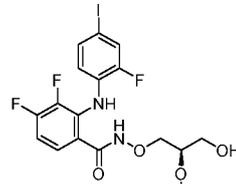
Мирдаметиниб (PD0325901)



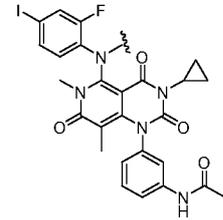
Мирдаметиниб (PD0325901)



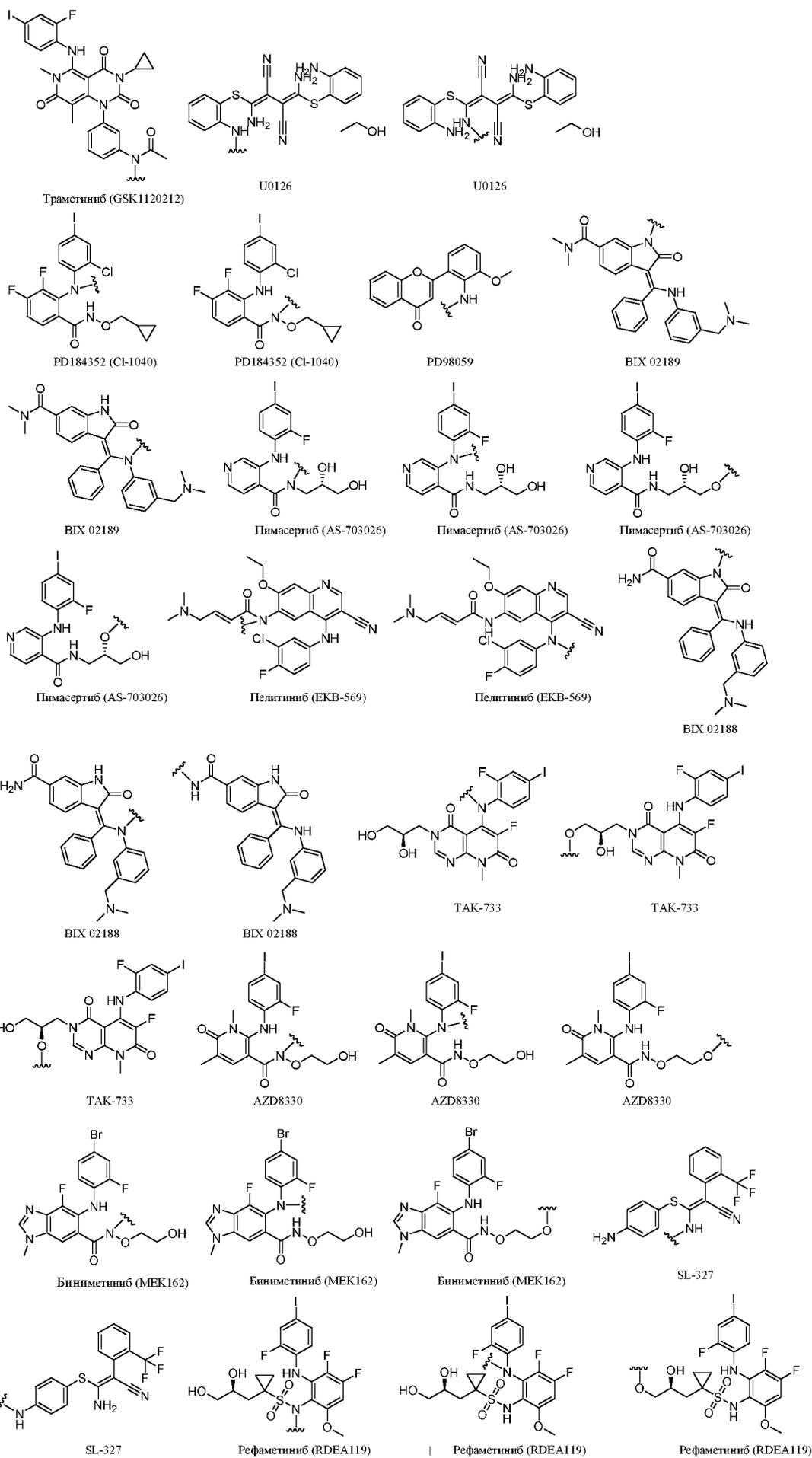
Мирдаметиниб (PD0325901)

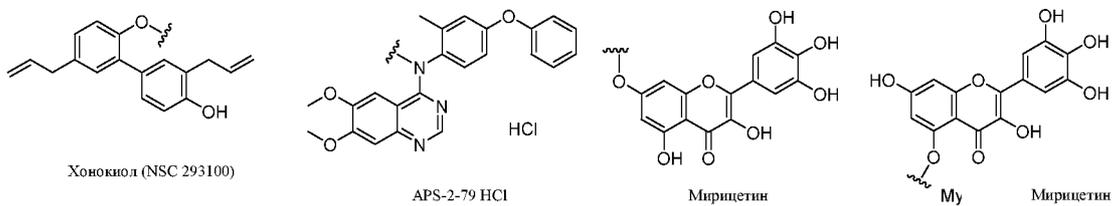
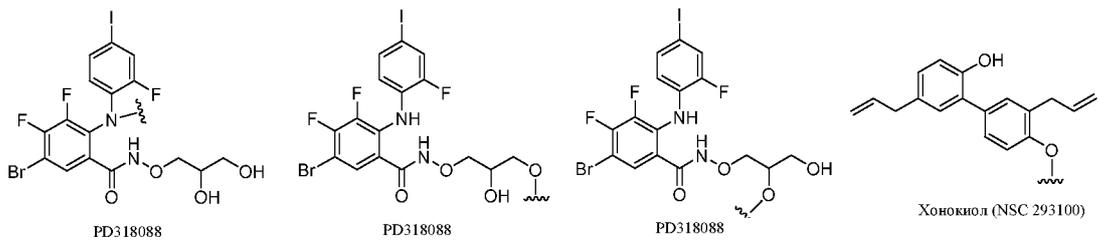
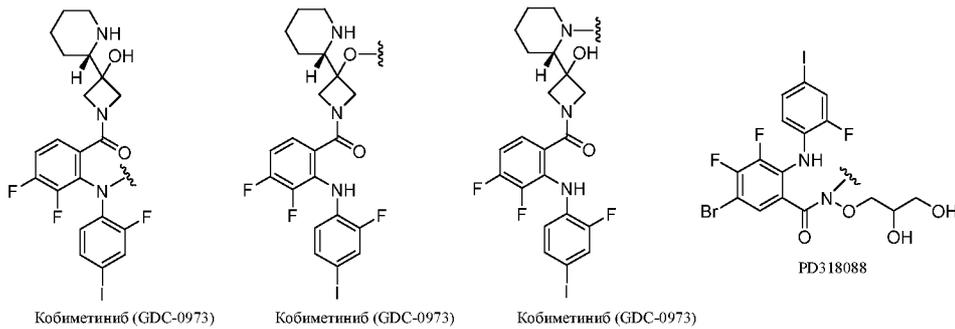
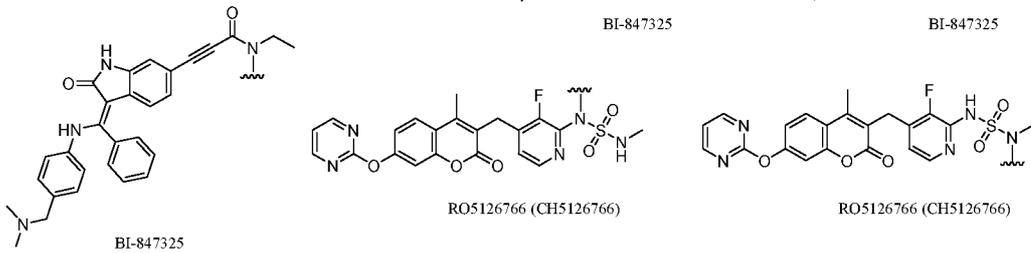
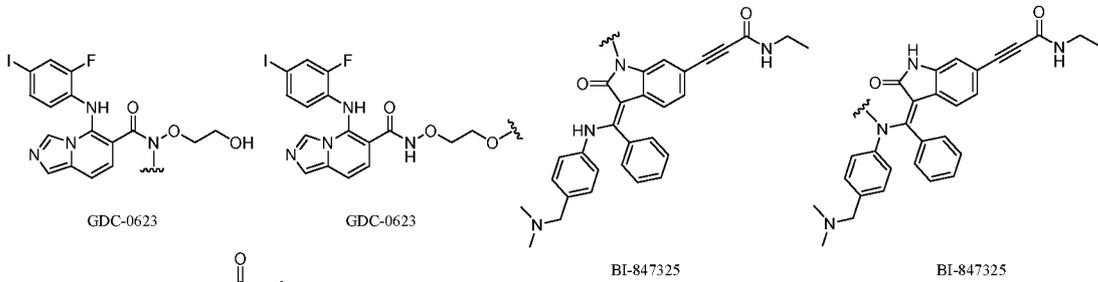
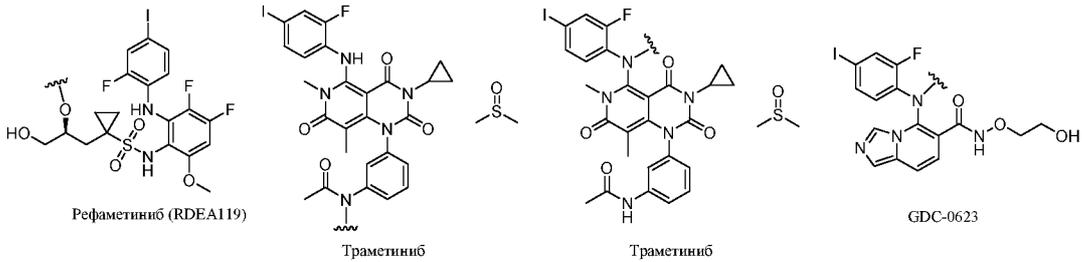


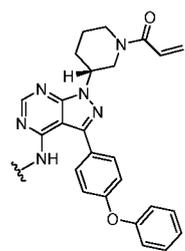
Мирдаметиниб (PD0325901)



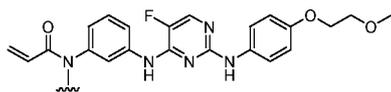
Траметиниб (GSK1120212)



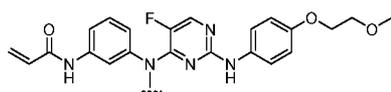




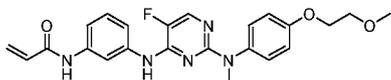
Ибрутиниб (PCI-32765)



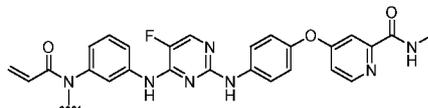
Спелбрутиниб (CC-292)



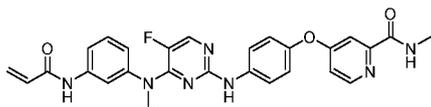
Спелбрутиниб (CC-292)



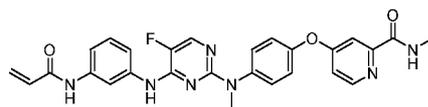
Спелбрутиниб (CC-292)



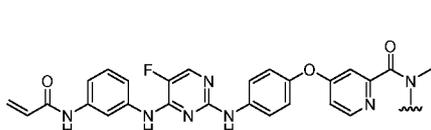
CNX-774



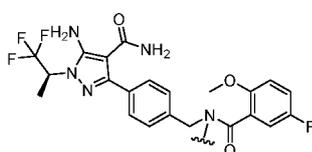
CNX-774



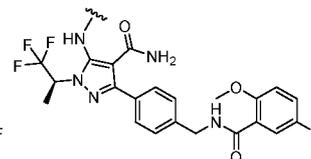
CNX-774



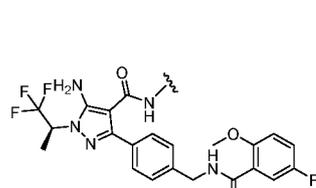
CNX-774



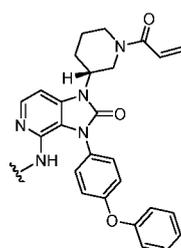
Пиргобрутиниб (LOXO-305)



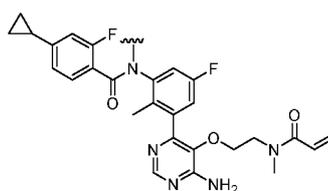
Пиргобрутиниб 6 (LOXO-305)



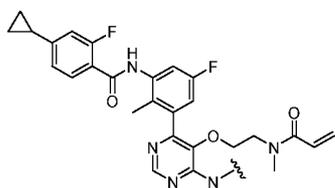
Пиргобрутиниб (LOXO-305)



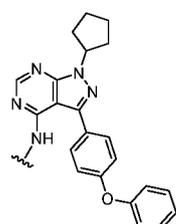
Толелбрутиниб (SAR442168)



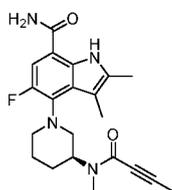
Ремибрутиниб (LOU064)



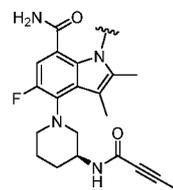
Ремибрутиниб (LOU064)



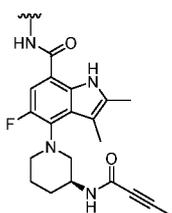
PCI 29732



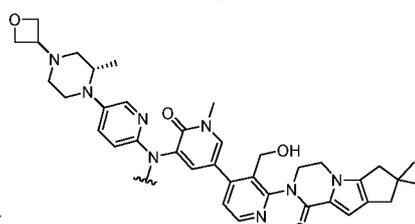
Бранебрутиниб (BMS-986195)



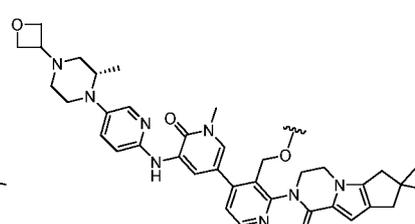
Бранебрутиниб (BMS-986195)



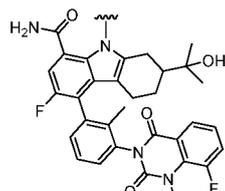
Бранебрутиниб (BMS-986195)



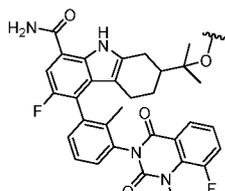
Фенебрутиниб (GDC-0853)



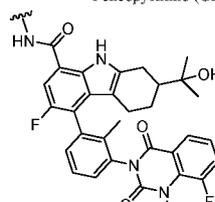
Фенебрутиниб (GDC-0853)



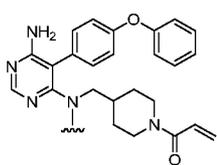
BMS-986142



BMS-986142



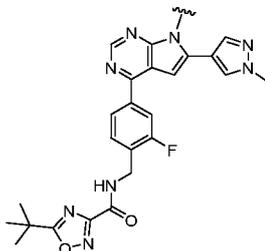
BMS-986142



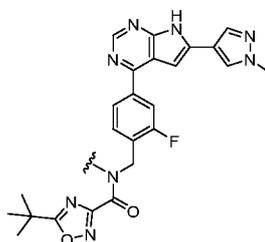
Эвобрутиниб (M-2951)



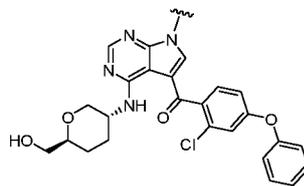
Эвобрутиниб (M-2951)



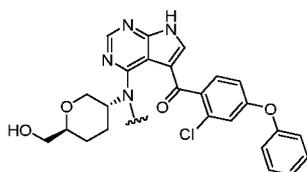
CAS: 2230724-66-8



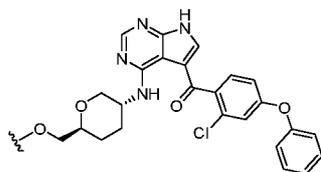
CAS: 2230724-66-8



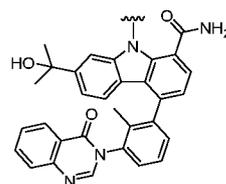
Немтабрутиниб (ARQ 531)



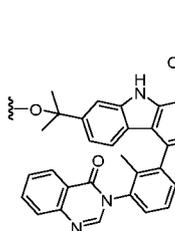
Немтабрутиниб (ARQ 531)



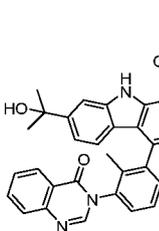
Немтабрутиниб (ARQ 531)



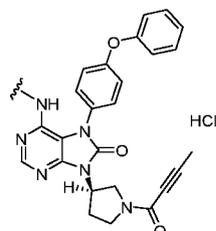
BMS-935177



BMS-935177



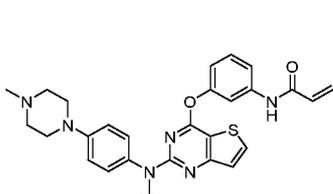
BMS-935177



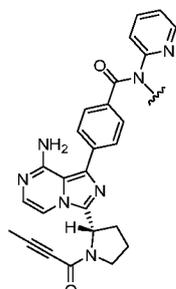
тирабрутиниба (ONO-4059) гидрохлорид



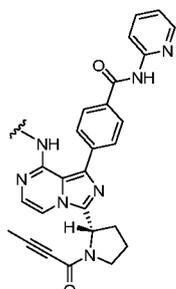
Олмутииб (BI 1482694)



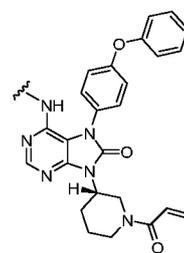
Олмутииб (BI 1482694)



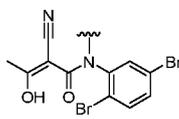
Акалабрутиниб (ACP-196)



Акалабрутиниб (ACP-196)



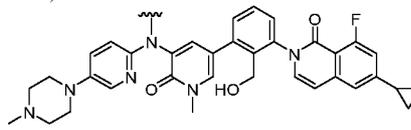
Аналог ONO-4059



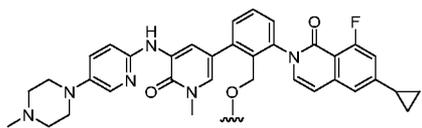
LFM-A13



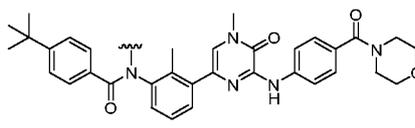
LFM-A13



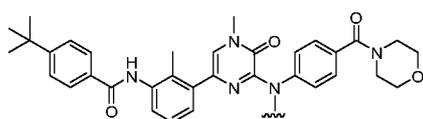
RN486



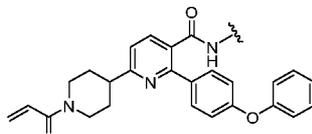
RN486



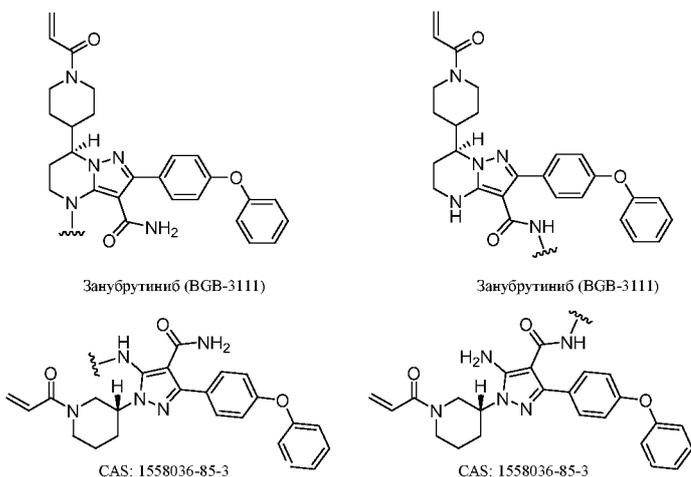
CG11746



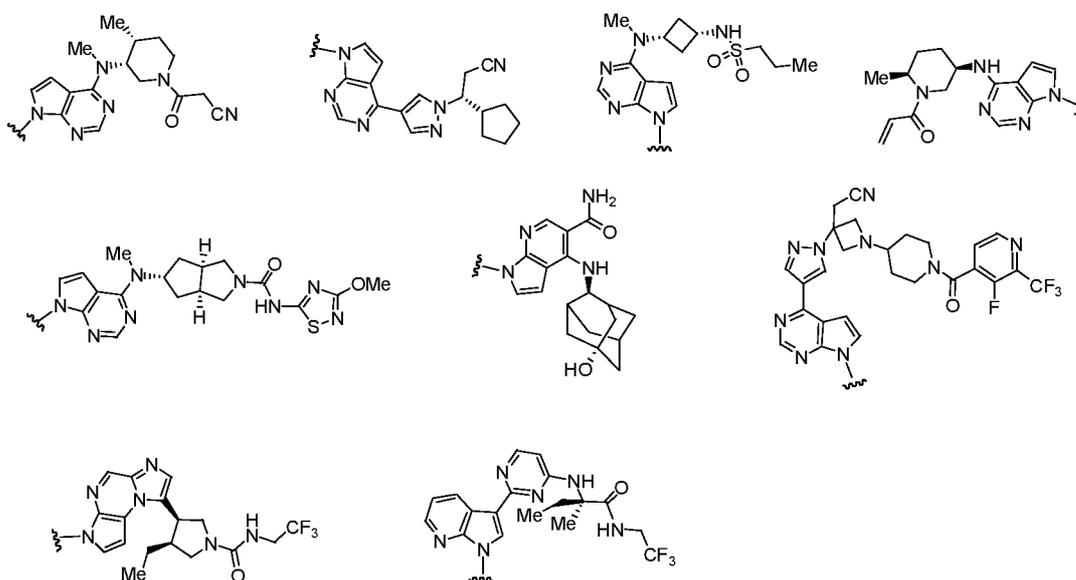
CG11746



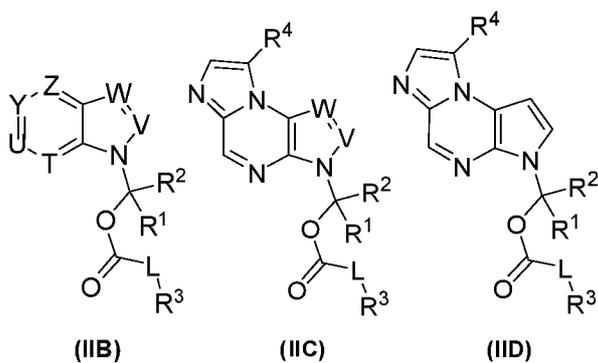
Орелабрутиниб (ICP-022)



В другом предпочтительном варианте осуществления группу G выбирают из группы, состоящей из следующих лекарственных средств:



5 В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет структуру, представленную формулой (IIВ), (IIС) или (IIД):

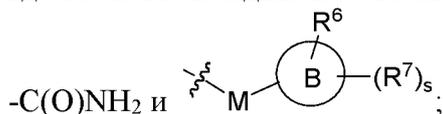


где,

Z, T, U, V и W каждый независимо являются N или CR⁴;

10 Y представляет собой N или CR⁵;

где R^4 и R^5 каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, $-CN$,



M выбирают из группы, состоящей из химической связи, C(O), C(O)O, S(O), S(O)₂, NR⁸, 5–7-членного гетероарила и 5–7-членного гетероарила-(CHR⁸)-;

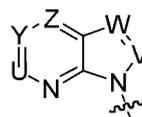
- 5 Кольцо B выбирают из группы, состоящей из 5–7-членного гетероарила, 4–10-членного гетероциклила, C4-C10 циклоалкила и 4–10-членного гетероциклила, замещенного 4–10-членным гетероциклилом (где гетероарил, циклоалкил или гетероциклил содержит моноциклическое, конденсированное, спиро- или мостиковое кольцо);

R⁸ выбирают из группы, состоящей из H, C1-C4 алкила и C2-C6 цианоалкила;

- 10 R⁶ выбирают из группы, состоящей из C1-C4 алкила и C2-C6 цианоалкила, $-C(O)CH_2CN$, $-C(O)CH=CH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-NHS(O)_2R^7$, $-NHC(R^8)_2C(O)NHR^7$, и $-C(O)NHR^7$;

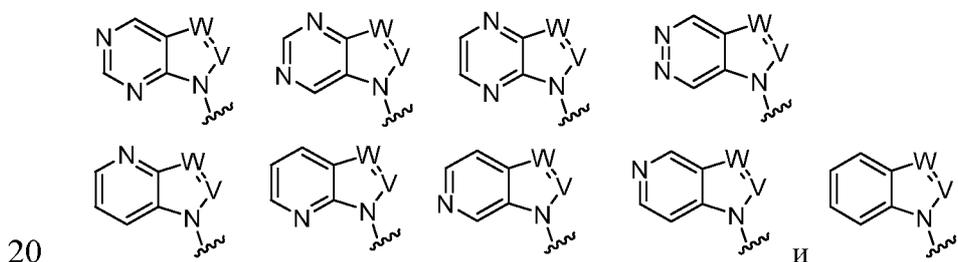
R⁷ выбирают из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкокси группы, 5–7-членного гетероарила и C2-C6 цианоалкила; где гетероарил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила и C1-C6 алкокси группы.

s выбирают из 0 или 1.

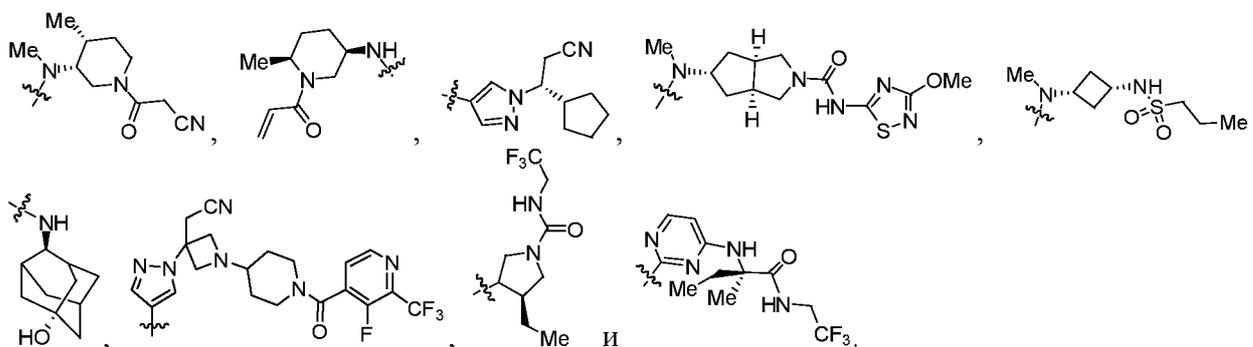


В другом предпочтительном варианте осуществления

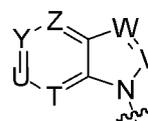
выбирают из следующей структуры:



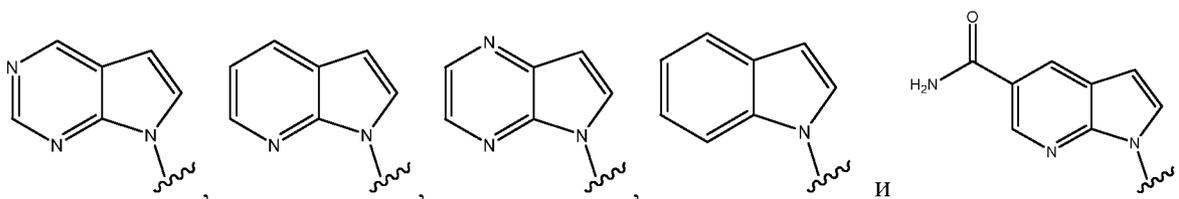
В другом предпочтительном варианте осуществления R^4 или R^5 каждый независимо выбирают из группы, состоящей из:



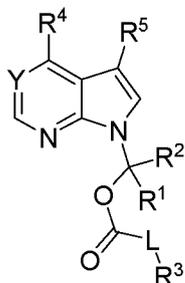
- 25 В другом предпочтительном варианте осуществления



выбирают из следующей структуры:



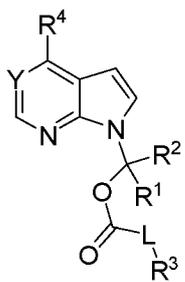
В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет структуру, представленную следующей формулой:



5 где,

Y представляет собой N, CH или C-C(O)NH₂;

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет структуру, представленную формулой (IIA):

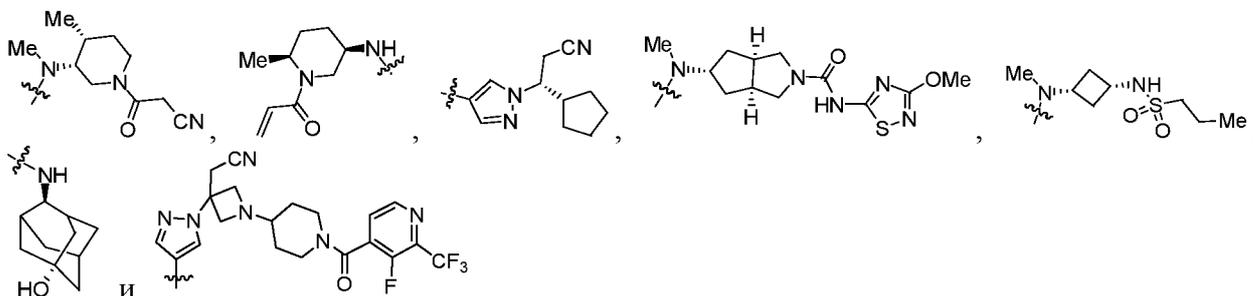


(IIA)

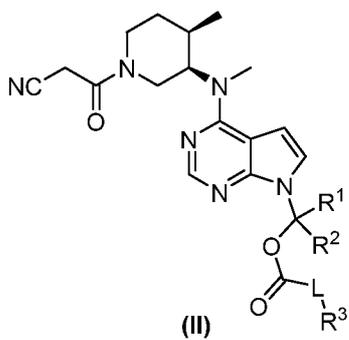
10 где,

Y представляет собой N или C-C(O)NH₂;

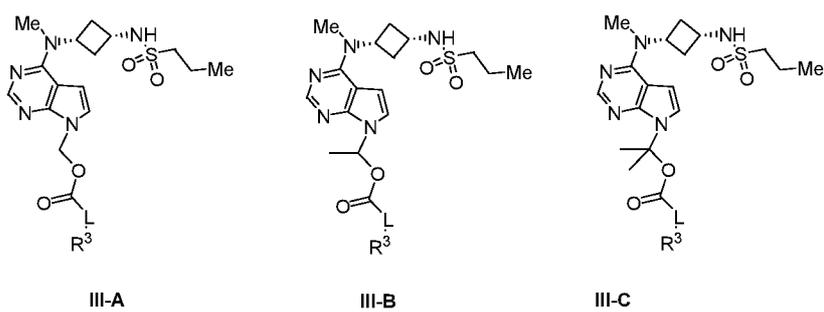
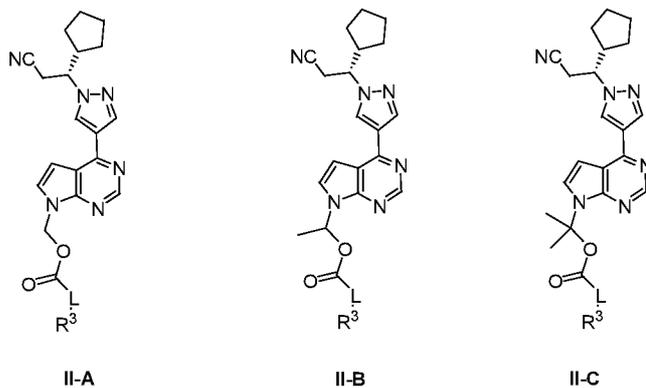
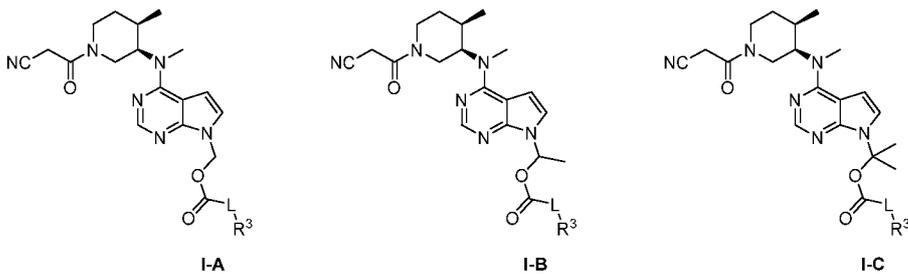
R⁴ выбирают из группы, состоящей из



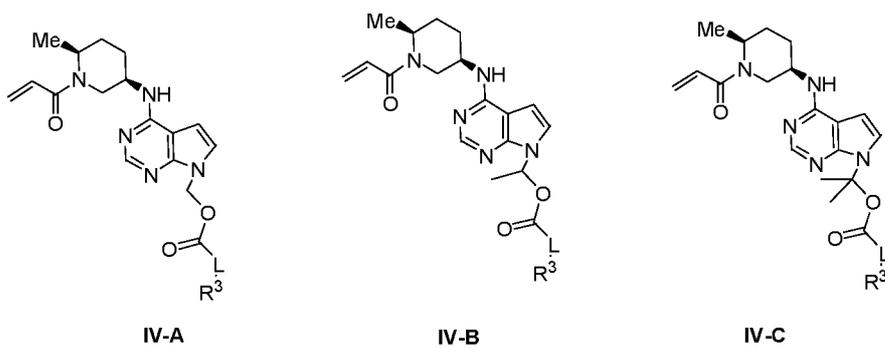
15 В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет структуру, представленную формулой (II):

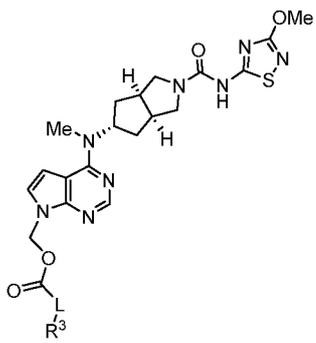


В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет следующую структуру:

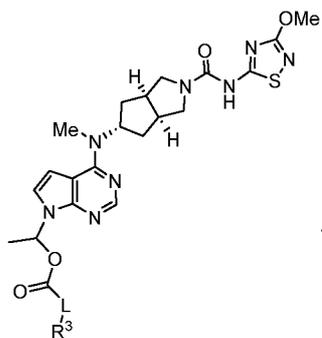


5

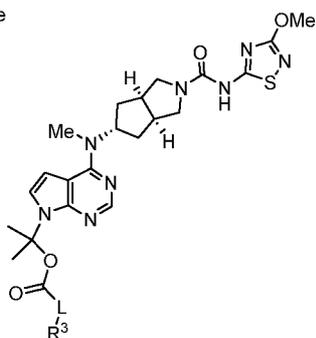




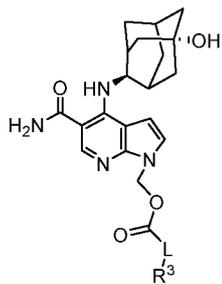
V-A



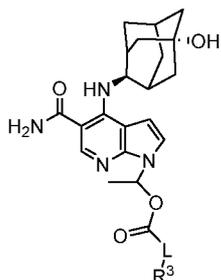
V-B



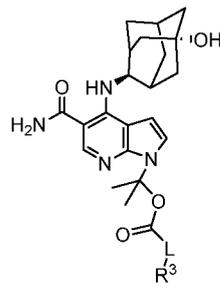
V-C



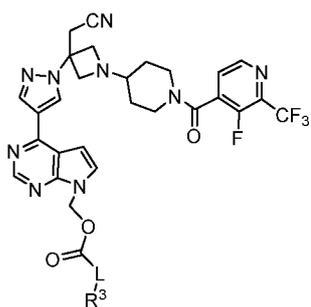
VI-A



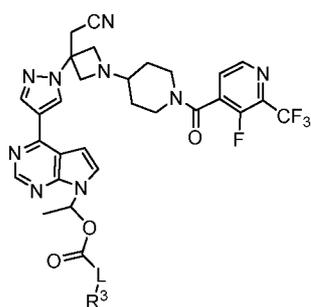
VI-B



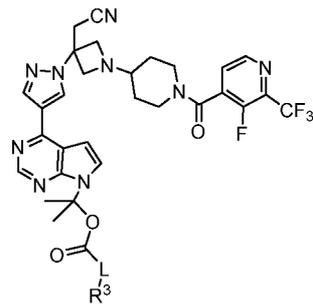
VI-C



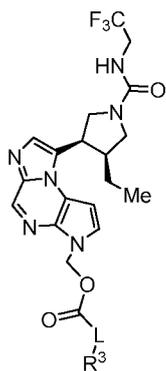
VII-A



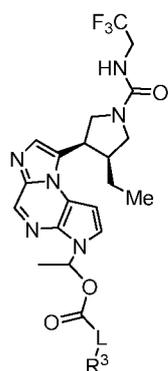
VII-B



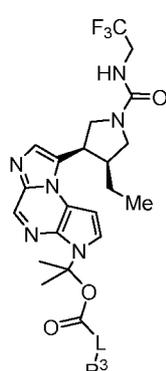
VII-C



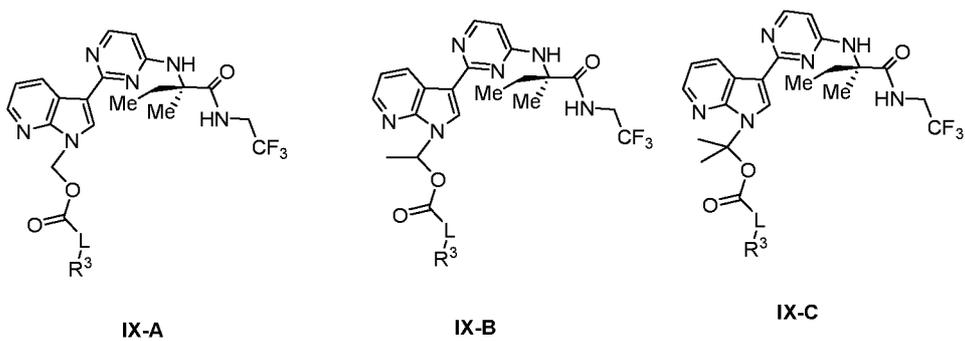
VIII-A



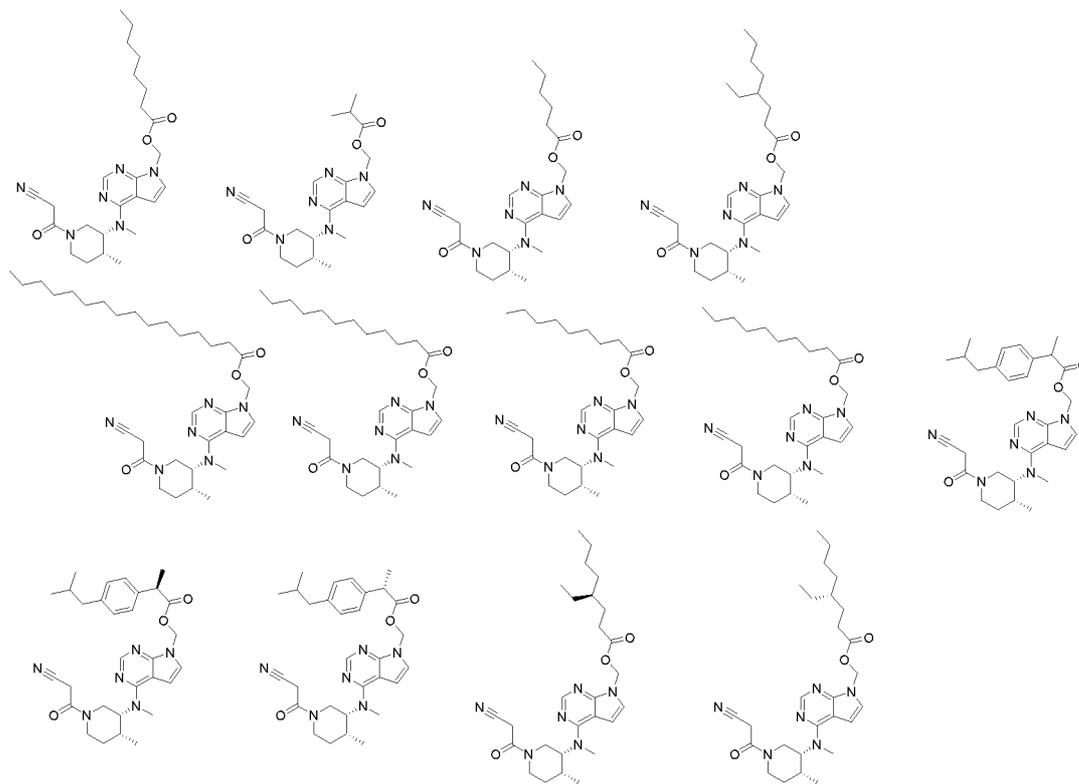
VIII-B

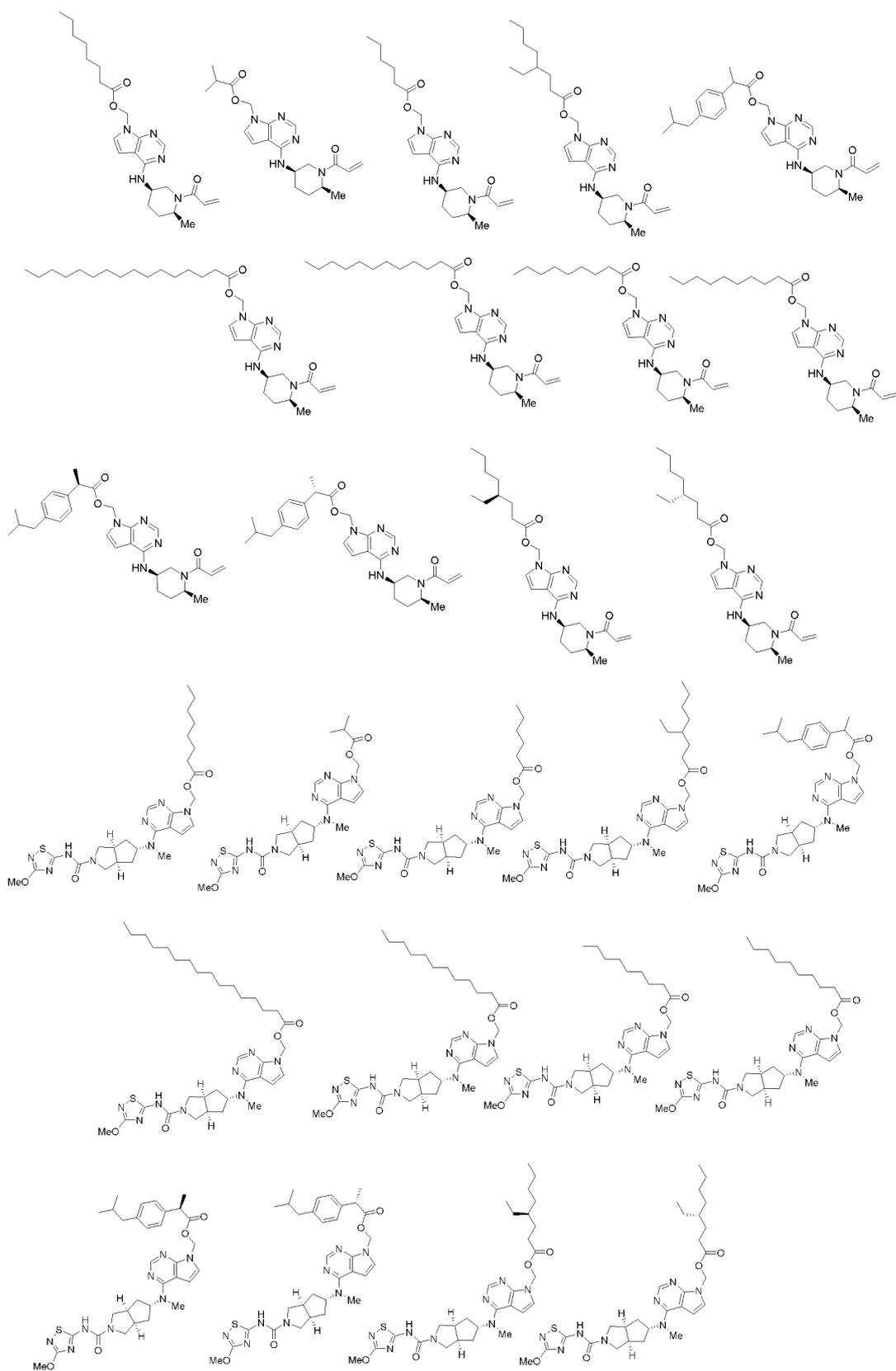


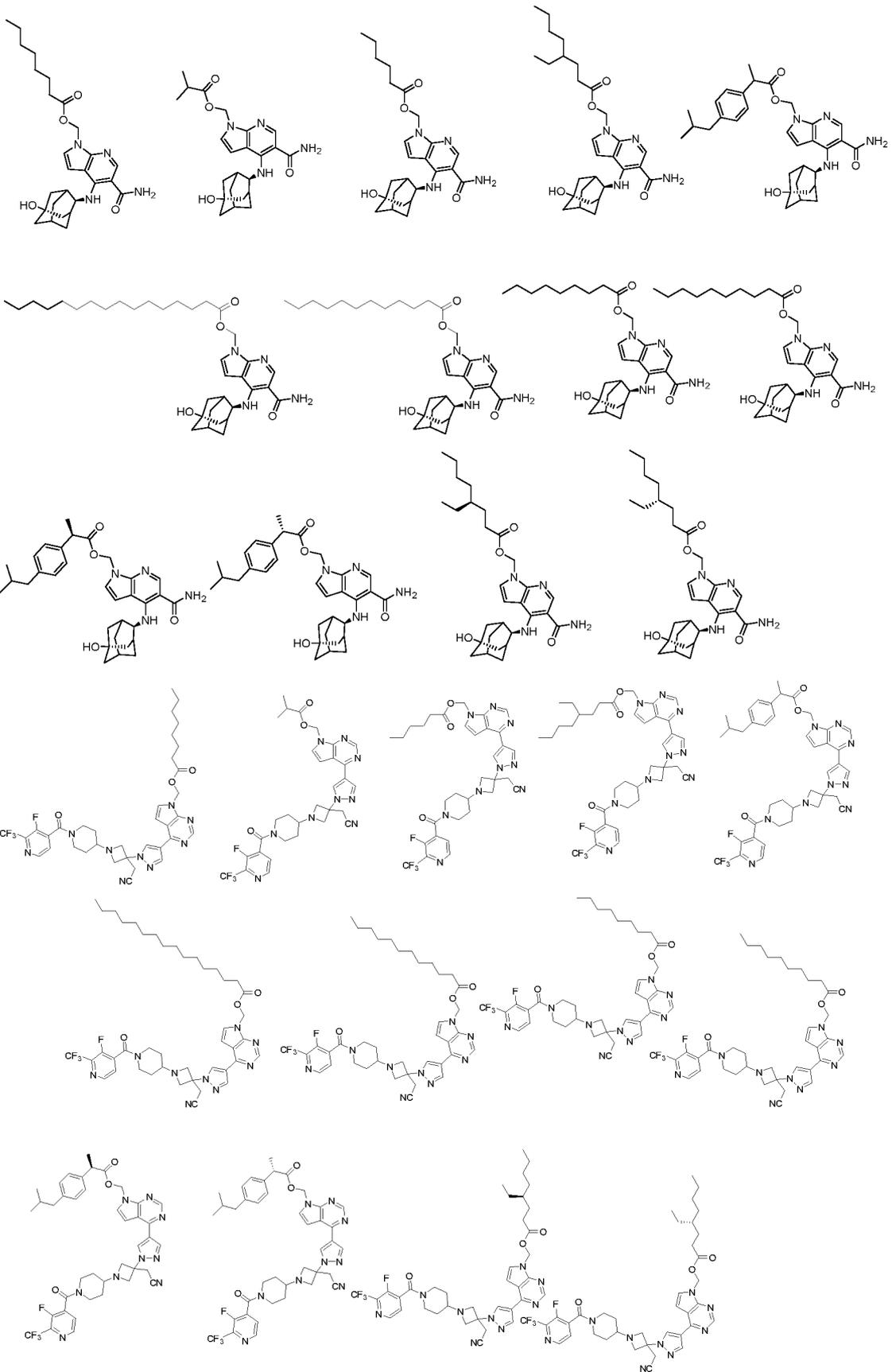
VIII-C

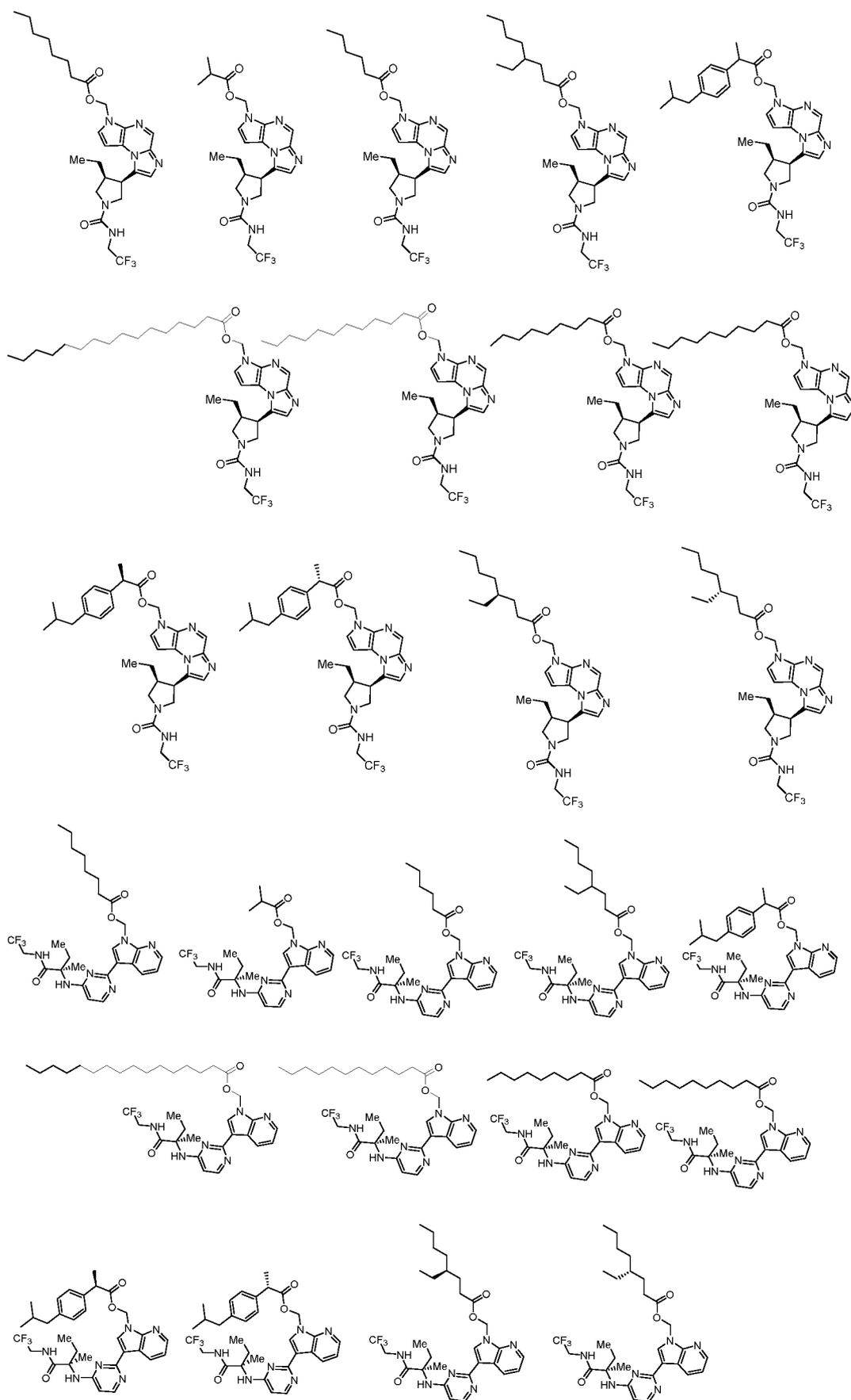


В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (I) имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



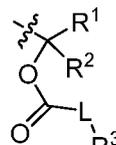






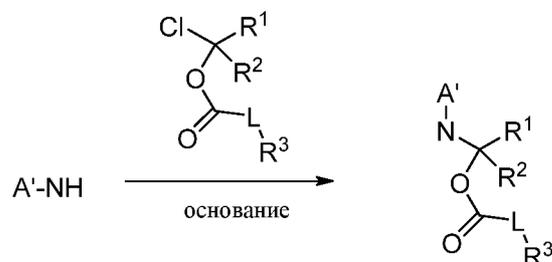
5 В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемой солью является гидрохлорид.

Во втором аспекте настоящего изобретения предлагается способ получения соединения, которое описано в первом аспекте настоящего изобретения, при этом атомы N, O в



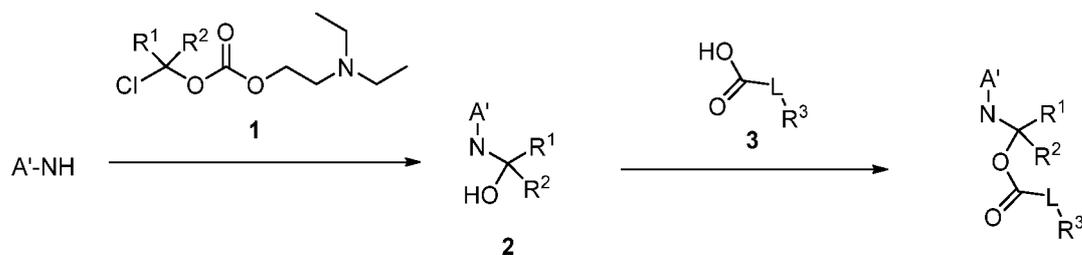
молекуле лекарственного средства G' присоединяются к по следующей схеме:

(1) схема 1:



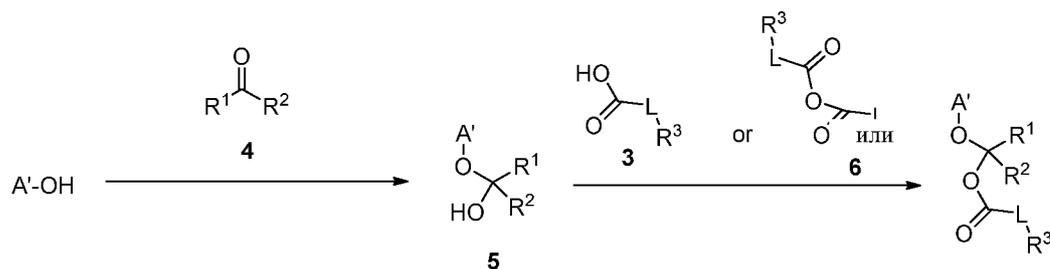
в приведенной выше формуле реакции A'-NH соответствует G', а A'-N соответствует G. Хлоралкиловый эфир реагирует с G' в щелочных условиях с присоединением атома N к фрагменту пролекарства по настоящему изобретению.

(2) схема 2:



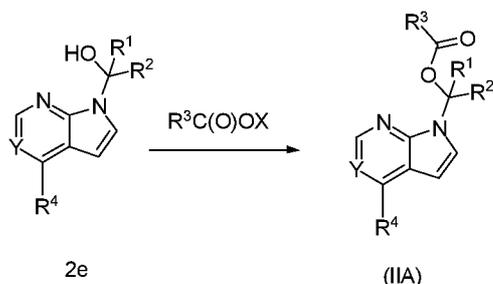
в приведенной выше формуле реакции A'-NH соответствует G', а A'-N соответствует G. В ходе двухэтапного процесса хлоралкилкарбонаты **1** сначала реагируют с G' с образованием промежуточного соединения **2**, которое затем конденсируют с **3** для присоединения атома N к фрагменту пролекарства по настоящему изобретению.

15 (3) схема 3:



20 В приведенной выше формуле реакции A'-OH соответствует G', а A'-O соответствует G. В щелочных или кислых условиях A'-OH конденсируется с карбонильным соединением **4** с образованием промежуточного соединения **5**, которое затем конденсируется с кислотой **3** или ангидридом **6** для присоединения атома O к фрагменту пролекарства по настоящему изобретению.

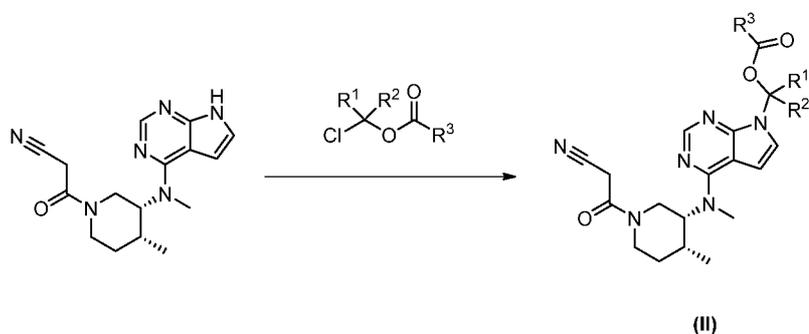
В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения соединения (IIA) включает следующие этапы:



5 Соединение формулы **2e** реагирует с $R^3C(O)X$ в инертном растворителе с получением соединения формулы (IIA); где Y является N или C-C(O)NH₂, X является OH или активирующей группой (предпочтительно галогеном или OC(O)R³), а все остальные группы соответствуют приведенным выше определениям.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ получения состоит из следующих этапов:

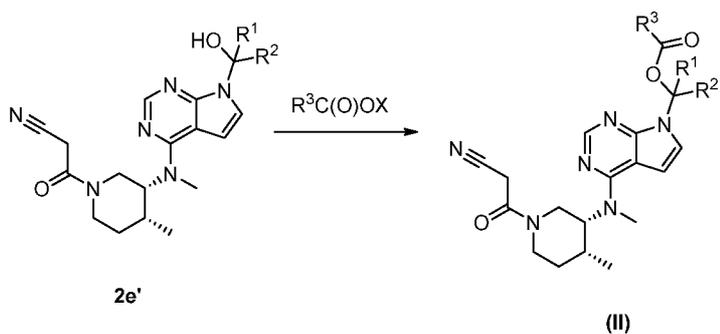
(1) схема 1:



10 Тофацитиниб в виде свободного основания реагирует с $R^3C(O)CR^1R^2Cl$ в инертном растворителе с получением соединения формулы (II);

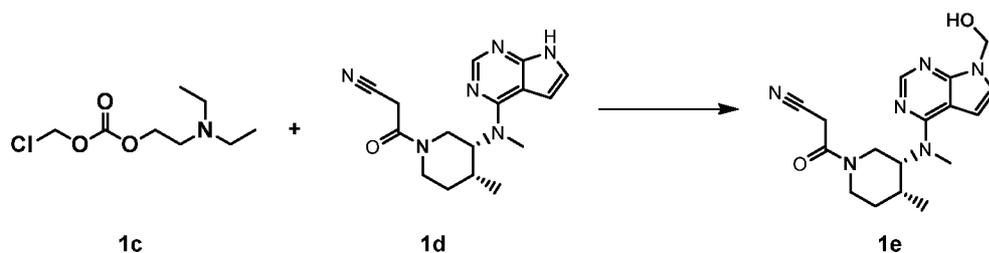
или

(2) схема 2:



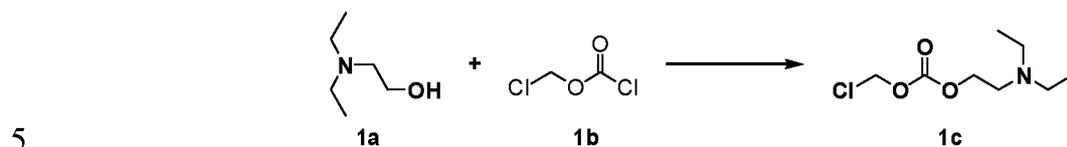
15 Соединение формулы **2e'** реагирует с $R^3C(O)X$ в инертном растворителе с получением соединения формулы (II); где X является OH или активирующей группой (предпочтительно галогеном или OC(O)R³), а все остальные группы соответствуют определениям, приведенным в первом аспекте настоящего изобретения.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления способ дополнительно состоит из следующих этапов:



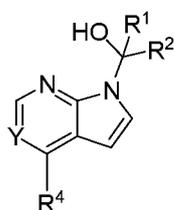
Соединение **1c** реагирует с соединением **1d** с получением соединения **1e**.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ дополнительно состоит из следующих этапов:



Соединение **1a** реагирует с хлорметилхлорформиатом с получением соединения **1c**.

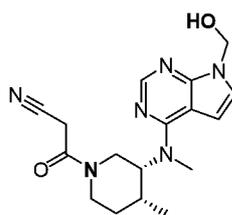
В третьем аспекте настоящего изобретения предложено промежуточное соединение, представленное формулой **2e**:



2e ;

10 где Y представляет собой N или C-C(O)NH₂; все остальные группы соответствуют приведенным выше определениям.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединение формулы **2e** имеет структуру, представленную формулой **1e**:



1e

15 В четвертом аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель и соединение по первому аспекту настоящего изобретения, либо его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой препарат для местного применения.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция также содержит усилители проникновения через кожу (например, поверхностно-активные вещества, диметилсульфоксид, децилметилсульфоксид, азоновые катализаторы, спиртовые катализаторы, летучие масла, аминокислоты, фосфолипиды, олеиновая кислота).

25

В другом предпочтительном варианте осуществления после чрескожного введения фармацевтического состава соединение формулы I метаболизируется *in vivo* с образованием тофацитиниба.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция предназначена для лечения или профилактики заболеваний, связанных с активностью или экспрессией JAK-киназы; предпочтительно заболевание выбирают из группы, которая состоит из: онкологических заболеваний, миелопролиферативных заболеваний, воспалений, иммунных заболеваний, состояний после трансплантации органов, вирусных
10 заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических заболеваний, аутоиммунных заболеваний у людей или животных, дерматологических заболеваний, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориазического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, миастении и псориаза.

В пятом аспекте настоящего изобретения предлагается использование соединения по
15 первому аспекту настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых солей или гидратов для приготовления фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с активностью или экспрессией JAK-киназы.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание выбирают из группы, состоящей из: онкологических заболеваний, миелопролиферативных заболеваний, воспалений, иммунных заболеваний, состояний после трансплантации органов, вирусных
20 заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний или метаболических заболеваний, аутоиммунных заболеваний у людей или животных, дерматологических заболеваний, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориазического артрита, воспалительных заболеваний кишечника, миастении и псориаза.

В шестом аспекте настоящего изобретения предложен состав для местного применения,
25 содержащий:

Соединение по первому аспекту настоящего изобретения;

Необязательный усилитель проникновения через кожу, предпочтительно усилитель
30 проникновения через кожу выбирают из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, диметилсульфоксида и его аналогов, азонов, производных пирролидона, спиртов, простых эфиров, жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот, а также их комбинаций;

Необязательный вспомогательный слой.

В другом предпочтительном варианте осуществления лекарственное средство
35 присутствует в одной фазе или в нескольких фазах, в растворе или в суспензии.

В другом предпочтительном варианте осуществления препарат используют в виде
40 растворов, суспензий, гелей, эмульсий, кремов, пен и в других формах.

В другом предпочтительном варианте осуществления вспомогательный слой является
45 мембранным полимером или полимером основной цепи.

В другом предпочтительном варианте осуществления вспомогательный слой выбирают из
40 группы, состоящей из: контактного клея, материала подложки, клеотталкивающего материала и вещества-носителя лекарственного средства.

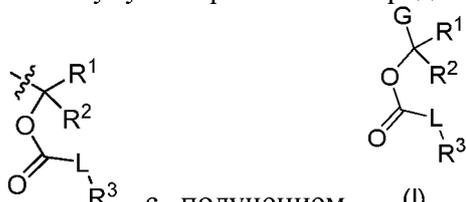
В другом предпочтительном варианте осуществления состав для местного применения
45 дополнительно содержит отделяемый слой.

В другом предпочтительном варианте осуществления состав представляет собой препарат
45 для трансдермальной доставки лекарственного средства.

В другом предпочтительном варианте осуществления состав представляет собой препарат с замедленным высвобождением.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ улучшения мембранной проницаемости молекулы лекарственного средства G', который включает следующие этапы:

Молекулу лекарственного средства G' модифицируют, чтобы ввести в молекулу фрагмент

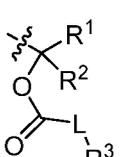
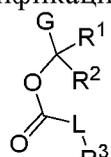


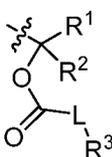
с получением (I) с ClogP > 4, при этом ClogP модифицированного пролекарственного вещества (I) увеличивается по меньшей мере на 1 относительно ClogP молекулы лекарственного средства G'.

10 В другом предпочтительном варианте осуществления ClogP модифицированной молекулы пролекарства (I) увеличивается по меньшей мере на 2 относительно ClogP молекулы лекарственного средства G'.

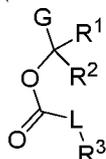
15 В другом предпочтительном варианте осуществления ClogP модифицированной молекулы пролекарства (I) увеличивается по меньшей мере на 3 относительно ClogP молекулы лекарственного средства G'.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ модификации молекулы

лекарственного средства G' фрагментом  с образованием (I) , в котором

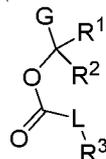
молекула лекарственного средства G' связана с .

20 В другом предпочтительном варианте осуществления значение Skin-Pampra Pe молекулы



пролекарства (I) увеличивается в 2–100 раз относительно исходной молекулы лекарственного средства G'.

В другом предпочтительном варианте осуществления значение Skin-Pampra Pe молекулы



25 пролекарства (I) увеличивается в 4–20 раз относительно исходной молекулы лекарственного средства G'.

Следует понимать, что в настоящем изобретении все технические признаки, конкретно описанные выше и ниже (в частности, в примерах), можно комбинировать друг с другом с получением новых или предпочтительных технических решений, описание которых не обязательно будет отдельно представлено в данном документе.

Подробное описание изобретения

После продолжительных и интенсивных исследований авторами изобретения было разработано соединение, представленное формулой (I). Соединение содержит гидрофильную часть и гидрофобную часть молекулы лекарственного средства, из-за чего оно обладает хорошими трансдермальными свойствами и может метаболизироваться в организме с образованием прототипного лекарственного средства после местного применения для выполнения процесса доставки лекарственного средства. На основании вышеизложенных результатов авторы совершили настоящее изобретение.

Определения

Используемый здесь термин «алкил» включает в себя линейный или разветвленный алкил. Например, C1-C6 алкил представляет собой алкил с линейной или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил и т.п., «C1-C20 алкил» имеет аналогичное значение. Термин «алкилен» относится к алкильной группе с одним утерянным атомом водорода, например, C1-C6 алкилен относится к линейному или разветвленному алкилену с 1–6 атомами углерода. Термин «гетероалкил» относится к одному или нескольким атомам углерода в углеродной цепи, которые заменены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O или S(O)_p; термин «гетероалкилен» имеет аналогичное значение.

Используемый здесь термин «C3-C8 циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, имеющей 3–8 атомов углерода. Она может быть моноциклической, как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п. Она также может быть бициклической, например, представлять собой мостиковое кольцо, конденсированное кольцо или спирокольцо. Термин «C3-C20-циклоалкил» имеет аналогичное значение.

Используемый здесь термин «C6-C14 арил» относится к арильной группе, имеющей 6–14 атомов углерода, как, например, фенил, нафтил и т.п.

Используемый здесь термин «5–10-членный гетероарил, имеющий 1–3 гетероатома, выбранный из группы, состоящей из N, S и O», относится к циклической ароматической группе, имеющей 5–10 атомов, в которой 1–3 атома представляют собой гетероатомы, выбранные из N, S и O. Она может представлять собой моноциклическое кольцо или быть в виде конденсированного кольца. В качестве конкретных примеров можно указать пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, триазинил, пирролил, пиазолил, имидазолил, (1,2,3)-триазолил и (1,2,4)-триазолил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил и т.д.

Используемый здесь термин «3–20-членный гетероциклил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической группе, состоящей из 3–20 циклических атомов, из которых 1–3 атома представляют собой гетероатомы, выбранные из N, S и O. Предпочтительно циклическая группа представляет собой 3–10-членный гетероциклил, либо 4–7-членный гетероциклил, либо 9–15-членный гетероциклил. Она может быть как моноциклическим, так и бициклическим кольцом, например, представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. В качестве конкретных примеров можно указать оксетанил, азетидинил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофурурил,

морфолинил и пирролил и т.д. Термин «3–8-членный гетероцикл» имеет аналогичное определение.

5 Если не указано специально, что группы, описанные в настоящем изобретении, являются «замещенными или незамещенными», группы по настоящему изобретению могут быть замещены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, цианогруппы, нитрогруппы, гидроксила, аминогруппы, C1-C6 алкиламиногруппы, C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C1-C6 алкоксигруппы, галогенированного C1-C6 алкила, галогенированного C2-C6 алкенила, галогенированного C2-C6 алкинила, галогенированной C1-C6 алкоксигруппы, аллила, бензила, C6-C12 арила, C1-C6 алкокси-C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси-карбонила, феноксикарбонила, C2-C6 алкинил-карбонила, C2-C6 алкенил-карбонила, C3-C6 циклоалкил-карбонила, C1-C6 алкил-сульфонила и др.

15 Используемый здесь термин «галоген» или «атом галогена» относится к F, Cl, Br и I. Более предпочтительно галоген или атом галогена выбирают из F, Cl и Br. «Галогенированный» означает замещение атомом(ами), выбранным(и) из F, Cl, Br и I.

20 Если не указано иное, структурная формула, описанная в настоящем изобретении, включает все изомерные формы (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) изомеры): например, с R- и S-конфигурацией асимметричных центров, (Z) и (E) изомеры двойных связей и др. Таким образом, отдельный стереохимический изомер соединения по настоящему изобретению, либо смесь его энантиомеров, диастереомеров или геометрических изомеров (или конформационных изомеров) находятся в рамках настоящего изобретения.

Используемый здесь термин «гидрат» относится к комплексу, образуемому при координации соединения по настоящему изобретению с водой.

25 Соединения по настоящей заявке могут быть получены разными способами синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, образуемые при комбинировании конкретных вариантов осуществления с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, хорошо известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают, помимо прочего, примеры, описанные в настоящей заявке.

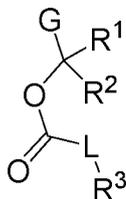
Растворитель, используемый в настоящей заявке, может являться коммерчески доступным материалом.

35 В настоящей заявке используются следующие сокращения: aq – водный раствор; HATU – O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат; EDCI – N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид; м-ХНБК – 3-хлорпероксибензойная кислота; eq – аналогичный, неоднозначный; CDI – карбонилдиимидазол; ДХМ – дихлорметан; PE – петролейный эфир; DIAD – диизопропилазодикарбоксилат; ДМФА – N,N-диметилформамид; ДМСО – диметилсульфоксид; EtOAc – этилацетат; EtOH – этанол; MeOH – метанол; Cbz – бензилоксикарбонил (аминозащитная группа); Boc – трет-бутоксикарбонил (аминозащитная группа); HOAc – уксусная кислота; NaCNBH₃ – натрия цианоборгидрид; к.т. – комнатная температура; ТГФ – тетрагидрофуран; ТФУК – трифторуксусная кислота; DIPEA – диизопропилэтиламин; Boc₂O – ди-трет-бутилдикарбонат; LDA – лития диизопропиламмоний.

Названия соединений давали самостоятельно, либо с использованием программного обеспечения ChemDraw®. Названия коммерчески доступных соединений приведены по каталогу поставщиков.

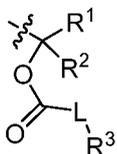
Пролекарственные соединения, подходящие для местного применения

- 5 В настоящем изобретении предложена молекула пролекарства лекарственного средства и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, характеризующиеся тем, что после применения молекула пролекарства метаболизируется *in vivo* с образованием лекарственного средства G'; при этом коэффициент гидрофобности ClogP молекулы лекарственного средства G' составляет менее 3. Молекула пролекарственного соединения имеет структуру, представленную формулой (I):

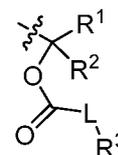


(I)

- 10 где G представляет собой частичный структурный фрагмент, образуемый путем потери функциональных групп или атомов водорода в молекуле лекарственного средства G' с



присоединением к через какие-либо из атомов N, O или S внутри молекулы.



- 15 В настоящем изобретении липофильная группа, представленная в виде эффективно увеличивать трансдермальное проникновение соединения, за счет чего получают новые соединения, которые можно применять местно с последующим метаболитированием в молекулы прототипного соединения. Молекула Лекарственного средства G', подходящее для молекулы пролекарства может иметь любую структуру, при этом в предпочтительных вариантах осуществления лекарственное средство должно иметь коэффициент гидрофобности ClogP менее 3.

- 20 Поскольку такие лекарственные соединения имеют липофильную и гидрофильную часть в своей структуре, они обладают очень хорошей мембранной проницаемостью, за счет чего значительно усиливается трансдермальное проникновение молекулы лекарственного средства при нанесении на кожу. Предпочтительно молекула лекарственного средства используется при дерматологических заболеваниях, например, в качестве ингибитора JAK, ингибитора MEK, ингибитора ВТК и т.п.

- 25 R¹ и R² каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, замещенного или незамещенного C1-C6 алкила, замещенного или незамещенного C1-C6 гетероалкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила и замещенного или незамещенного 3-8-членного гетероцикла, либо R¹ и R² вместе с присоединенными к ним атомами углерода образуют C3-C8 карбоцикл или гетероцикл;

L выбирают из группы, состоящей из химической связи, замещенного или незамещенного C1-C6 алкилена и замещенного или незамещенного C1-C6 гетероалкилена;

- 35 R³ выбирают из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C1-C20 алкила, замещенного или незамещенного C3-C20 циклоалкила, замещенного или незамещенного C1-C20 гетероалкила, замещенного или незамещенного 3-20-членного гетероцикла и

- замещенного или незамещенного С₆-С₁₄ арила, либо R³ присоединяется к R¹ или R² таким образом, что образуется замещенное или незамещенное 5–20-членное лактонное кольцо или гетеролактонное кольцо, при этом гетеролактонное кольцо относится к циклической основной цепи лактонного кольца, содержащей 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;
- 5
- p выбирают из 0, 1 или 2;
- где гетероалкил относится к одному или нескольким атомам углерода в углеродной цепи, замещенным на гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;
- гетероцикллил содержит 1–3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;
- 10
- если не указано иное, «замещенный» означает замещение одним или несколькими (например, 2, 3, 4 и т.д.) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, С₁-С₆ алкила, галогенированного С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкоксигруппы, галогенированной С₁-С₆ алкоксигруппы, С₃-С₈ циклоалкила, галогенированного С₃-С₈ циклоалкила, С₃-С₈ гетероциклила, оксогруппы, -CN, гидроксила, аминогруппы, карбоксила, амида, сульфонида, сульфонила и группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, при этом группу выбирают из С₆-С₁₀ арила, галогенированного С₆-С₁₀ арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и галогенированного 5–10-членного гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, S и O; при этом заместители выбирают из группы, состоящей из галогена, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкоксигруппы и =O.
- 15
- 20

Фармацевтическая композиция и способ применения

- Поскольку соединение по настоящему изобретению способно метаболизироваться *in vivo* с образованием терапевтически активного действующего вещества после местного применения, соединение по настоящему изобретению и его различные кристаллические формы, фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, гидраты или сольваты, а также фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению в качестве основного действующего вещества, можно использовать для профилактики и лечения (стабилизации, купирования или лечения) различных аутоиммунных заболеваний и состояний, вызываемых воспалением, в том числе, онкологических заболеваний, миелопролиферативных заболеваний, воспалений, иммунных заболеваний, состояний после трансплантации органов, вирусных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических заболеваний и т.д.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45

друг с другом без заметного снижения эффективности соединения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают в себя целлюлозу и ее производные (например, натрия карбоксиметилцеллюлозу, натрия этилцеллюлозу, целлюлозы ацетат и т.д.), желатин, тальк, твердые смазывающие вещества (например, стеариновую кислоту, магния стеарат), кальция сульфат, растительное масло (например, соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и т.д.), полиолы (например, пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит и т.д.), эмульгаторы (например, Tween®), смачивающие вещества (например, натрия лаурилсульфат), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, апирогенную воду и т.д.

10 Пролечкарственное соединение по настоящему изобретению должно с легкостью включаться в фармацевтическую композицию, содержащую одно или несколько соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые носители. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е издание (Истон, Пенсильвания, Mack Publishing Co., 1995 г.), где описаны типичные носители и общие способы получения

15 фармацевтических составов. Для получения фармацевтических составов, содержащих соединение по настоящему изобретению, используются описанные способы, либо их модифицированные варианты. Как упоминалось выше, соединения по настоящему изобретению также могут применяться в виде фармацевтических приемлемых солей и в других формах.

20 Соединение по настоящему изобретению можно применять в виде лекарственных препаратов, содержащих обычно используемые нетоксичные фармацевтические носители, вспомогательные вещества и наполнители, и подходящих для приема внутрь, парентерального введения, местного применения, ректального введения, назального применения, вагинального введения, либо с использованием имплантов, содержащих

25 соединение по настоящему изобретению. Предпочтительно соединение по настоящему изобретению можно вводить через кожу или ткани слизистых оболочек с помощью обычно используемых систем для местной доставки, в которых действующее вещество находится в многослойной структуре, которую наносят на кожу и которая функционирует как система для доставки лекарственного средства. В такой структуре фармацевтический

30 состав находится в слое под верхним защитным слоем, т.е., в так называемом «резервуарном» слое. В многослойной структуре может быть один или несколько резервуаров. В одном примере резервуар содержит полимерную матрицу из фармацевтически приемлемого клейкого вещества, которое обеспечивает фиксацию системы на коже во время нанесения. Подходящими клейкими веществами для фиксации

35 на коже являются, помимо прочего, полиэтилен, полисилоксан, полиизобутилен, полиакрилаты, полиуретаны и другие материалы. В качестве альтернативы резервуар, содержащий лекарственное средство, и клейкое вещество для фиксации на коже могут быть в виде отдельных различающихся слоев, при этом клейкое вещество должно находиться под резервуаром, а резервуар может представлять собой полимерную матрицу,

40 описанную выше, в виде резервуара с жидкостью или гидрогелем, либо может быть представлен в других формах.

В таких многослойных системах защитный слой, являющийся верхней поверхностью системы, действует в качестве основного структурного элемента многослойной системы, обеспечивающего ее гибкость при фиксации. Вещество, выбранное для защитного слоя,

45 должно быть практически непроницаемым для действующего вещества и всех других веществ, присутствующих в составе; защитный слой предпочтительно должен быть выполнен в виде мягкого эластичного листа или мембраны. Полимерами, подходящими для использования в качестве защитного слоя, могут быть полиэтилен, полипропилен, полиэфир и другие аналогичные материалы.

50 При хранении и до использования в многослойной структуре должен присутствовать отделяемый слой. Перед использованием этот слой удаляют, открывая либо нижнюю

часть системы, либо резервуар с лекарственным средством, либо отдельный слой, содержащий клейкое вещество для фиксации системы на коже. Отделяемый слой должен быть изготовлен из материала, непроницаемого для лекарственного средства и вспомогательных веществ.

- 5 Устройства для местной доставки лекарственного средства могут быть произведены обычными методами, известными в данной области техники, например, путем заливки жидкой смеси из клейкого вещества, лекарственного средства и вспомогательных веществ на защитный слой, с последующим нанесением отделяемого слоя. Аналогичным образом
10 клейкую смесь можно налить на отделяемый слой, а затем нанести на защитный слой. Альтернативно, резервуары для лекарственного средства могут быть произведены без действующего вещества и вспомогательных веществ, а затем заполнены смесью действующего вещества и вспомогательных веществ путем погружения.

- 15 Многослойная система для местной доставки также может содержать усилители проникновения через кожу. Поскольку ввиду малой проницаемости некоторых лекарственных средств через кожу, из-за которой терапевтическое количество лекарственного средства не может попасть в организм через определенный участок неповрежденной кожи, существует необходимость включения усилителей проникновения через кожу в состав этих лекарственных препаратов. Подходящие усилители хорошо известны в данной области техники и включают, например, диметилсульфоксид (ДМСО),
20 диметилформамид (ДМФА), N,N-диметилацетамид (ДМА), децилметилсульфоксид (C10MSO), C2-C6 алкандиолы и 1-замещенные азепан-2-оны.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми терапевтическими средствами.

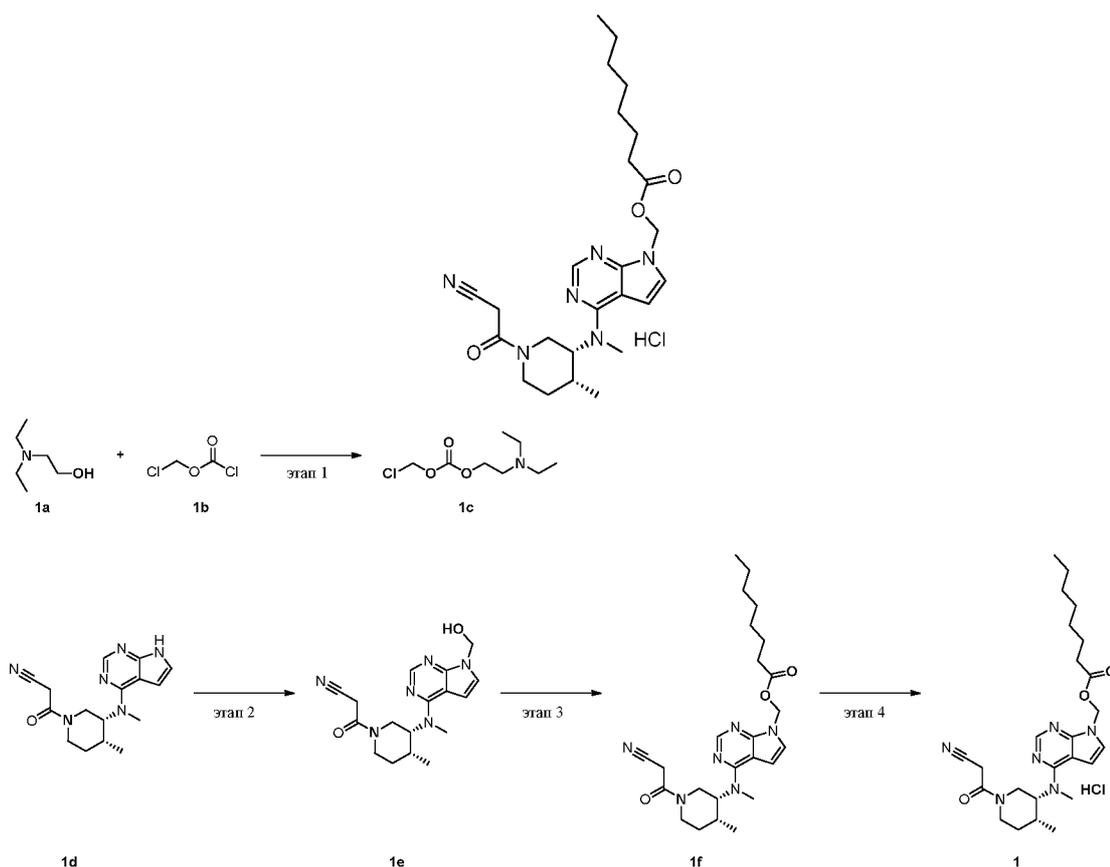
- 25 При введении в комбинации фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько (2, 3, 4 или более) других фармацевтически приемлемых терапевтических средств. Одно или несколько (2, 3, 4 или более) других фармацевтически приемлемых терапевтических средств можно использовать одновременно, отдельно или последовательно с соединениями по настоящему изобретению для профилактики и лечения цитокин- или интерферон-опосредованных состояний.

- 30 При использовании в фармацевтических композициях соединение по настоящему изобретению должно наноситься нуждающемуся в нем млекопитающему (например, человеку) в безопасном и эффективном количестве, при этом применяемая доза должна представлять собой фармацевтически эффективную дозу. Для человека весом 60 кг суточная доза обычно составляет 1–2000 мг, предпочтительно 1–500 мг. Конечно,
35 конкретная доза должна также зависеть от других факторов, например, от пути введения, состояния здоровья пациента, которые находятся в компетенции квалифицированного врача.

- 40 Далее представлено дополнительное описание настоящего изобретения в сочетании с конкретными вариантами осуществления. Следует понимать, что эти примеры используются только для иллюстрации, а не с целью ограничения объема настоящего изобретения. Для экспериментальных методов в следующих примерах, где конкретные условия не указаны, обычно предусмотрены стандартные условия, либо они соответствуют указанным в инструкциях производителя. Если не указано иное,
45 процентные доли и части рассчитаны по массе.

Примеры

Пример 1



Этап 1

5 Соединение **1a** (4,00 г, 34,13 ммоль) и пиридин (5,40 г, 68,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл), к указанному раствору по каплям добавляли хлорметилхлорформиат (4,90 г, 38,00 ммоль) при 0 °С в среде N₂, после добавления смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 4 ч. По окончании реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **1c** (12,00 г).

10

Этап 2

Неочищенный продукт **1c** (12,00 г, 34,13 ммоль), **1d** (5,00 г, 16,01 ммоль) и калия карбонат (6,60 г, 47,75 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) в газообразной среде N₂ и полученный раствор перемешивали при температуре 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (ацетонитрил:вода = 0–100 %) с получением **1e** (3,00 г), выход: 55 %.

15

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 343, найденное значение 343.

Этап 3

20 **1e** (1,10 г, 3,21 ммоль) и триэтиламин (650 мг, 6,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), к полученному раствору при 0 °С в газообразной среде N₂ добавляли октаноилхлорид (750 мг, 4,61 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. По окончании реакции реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали водой (50 мл x 1). Органическую фазу сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил:вода = 0–100 %) с получением **1f** (600 мг), выход: 40 %.

25

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 469, найденное значение 469.

Этап 4

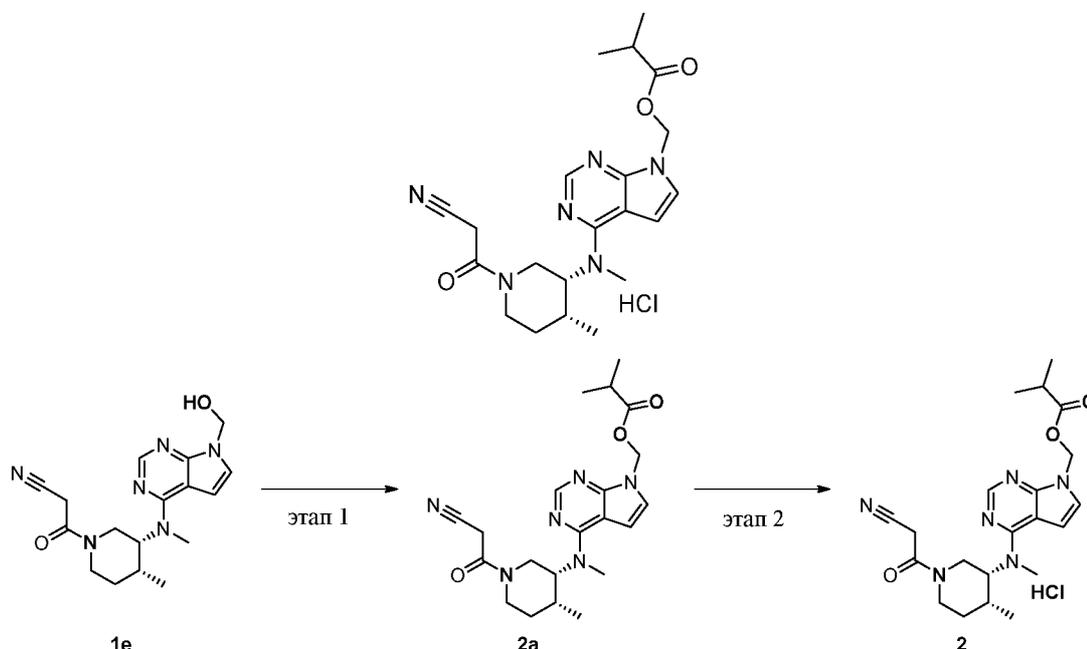
1f (600 мг, 1,28 ммоль) растворяли в этилацетате (30 мл), к полученному раствору в газообразной среде N₂ медленно добавляли раствор хлороводорода в этилацетате (5 М, 0,30 мл, 1,50 ммоль). После добавления по каплям смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч, твердое вещество получали путем концентрирования при пониженном давлении, поддерживая температуру ниже 20 °С, после чего лиофилизировали в растворе ацетонитрила (10 мл) и воды (100 мл) с получением **1** (620 мг), выход: 96 %.

¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,29–8,26 (мультиплет, 1H), 7,40–7,40 (мультиплет, 1H), 6,77 (шир. синглет, 1H), 6,15–6,14 (мультиплет, 2H), 4,77 (шир. синглет, 1H), 4,16–3,94 (мультиплет, 3H), 3,88–3,65 (мультиплет, 2H), 3,42–3,41 (мультиплет, 1H), 3,29 (синглет, 3H), 2,41–2,33 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,89–1,74 (мультиплет, 1H), 1,62–1,56 (мультиплет, 1H), 1,51–1,44 (мультиплет, 3H), 1,24–1,16 (мультиплет, 8H), 1,04–1,01 (мультиплет, 3H), 0,83–0,80 (мультиплет, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 469, найденное значение 469.

15

Пример 2

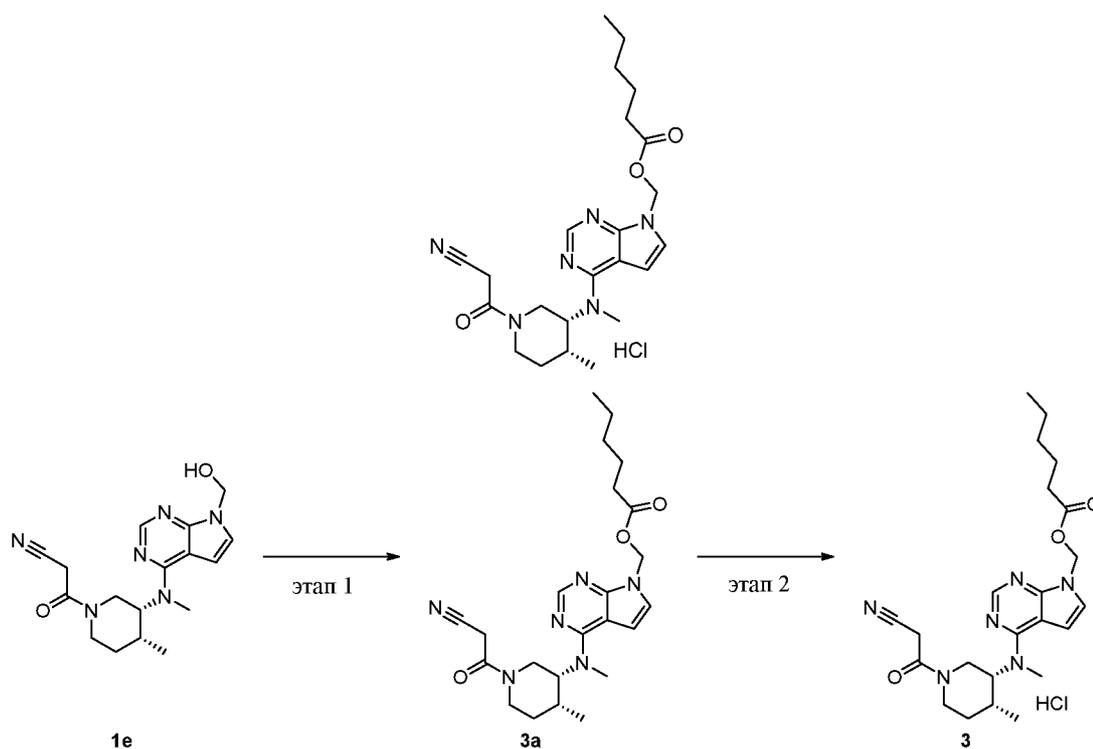


2 (500 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера 1, выход за две стадии: 39 %.

¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,40–8,36 (мультиплет, 1H), 7,53 (шир. синглет, 1H), 6,87 (brs, 1H), 6,20–6,18 (мультиплет, 2H), 4,67 (шир. синглет, 1H), 4,19–3,73 (мультиплет, 5H), 3,43–3,41 (мультиплет, 1H), 3,33 (синглет, 3H), 2,56–2,51 (мультиплет, 1H), 2,41–2,40 (мультиплет, 1H), 1,88–1,76 (мультиплет, 1H), 1,61–1,58 (мультиплет, 1H), 1,12–1,10 (мультиплет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 413, найденное значение 413.

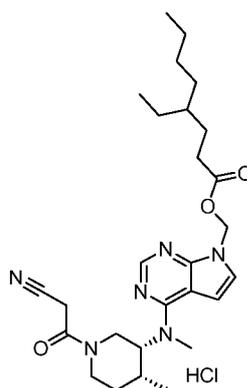
Пример 3

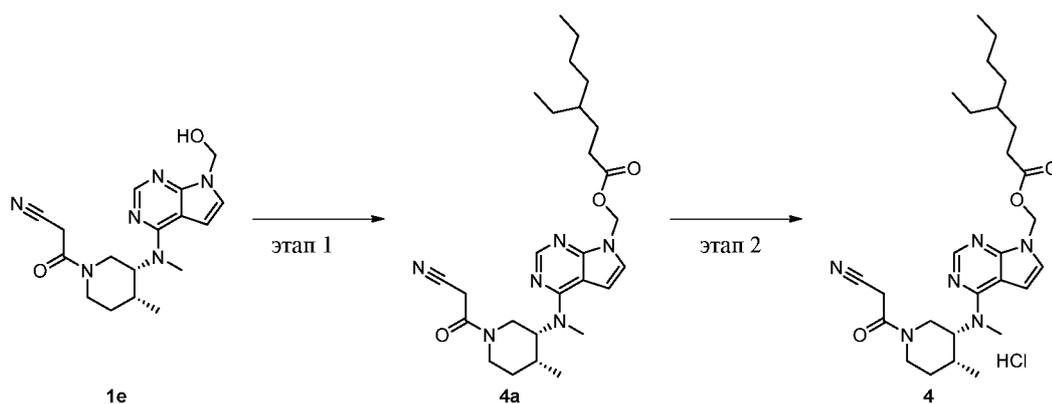


3 (500 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера **1**, выход за две стадии: 37 %.

- 5 ^1H -ЯМР(400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,38–8,34 (мультиплет, 1H), 7,50 (шир. синглет, 1H), 6,85(шир. синглет, 1H), 6,19–6,17 (мультиплет, 2H), 4,68(шир. синглет, 1H), 4,19–3,74 (мультиплет, 4H), 3,43–3,32 (мультиплет, 5H), 2,42–2,39 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,89–1,78 (мультиплет, 1H), 1,57–1,46 (мультиплет, 3H), 1,24–1,16 (мультиплет, 4H), 1,07–1,02 (мультиплет, 3H), 0,82–0,78 (мультиплет, 3H).
- 10 ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441, найденное значение 441.

Пример 4



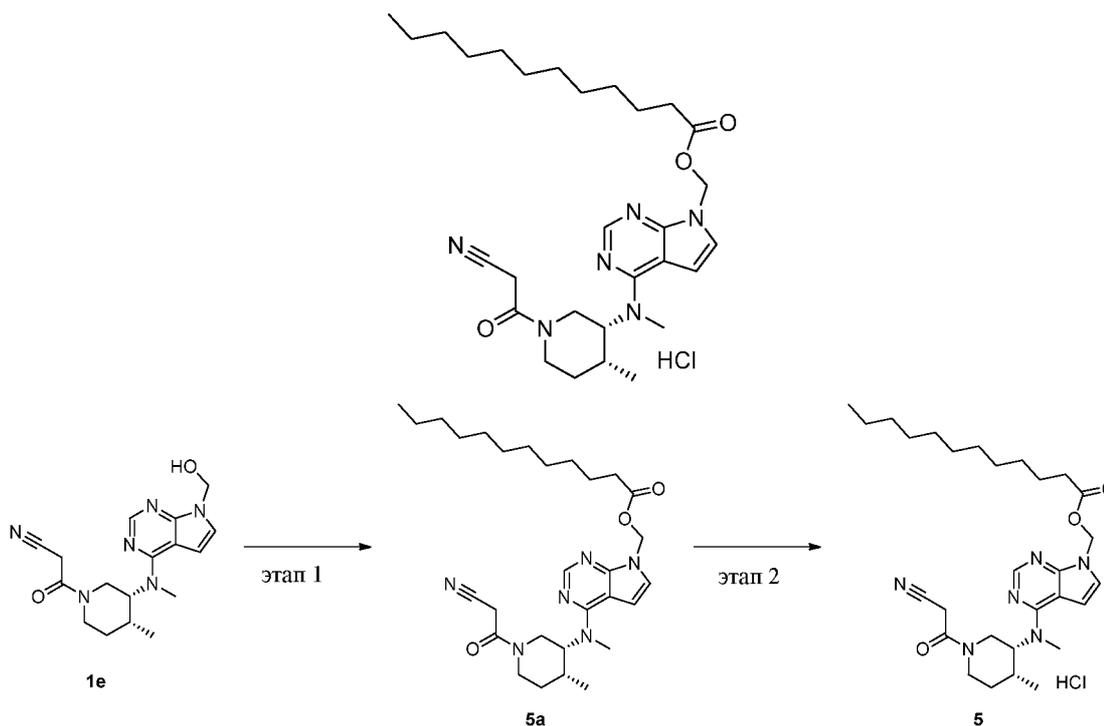


4 (4,47 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера **1**, выход за две стадии: 64 %.

¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,38–8,34 (мультиплет, 1H), 7,52–7,50 (мультиплет, 1H), 6,86–6,85 (мультиплет, 1H), 6,20–6,18 (мультиплет, 2H), 4,69 (шир. синглет, 1H), 4,19–3,74 (мультиплет, 5H), 3,43–3,41 (мультиплет, 1H), 3,33 (синглет, 3H), 2,44–2,41 (мультиплет, 1H), 2,28 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 1H), 1,91–1,80 (мультиплет, 1H), 1,62–1,57 (мультиплет, 1H), 1,46–1,44 (мультиплет, 2H), 1,20–1,02 (мультиплет, 12H), 0,84–0,80 (мультиплет, 3H), 0,76–0,72 (мультиплет, 3H).

10 ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 497, найденное значение 497.

Пример 5

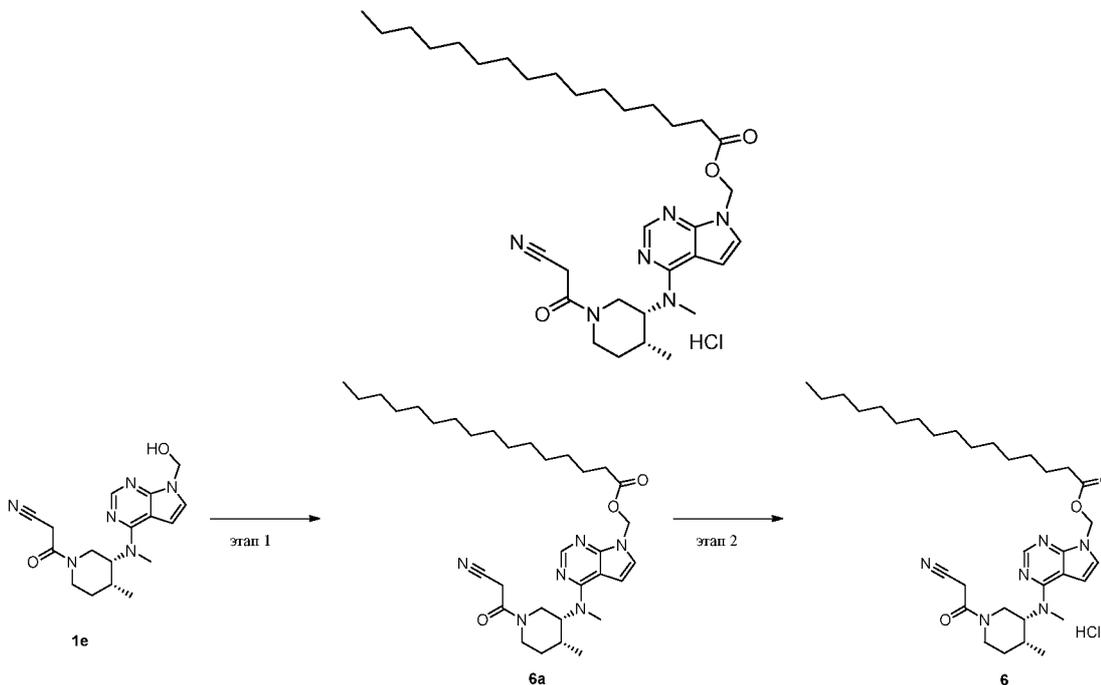


15 **5** (815 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера **1**, выход за две стадии: 42 %.

¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,27–8,26 (мультиплет, 1H), 7,40–7,39 (мультиплет, 1H), 6,76–6,75 (мультиплет, 1H), 6,15–6,14 (мультиплет, 2H), 4,77 (шир. синглет, 1H), 4,17–3,70 (мультиплет, 5H), 3,43–3,20 (мультиплет, 5H), 2,41–2,33 (мультиплет, 1H), 2,28 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,89–1,74 (мультиплет, 1H), 1,59–1,45 (мультиплет, 3H), 1,28–1,17 (мультиплет, 16H), 1,04–1,01 (мультиплет, 3H), 0,87–0,83 (мультиплет, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 525, найденное значение 525.

Пример 6

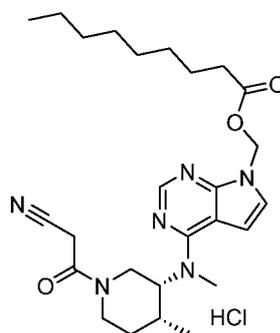


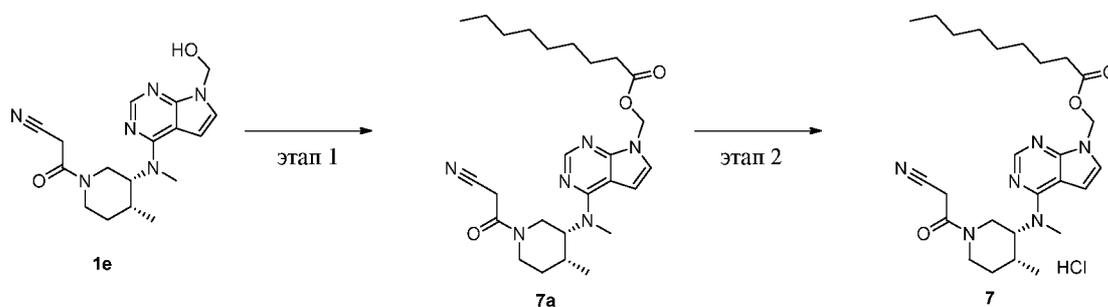
6 (510 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера **1**, выход за две стадии: 35 %.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,30–8,27 (мультиплет, 1H), 7,42–7,41 (мультиплет, 1H), 6,78–6,77 (мультиплет, 1H), 6,16–6,15 (мультиплет, 2H), 4,73 (шир. синглет, 1H), 4,17–3,70 (мультиплет, 5H), 3,42–3,40 (мультиплет, 1H), 3,29 (синглет, 3H), 2,40–2,38 (мультиплет, 1H), 2,28 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,89–1,76 (мультиплет, 1H), 1,62–1,45 (мультиплет, 3H), 1,27–1,17 (мультиплет, 24H), 1,05–1,01 (мультиплет, 3H), 0,87–0,83 (мультиплет, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 581, найденное значение 581.

Пример 7





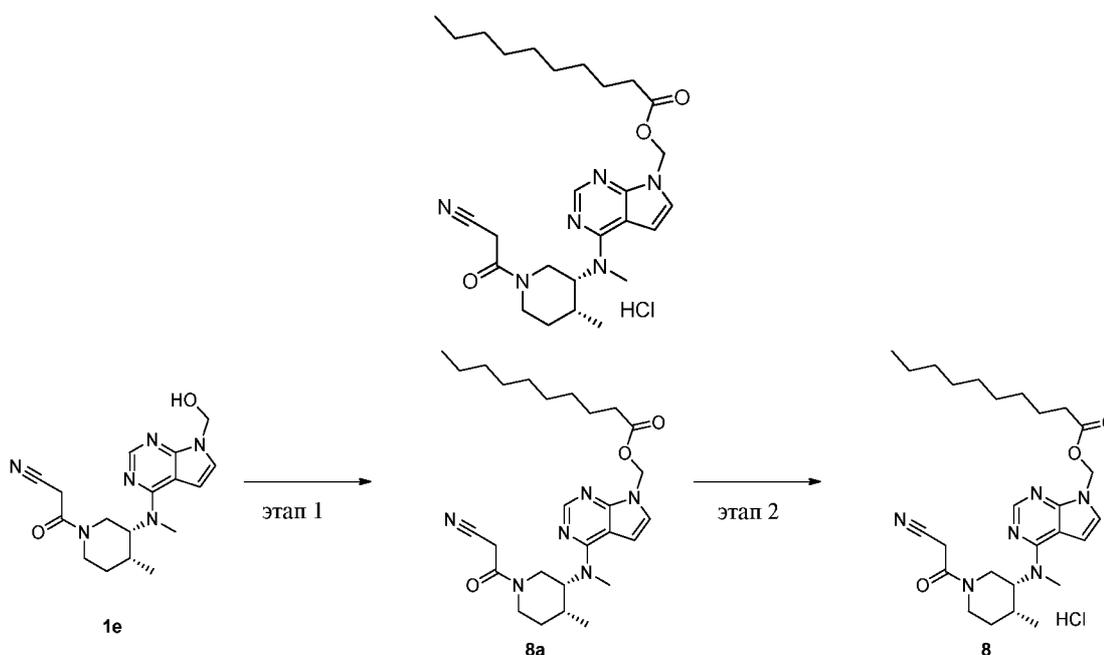
7 (350 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера 1, выход за две стадии: 33 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,37–8,37 (мультиплет, 1H), 7,52–7,49 (мультиплет, 1H), 6,85 (шир. синглет, 1H), 6,19–6,17 (мультиплет, 2H), 4,70 (шир. синглет, 1H), 4,18–3,71 (мультиплет, 5H), 3,42–3,40 (мультиплет, 1H), 3,32 (синглет, 3H), 2,42–2,37 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,90–1,86 (мультиплет, 1H), 1,62–1,46 (мультиплет, 3H), 1,24–1,17 (мультиплет, 10H), 1,07–1,02 (мультиплет, 3H), 0,83–0,82 (мультиплет, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 483, найденное значение 483.

10

Пример 8

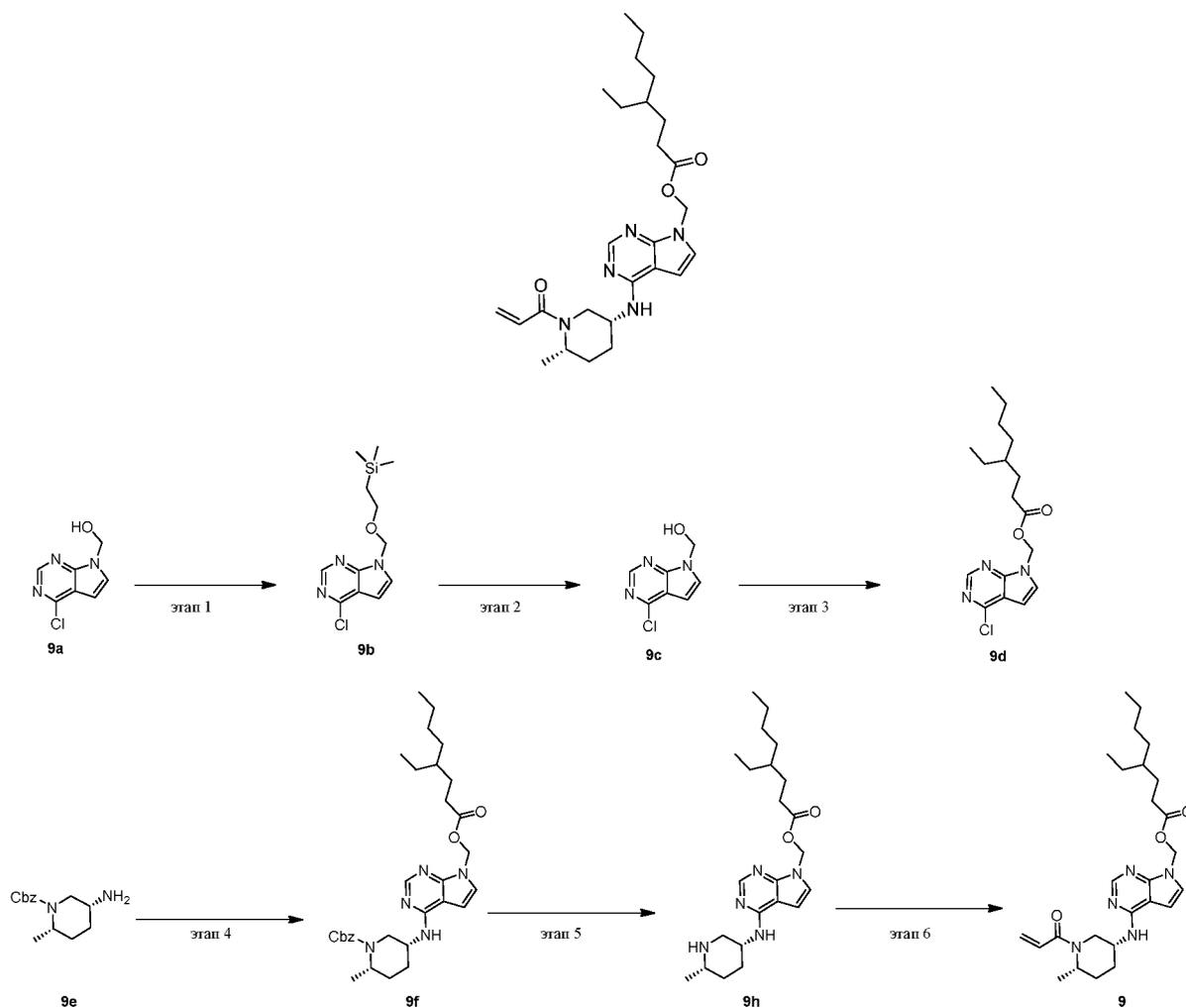


8 (350 мг) получали из **1e** путем двухэтапной реакции по способу синтеза из примера 1, выход за две стадии: 36 %.

¹H-ЯМР(400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,38–8,34 (мультиплет, 1H), 7,52–7,50 (мультиплет, 1H), 6,85 (шир. синглет, 1H), 6,18–6,17 (мультиплет, 2H), 4,69 (шир. синглет, 1H), 4,18–3,68 (мультиплет, 5H), 3,42–3,40 (мультиплет, 1H), 3,32 (синглет, 3H), 2,42–2,37 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,92–1,83(мультиплет, 1H), 1,62–1,46 (мультиплет, 3H), 1,24–1,18 (мультиплет, 12H), 1,07–0,98 (мультиплет, 3H), 0,86–0,83 (мультиплет, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 497, найденное значение 497.

Пример 9



Этап 1

- 5 **9a** (5,00 г, 32,89 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл), к полученному раствору при 0 °С в газообразной среде N_2 добавляли 60 % (м/м) натрия гидроксида (1,58 г, 36,18 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °С к полученной суспензии добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (6,00 г, 36,18 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 1 ч. Для гашения реакции добавляли воду (100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), после этого органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **9b** (5,10 г), выход: 55 %.
- 15 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,66 (синглет, 1H), 7,39 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,66 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,64 (синглет, 2H), 3,52 (триплет, $J = 8,4$ Гц, 2H), 0,90 (триплет, $J = 8,4$ Гц, 2H), -0,06 (синглет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 284, найденное значение 284.

Этап 2

- 20 **9b** (2,00 г, 7,07 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (8,80 г, 70,67 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением **9c** (1,20 г), выход: 92 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,67 (синглет, 1H), 7,79 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,68 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,63 (синглет, 2H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 184, найденное значение 184.

5

Этап 3

9c (2,00 г, 7,07 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (2,50 г, 13,11 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,60 г, 13,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч при комнатной температуре к полученному раствору добавляли 4-этилоктановую кислоту (1,19 г, 13,11 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **9d** (1,21 г), выход: 55 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (синглет, 1H), 7,49 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,63 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,22 (синглет, 2H), 2,34–2,27 (мультиплет, 2H), 1,59–1,50 (мультиплет, 2H), 1,25–1,13 (мультиплет, 9H), 0,85 (триплет, $J = 5,4$ Гц, 3H), 0,78 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Этап 4

9e (0,27 г, 0,98 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,25 г, 1,96 ммоль) и **9d** (0,33 г, 1,08 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл) и полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **9f** (0,35 г), выход: 66 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (синглет, 1H), 7,41–7,30 (мультиплет, 5H), 7,13 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,38 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,14 (синглет, 2H), 5,23–5,10 (мультиплет, 2H), 4,58–4,45 (мультиплет, 2H), 2,79–2,67 (мультиплет, 1H), 2,30 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,00–1,83 (мультиплет, 4H), 1,66 (дублет, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,58–1,53 (мультиплет, 2H), 1,27–1,17 (мультиплет, 12H), 0,85 (триплет, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,79 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Этап 5

9f (0,35 г, 0,64 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), к полученному раствору добавляли 10 % влажную палладиевую чернь (0,15 г), реакционную смесь трижды вакуумировали и заполняли H_2 , после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор фильтровали через целитовый слой и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **9h** (0,26 г), выход: 97 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,38 (синглет, 1H), 7,14 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,44 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,14 (синглет, 2H), 6,12 (синглет, 1H), 4,39 (синглет, 1H), 3,18–2,93 (мультиплет, 2H), 2,76–2,66 (мультиплет, 1H), 2,33–2,23 (мультиплет, 2H), 2,10–1,99 (мультиплет, 2H), 1,66–1,45 (мультиплет, 6H), 1,26–1,16 (мультиплет, 9H), 1,10 (дублет, $J = 6,0$, 3H), 0,85 (триплет, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,79 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416, найденное значение 416.

45

Этап 6

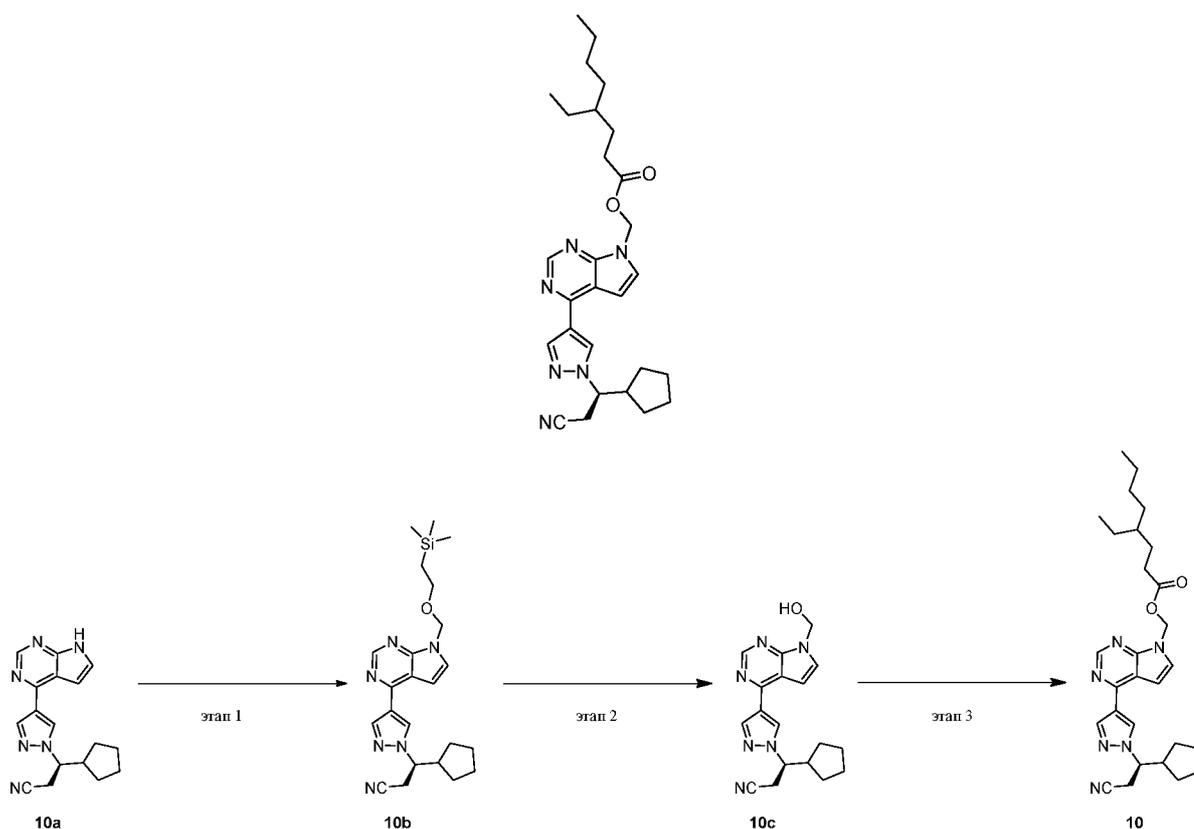
9h (0,22 г, 0,52 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), к полученному раствору

добавляли 0,52 н. водный раствор натрия бикарбоната (5 мл), реакционный раствор охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли акрилоилхлорид (0,06 г, 0,62 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 2ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **9** (0,21 г), выход: 87 %.

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (синглет, 1H), 7,36 (дублет, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,23 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,75 (дублет дублетов, *J* = 16,5, 10,5 Гц, 1H), 6,66 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,11 (синглет, 2H), 6,07 (дублет дублетов, *J* = 16,5, 2,5 Гц, 1H), 5,65 (дублет дублетов, *J* = 10,5, 2,5 Гц, 1H), 4,86–4,15 (мультиплет, 2H), 4,11–4,02 (мультиплет, 1H), 2,97–2,60 (мультиплет, 1H), 2,27 (триплет, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,89–1,65 (мультиплет, 4H), 1,49–1,43 (мультиплет, 2H), 1,22–1,13 (мультиплет, 12H), 0,83 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,75 (триплет, *J* = 7,5 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 470, найденное значение 470.

Пример 10



20

Этап 1

10a (48 мг, 0,16 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (30 мг, 0,24 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, (39 мг, 0,24 ммоль) ммоль), к полученному раствору добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **10b** (62 мг), выход: 91 %.

25

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (дублет, *J* = 0,8 Гц, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,39 (синглет, 1H), 7,77 (дублет, *J* = 3,5 Гц, 1H), 7,09 (дублет, *J* = 3,5 Гц, 1H), 5,63 (синглет, 2H),

4,54 (триплет дублетов, $J = 9,5, 4,0$ Гц, 1H), 3,57–3,48 (мультиплет, 2H), 3,30–3,16 (мультиплет, 2H), 2,45–2,35 (мультиплет, 1H), 1,85–1,22 (мультиплет, 8H), 0,83 (триплет, $J = 8,5$ Гц, 2H), -0,10 (синглет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 437, найденное значение 437.

5

Этап 2

10b (58 мг, 0,13 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (379 мг, 3,33 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционный раствор разбавляли насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3) и органическую фазу сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **10c** (48 мг), выход: 99 %.

10

Этап 3

10c (36 мг, 0,11 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (41 мг, 0,21 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (26 мг, 0,21 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч при комнатной температуре к полученному раствору добавляли 4-этилоктановую кислоту (37 мг, 0,21 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **10** (37 мг), выход: 71 %.

15

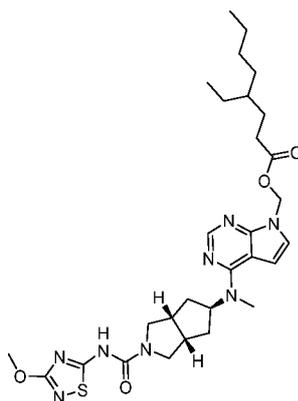
20

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,89 (синглет, 1H), 8,34 (синглет, 1H), 8,30 (синглет, 1H), 7,49 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,77 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,25 (синглет, 2H), 4,27 (триплет дублетов, $J = 9,4, 3,2$ Hz, 1H), 3,18–3,07 (мультиплет, 1H), 3,00–2,90 (мультиплет, 1H), 2,64–2,55 (мультиплет, 1H), 2,34–2,29 (мультиплет, 2H), 2,05–1,92 (мультиплет, 2H), 1,73–1,54 (мультиплет, 8H), 1,22–1,16 (мультиплет, 9H), 0,84 (триплет, $J = 7,0$ Гц, 3H), 0,78 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

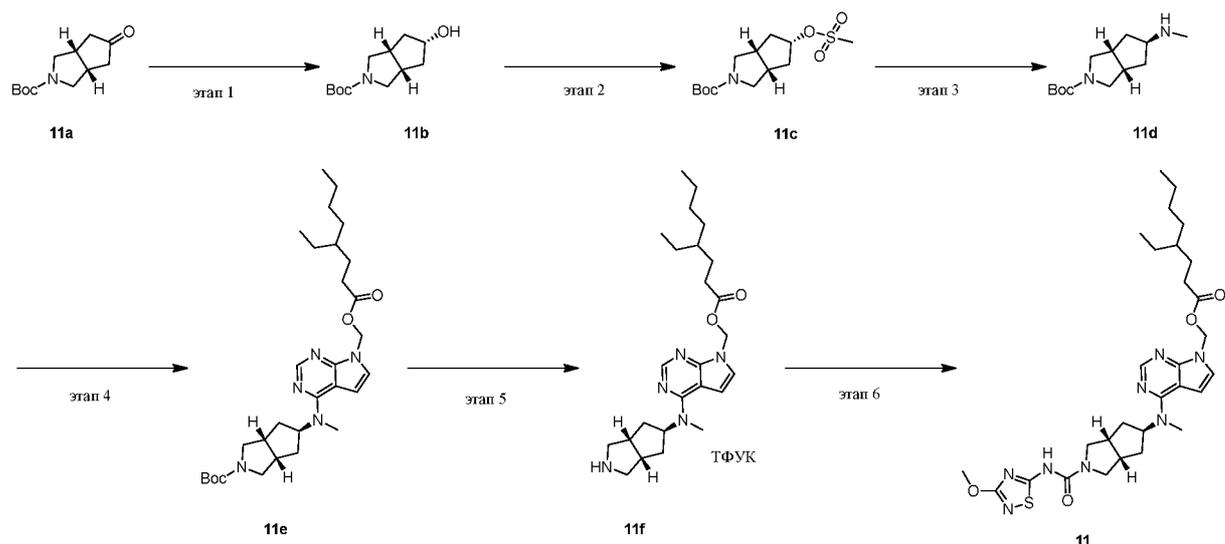
25

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 491, найденное значение 491.

Пример 11



30



Этап 1

- 11a** (0,99 г, 4,40 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), к вышеуказанному раствору при 0 °С в газообразной среде N₂ добавляли натрия боргидрид (0,20 г, 5,29 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешать в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли солевым раствором (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3) и органическую фазу сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **11b** (1,01 г), выход: 99 %.
- ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,30 (квинтет, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,54–3,45 (мультиплет, 2H), 3,38–3,30 (мультиплет, 2H), 2,62–2,57 (мультиплет, 2H), 2,24–2,10 (мультиплет, 2H), 1,53–1,48 (мультиплет, 2H), 1,45 (синглет, 9H).

Этап 2

- 11b** (0,80 г, 3,52 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), к полученному раствору в газообразной среде N₂ последовательно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,91 г, 7,05 ммоль) и метансульфокислоты ангидрид (1,23 г, 7,05 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (25 мл), экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **11c** (0,90 г), выход: 84 %.
- ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,11 (квинтет, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,54 (синглет, 1H), 3,36 (синглет, 1H), 3,05–2,96 (мультиплет, 3H), 2,68–2,66 (мультиплет, 2H), 2,36–2,29 (мультиплет, 2H), 2,06–1,95 (мультиплет, 2H), 1,89–1,82 (мультиплет, 2H), 1,25 (синглет, 9H).

Этап 3

- 11c** (0,90 г, 2,95 ммоль) растворяли в 30 % растворе метиламина в метаноле (10 мл) в сосуде Шленка, смесь герметично закрывали и перемешивали при 80 °С в течение 7 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), после этого органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (метанол: дихлорметан = 0–100 %) с получением **11d** (0,68 г), выход: 86 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,53–3,48 (мультиплет, 2H), 3,15–3,12 (мультиплет, 2H), 2,95–2,87 (мультиплет, 2H), 2,76 (синглет, 2H), 2,66 (синглет, 3H), 2,18–2,11 (мультиплет, 2H), 2,00–1,95 (мультиплет, 2H), 1,44 (синглет, 9H).

Этап 4

5 **11d** (0,68 г, 2,01 ммоль), **9d** (0,54 г, 2,01 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,52 г, 4,03 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (8 мл) под воздействием излучения СВЧ, реакционную смесь перемешивали под воздействием излучения СВЧ при 150 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), после этого органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **11e** (0,65 г), выход: 60 %.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,36 (синглет, 1H), 7,13 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,52 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,15 (синглет, 2H), 5,57–5,47 (мультиплет, 1H), 3,61 (синглет, 2H), 3,32–3,10 (мультиплет, 5H), 2,83 (синглет, 2H), 2,32–2,25 (мультиплет, 2H), 2,05–1,93 (мультиплет, 2H), 1,92–1,83 (мультиплет, 2H), 1,57–1,52 (мультиплет, 2H), 1,48 (синглет, 9H), 1,25–1,16 (мультиплет, 9H), 0,85 (триплет, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,79 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

20 ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542, найденное значение 542.

Этап 5

25 **11e** (0,65 г, 1,20 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (2,74 г, 24,03 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **11f** (0,80 г), выход: 99 %.

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442, найденное значение 442.

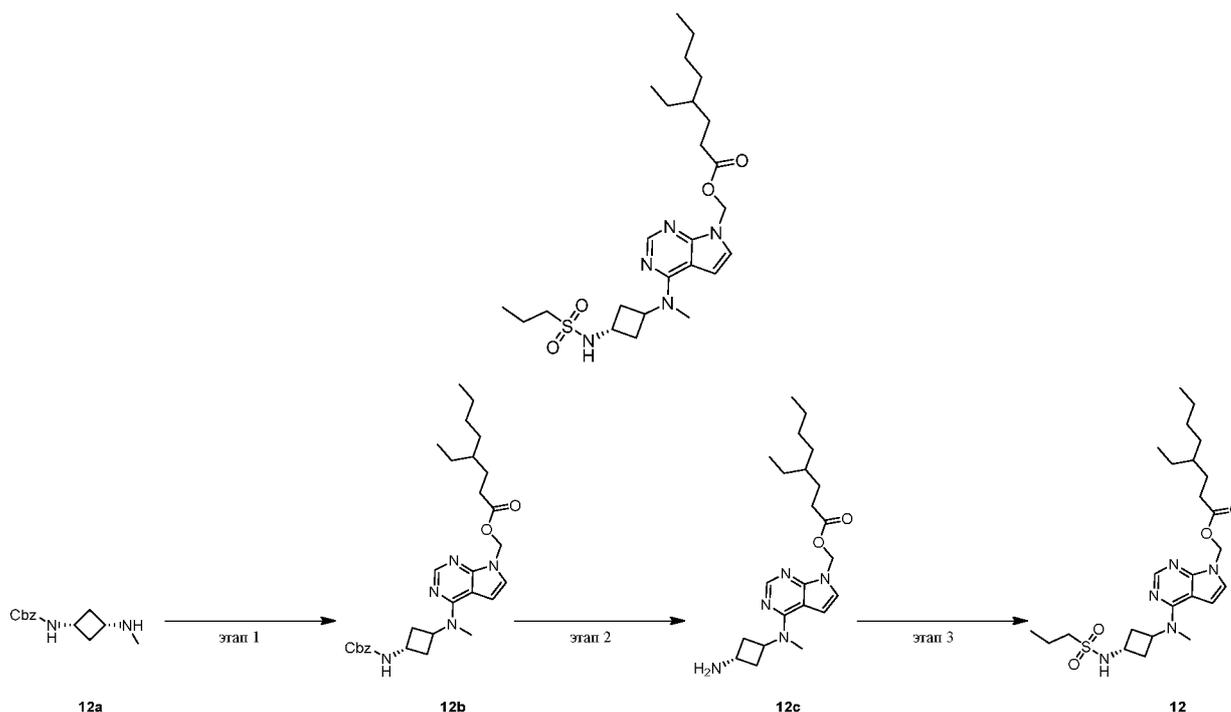
Этап 6

30 **11f** (0,80 г, 1,2 ммоль), триэтиламин (0,97 г, 9,60 ммоль) и фенил(3-метокси-1,2,4-тиадиазол-5-ил)карбамат (0,33 г, 1,32 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **11** (0,56 г), выход: 79 %.

40 ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,58 (синглет, 1H), 8,17 (синглет, 1H), 7,23 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,64 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,09 (синглет, 2H), 5,44 (квинтет, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,90 (синглет, 3H), 3,74–3,61 (мультиплет, 2H), 3,44–3,35 (мультиплет, 2H), 3,15 (синглет, 3H), 2,90 (синглет, 2H), 2,25 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,05–1,97 (мультиплет, 2H), 1,82–1,73 (мультиплет, 2H), 1,48–1,37 (мультиплет, 2H), 1,20–1,07 (мультиплет, 9H), 0,80 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,73 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 599, найденное значение 599.

Пример 12



Этан 1

- 5 **12a** (195 мг, 0,83 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (215 мг, 1,67 ммоль) и **9d** (337 мг, 1,00 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (6 мл) и смесь перемешивали при 100 °С в течение 7 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **12b** (420 мг), выход: 94 %.

- 10 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (синглет, 1H), 7,63 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41–7,31 (мультиплет, 5H), 7,30 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,75 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,11 (синглет, 2H), 5,02 (синглет, 2H), 4,96–4,85 (мультиплет, 1H), 3,88–3,77 (мультиплет, 1H), 3,25 (синглет, 3H), 2,57–2,51 (мультиплет, 2H), 2,29–2,18 (мультиплет, 4H), 1,47–1,39 (мультиплет, 2H), 1,34–0,91 (мультиплет, 9H), 0,80 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,73 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 536, найденное значение 536.

Этан 2

- 20 **12b** (0,42 г, 0,79 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (12 мл), добавляли 10 % влажную палладиевую чернь (0,20 г), реакционную смесь трижды вакуумировали и заполняли H₂, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционный раствор фильтровали через целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **12c** (0,30 г), выход: 95 %.

- 25 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (синглет, 1H), 7,29 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,71 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,11 (синглет, 2H), 4,83–4,73 (мультиплет, 1H), 3,26 (синглет, 3H), 3,14–3,05 (мультиплет, 1H), 2,47–2,41 (мультиплет, 2H), 2,26 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,03–1,93 (мультиплет, 2H), 1,46–1,40 (мультиплет, 2H), 1,19–1,06 (мультиплет, 9H), 0,80 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,73 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 402, найденное значение 402.

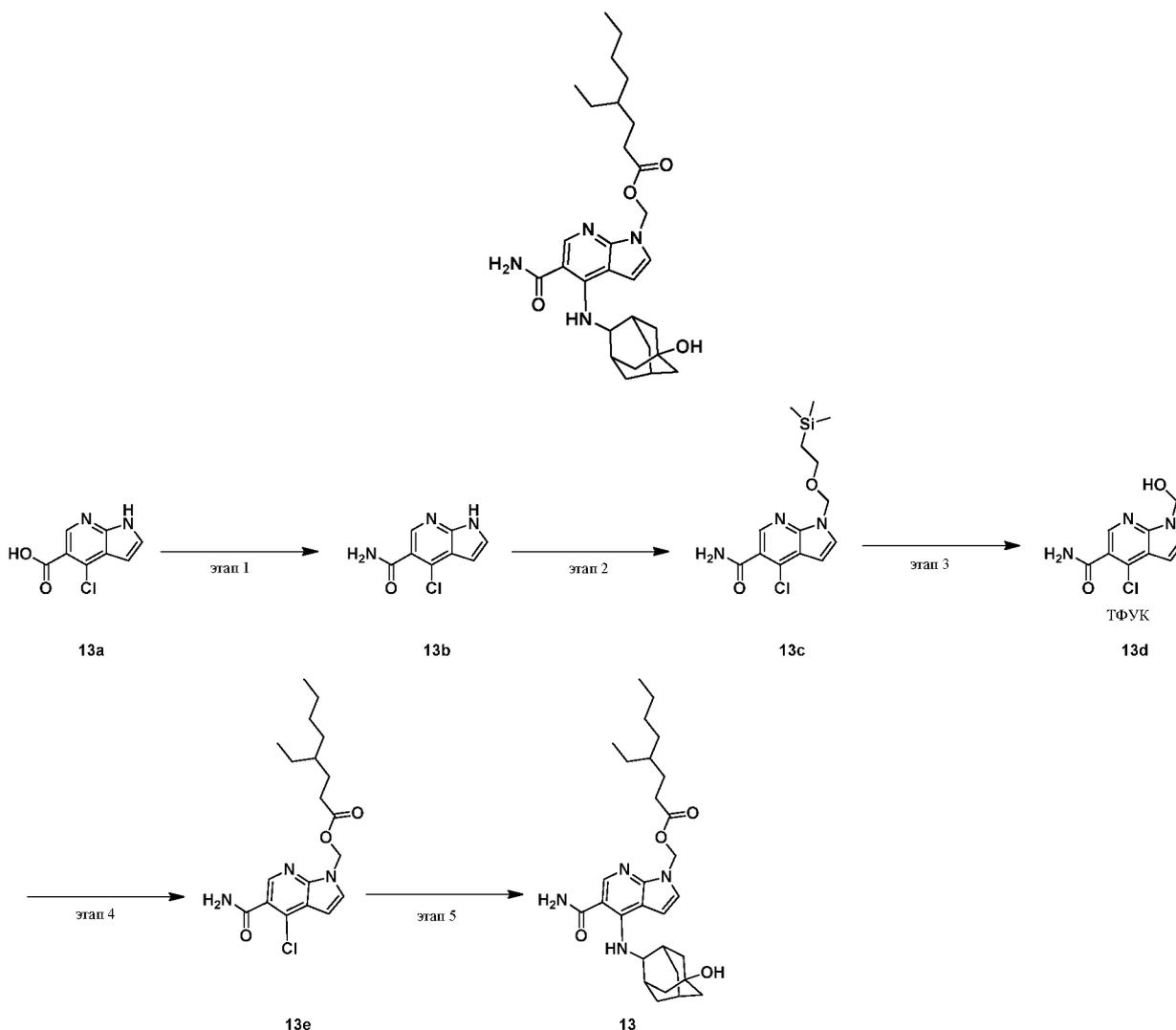
Этап 3

5 **12c** (298 мг, 0,74 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), к полученному раствору при 0 °С в газообразной среде N₂ добавляли триэтиламин (150 мг, 14,9 ммоль), после чего к полученному раствору добавляли по каплям 1-пропансульфонилхлорид (127 мг, 0,89 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **12** (260 мг), выход: 69 %.

10 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (синглет, 1H), 7,50 (дублет, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,31 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,76 (дублет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,11 (синглет, 2H), 4,88 (квинтет, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,62–3,53 (мультиплет, 1H), 3,25 (синглет, 3H), 2,96–2,89 (мультиплет, 2H), 2,62–2,56 (мультиплет, 2H), 2,28–2,18 (мультиплет, 4H), 1,73–1,62 (мультиплет, 2H), 1,46–1,39 (мультиплет, 2H), 1,24–1,05 (мультиплет, 9H), 0,97 (триплет, *J* = 7,5 Гц, 3H), 0,80 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,73 (триплет, *J* = 7,5 Гц, 3H).

15 ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 508, найденное значение 508.

Пример 13



20

Этап 1

13a (0,85 г, 4,34 ммоль) и *N,N'*-карбонилдиимидазол (1,05 г, 6,51 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) в газообразной среде N₂ и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0 °С и к полученному раствору по каплям добавляли 28 % раствор аммония гидроксида (1,3 мл), после этого смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном (50 мл), фильтровали и промывали водой (50 мл), осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме с получением **13b** (0,77 г), выход: 90 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (синглет, 1H), 8,29 (синглет, 1H), 7,89 (синглет, 1H), 7,64 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,62 (синглет, 1H), 6,56 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 196, найденное значение 196.

10

Этап 2

13b (0,72 г, 3,68 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,71 г, 5,52 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) в газообразной среде N₂, к полученному раствору по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (0,92 г, 5,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **13c** (1,12 г), выход: 93 %.

15

20 ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,83 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,70 (синглет, 1H), 6,66 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,64 (синглет, 2H), 3,51 (триплет, *J* = 6,4 Гц, 2H), 0,82 (триплет, *J* = 6,4 Гц, 2H), -0,09 (синглет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 326, найденное значение 326.

Этап 3

25 **13c** (1,12 г, 3,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (7,86 г, 68,92 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **13d** (1,80 г), выход: 95 %.

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (синглет, 1H), 7,94 (синглет, 1H), 7,75 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,67 (синглет, 1H), 6,62 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,63 (синглет, 2H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 226, найденное значение 226.

Этап 4

35 4-этилоктановую кислоту (0,97 г, 5,60 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,08 г, 5,60 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (1,70 мг, 14,00 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл). После перемешивания в течение 10 ч при комнатной температуре к полученному раствору добавляли **13d** (1,60 г, 2,80 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **13e** (750 мг), выход: 75 %.

40

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (синглет, 1H), 7,96 (синглет, 1H), 7,79 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,73–7,69 (мультиплет, 1H), 6,68 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,25 (синглет, 2H), 2,27 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,47–1,39 (мультиплет, 2H), 1,25–1,10 (мультиплет, 9H), 0,81 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,72 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

45 ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 380, найденное значение 380.

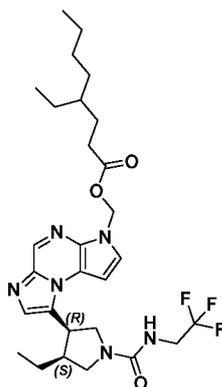
Этап 5

13e (0,55 г, 1,45 ммоль), транс-4-амино-1-гидроксиадамантан (0,48 г, 2,90 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,37 г, 2,90 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (15 мл) под воздействием излучения СВЧ, реакционную смесь перемешивали под воздействием излучения СВЧ при 150 °С в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **13** (0,35 г), выход: 47 %.

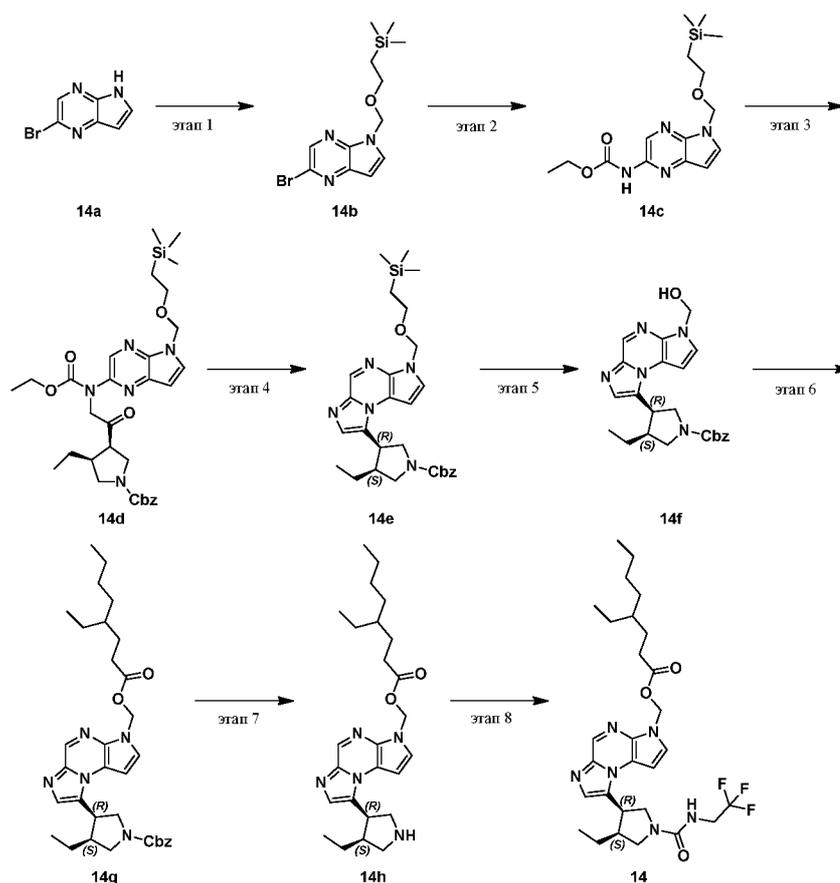
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,43 (синглет, 1H), 7,88 (синглет, 1H), 7,29 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,12 (синглет, 1H), 6,49 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,20–6,05 (мультиплет, 2H), 4,50 (синглет, 1H), 4,10 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 2,25 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,13 (синглет, 2H), 2,04 (синглет, 1H), 1,88–1,78 (мультиплет, 4H), 1,70–1,63 (мультиплет, 4H), 1,46–1,36 (мультиплет, 4H), 1,24–1,09 (мультиплет, 9H), 0,81 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,72 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 511, найденное значение 511.

Пример 14



20



Этап 1

14a (1,00 г, 5,05 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), к полученному раствору однократно добавляли натрия гидрид (60 %, в виде дисперсии в минеральном масле) (224 мг, 6,06 ммоль) при 0 °С в газообразной среде N₂. После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °С к полученной суспензии добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,01 г, 6,06 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 3 ч. Для гашения реакции добавляли воду (100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), после этого органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **14b** (1,60 г), выход: 96 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (синглет, 1H), 8,15 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,74 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,62 (синглет, 2H), 3,55–3,45 (мультиплет, 2H), 0,82–0,78 (мультиплет, 2H), -0,11 (синглет, 9H).

Этап 2

14b (1,50 г, 4,57 ммоль), этилкарбамат (0,81 г, 9,15 ммоль), калия карбонат (1,89 г, 13,71 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,53 г, 0,91 ммоль) и палладия ацетат (0,10 г, 0,46 ммоль) последовательно добавляли к диоксану (30 мл) в газообразной среде N₂, смесь перемешивали при 115 °С в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **14c** (0,90 г), выход: 58 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,17 (синглет, 1H), 8,74 (синглет, 1H), 7,97 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,56 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 5,59 (синглет, 2H), 4,16 (квартет, *J* = 6,4 Гц, 2H),

3,50 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,25 (триплет, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,81 (дублет, $J = 8,0$, 2H), -0,11 (синглет, 9H).

Этап 3

5 **14c** (900 мг, 2,68 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (10 мл), к полученному раствору при 0 °С в газообразной среде N₂ добавляли лития трет-бутоксид (214 мг, 2,68 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 ч при 0 °С реакционный раствор охлаждали до -10 °С, после чего по каплям добавляли раствор фенилметилового эфира (3R,4S)-3-(2-бромацетил)-4-этил-1-пирролидинкарбоновой кислоты (948 мг, 2,68 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (5 мл), смесь перемешивали при -10 °С в течение 0,5 ч. Для

10 гашения реакции добавляли воду (100 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), после этого органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **14d** (1,20 г), выход: 75 %.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,61 (синглет, 1H), 7,99 (дублет дублетов, $J = 6,4, 3,6$ Гц, 1H), 7,36–7,29 (мультиплет, 5H), 6,52 (дублет дублетов, $J = 30,4, 3,6$ Гц, 1H), 5,61 (синглет, 2H), 5,06–5,05 (мультиплет, 2H), 4,84 (синглет, 2H), 4,18–4,12 (мультиплет, 2H), 3,59–3,42 (мультиплет, 6H), 3,20–3,16 (мультиплет, 1H), 2,46–2,38 (мультиплет, 1H), 1,47–1,39 (мультиплет, 1H), 1,20–1,15 (мультиплет, 3H), 0,91–0,85 (мультиплет, 4H), 0,81 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), -0,11 (синглет, 9H).

20

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 610, найденное значение 610.

Этап 4

25 **14c** (1,10 г, 1,81 ммоль), трифторуксусный кислоты ангидрид (1,89 г, 9,03 ммоль) и пиридин (0,43 г, 5,43 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) в газообразной среде N₂ и полученный раствор перемешивали при 75 °С в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с

30 получением **14e** (0,61 г), выход: 65 %.

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (синглет, 1H), 7,67 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,61 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,41–7,31 (мультиплет, 5H), 7,09 (триплет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,67 (синглет, 2H), 5,18–5,09 (мультиплет, 2H), 4,41–4,33 (мультиплет, 1H), 3,93–3,710 (мультиплет, 3H), 3,55 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,31–3,22 (мультиплет, 1H), 2,58–2,53 (мультиплет, 1H), 1,08–0,99 (мультиплет, 1H), 0,89–0,78 (мультиплет, 3H), 0,61–0,57 (мультиплет, 3H), -0,13 (синглет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 520, найденное значение 520.

Этап 5

40 **14e** (560 мг, 1,08 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **14f** (660 мг), выход: 99 %.

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 420, найденное значение 420.

Этап 6

45 4-этилоктановую кислоту (371 мг, 2,16 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (412 мг, 2,16 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (695 мг, 5,40 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл). После перемешивания в течение 10 ч при

комнатной температуре к полученному раствору добавляли **14f** (660 мг, 1,08 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **14g** (502 мг),
5 выход: 81 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (синглет, 1H), 7,65–7,62 (мультиплет, 2H), 7,42–7,31 (мультиплет, 5H), 7,13 (триплет, *J* = 4,0 Гц, 1H), 6,29 (синглет, 2H), 5,18–5,08 (мультиплет, 2H), 4,39–4,31 (мультиплет, 1H), 3,91–3,71 (мультиплет, 3H), 3,33–3,28 (мультиплет, 1H), 2,58–2,53 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,42 (квартет, *J* = 6,8 Гц, 2H),
10 1,13–1,08 (мультиплет, 4H), 1,06–1,01 (мультиплет, 5H), 0,90–0,81 (мультиплет, 2H), 0,76–0,66 (мультиплет, 6H), 0,64–0,58 (мультиплет, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 574, найденное значение 574.

Этап 7

14g (502 г, 0,88 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл), к полученному раствору добавляли 10 % влажную палладиевую чернь (500 г), реакционную смесь трижды вакуумировали и заполняли H₂, после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционный раствор фильтровали через целитовый слой и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **14h** (213 г),
15 выход: 55 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (синглет, 1H), 7,87 (синглет, 1H), 7,68 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,14 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,31 (синглет, 2H), 4,37 (квартет, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,69–3,65 (мультиплет, 1H), 3,55–3,54 (мультиплет, 2H), 3,05–3,00 (мультиплет, 1H), 2,62–2,56 (мультиплет, 1H), 2,31 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,45 (квартет, *J* = 6,4 Гц, 2H),
25 1,16–1,00 (мультиплет, 9H), 0,96–0,85 (мультиплет, 2H), 0,77 (квартет, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,70 (квартет, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,62 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 440, найденное значение 440.

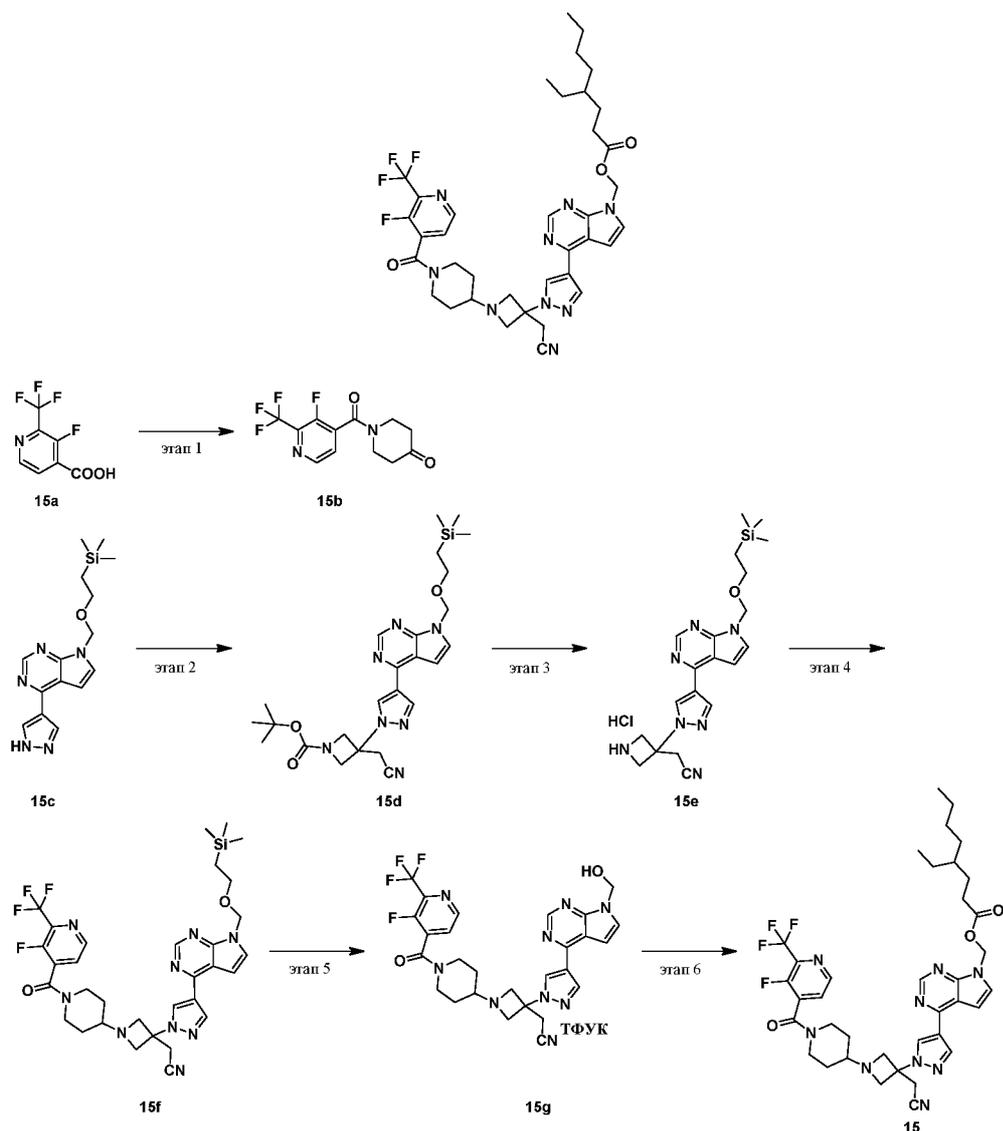
Этап 8

N,N-карбонилдиимидазол (116 мг, 0,70 ммоль), триэтиламин (70 мг, 0,70 ммоль) и трифторэтиламин (58 мг, 0,58 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) в газообразной среде N₂, после перемешивания в течение 0,5 ч при комнатной температуре к вышеуказанному раствору по каплям добавляли раствор **14h** (170 мг, 0,39 ммоль) в дихлорметане (2 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка,
30 который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **14** (182 мг), выход: 83 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,69 (синглет, 1H), 7,63 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,53 (синглет, 1H), 7,15 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,97 (триплет, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,29 (синглет, 2H), 4,34 (квартет, *J* = 6,4 Гц, 1H), 3,88–3,66 (мультиплет, 5H), 3,28–3,24 (мультиплет, 1H), 2,58–2,54 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,43 (квартет, *J* = 6,4 Гц, 2H),
40 1,14–1,03 (мультиплет, 9H), 0,86–0,61 (мультиплет, 11H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 565, найденное значение 565.

Пример 15



Этап 1

- 5 **15a** (0,45 г, 2,15 ммоль), НАТУ (1,23 г, 3,23 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,82 г, 6,45 ммоль) и 4-оксопиперидиний хлорид (0,44 г, 3,23 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (5 мл) в газообразной среде N_2 , смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **15b** (0,60 г), выход: 96 %.

- 15 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,71 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,01 (триплет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,94 (синглет, 2H), 3,58 (триплет, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,55–2,52 (мультиплет, 2H), 2,38–2,36 (мультиплет, 2H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[M+H]^+$ 291, найденное значение 291.

Этап 2

- 20 **15c** (1,00 г, 3,17 ммоль) и трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (0,74 г, 3,80 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) в газообразной среде N_2 , к полученному

раствору по каплям добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0,58 г, 3,80 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **15d** (1,38 мг),
5 выход: 86 %.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,93 (синглет, 1H), 8,78 (синглет, 1H), 8,47 (синглет, 1H), 7,80 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,20 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,64 (синглет, 2H), 4,51 (дублет, $J = 9,6$ Гц, 2H), 4,22 (дублет, $J = 9,6$ Гц, 2H), 3,67 (синглет, 2H), 3,53 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,41 (синглет, 9H), 0,82 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), -0,11 (синглет, 9H).

10 ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510, найденное значение 510.

Этап 3

15d (1,38 г, 2,71 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в диоксане (4,02 М, 20 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **15e** (1,30 г), выход: 99 %.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,06 (синглет, 1H), 9,83 (синглет, 1H), 9,32 (синглет, 1H), 8,95 (синглет, 1H), 8,75 (синглет, 1H), 8,03 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,44 (дублет, $J = 4,0$ Гц, 1H), 5,70 (синглет, 2H), 4,74–4,68 (мультиплет, 2H), 4,39–4,37 (мультиплет, 2H), 3,94 (синглет, 2H), 3,55 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 2H), 0,84 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), -0,09 (синглет, 9H).

20 ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 410, найденное значение 410.

Этап 4

15e (130 мг, 0,26 ммоль), триэтиламин (52 мг, 0,52 ммоль) и **15b** (113 мг, 0,39 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) в газообразной среде N_2 , после перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре к полученному раствору добавляли натрия триацетоксиборгидрид (83 мг, 0,39 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (25 мл), экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (25 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **15f** (100 мг), выход: 56 %.

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,85 (синглет, 1H), 8,77 (синглет, 1H), 8,67 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,44 (синглет, 1H), 7,91 (триплет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,80 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,18 (дублет, $J = 3,6$ Гц, 1H), 5,64 (синглет, 2H), 4,12–4,07 (мультиплет, 1H), 3,76 (дублет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,61–3,51 (мультиплет, 6H), 3,11–3,05 (мультиплет, 1H), 2,59–2,54 (мультиплет, 1H), 1,80–1,60 (мультиплет, 2H), 1,34–1,23 (мультиплет, 4H), 0,83 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), -0,11 (синглет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 684, найденное значение 684.

Этап 5

40 **15f** (95 мг, 0,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **15g** (115 мг), выход: 99 %.

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 584, найденное значение 584.

45 **Этап 6**

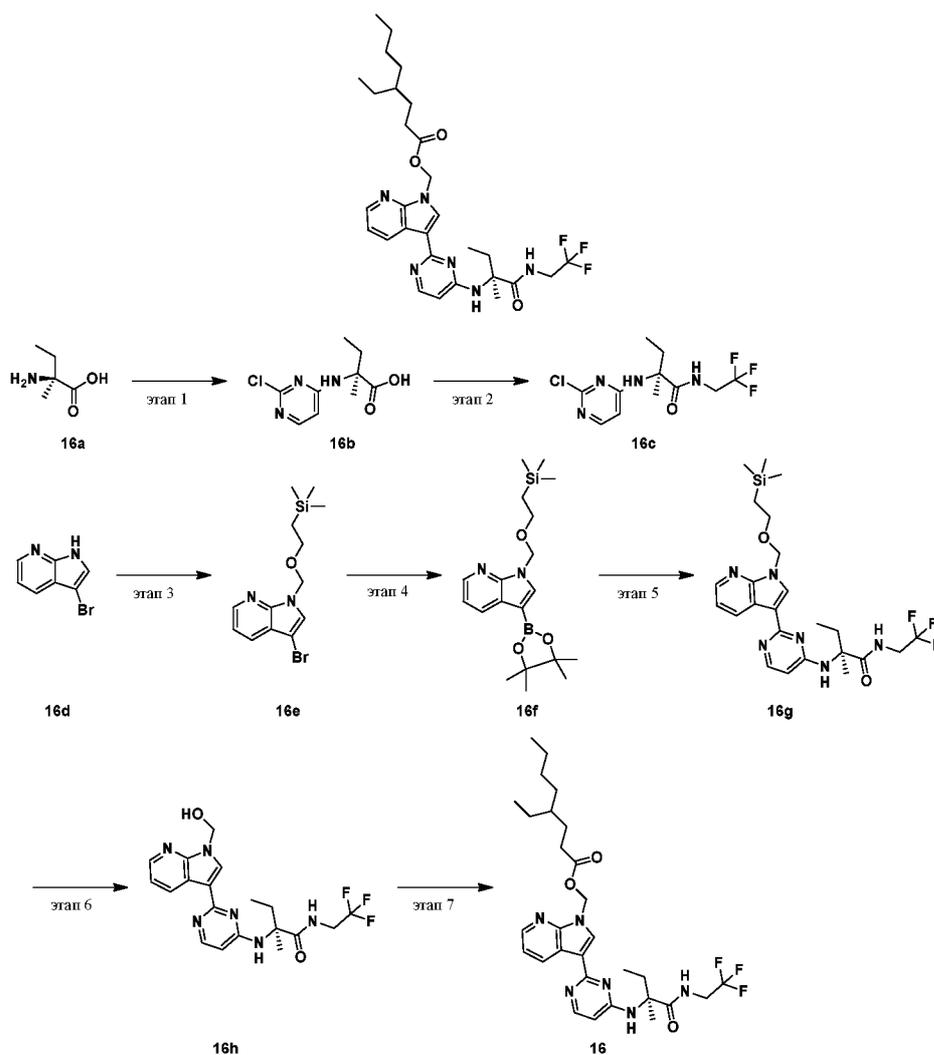
4-этилоктановую кислоту (46 г, 0,27 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-

этилкарбодиимида гидрохлорид (52 г, 0,27 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (83 мг, 0,68 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение 10 ч при комнатной температуре к полученному раствору добавляли **15g** (660 мг, 1,08 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **15** (65 мг), выход: 73 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (синглет, 1H), 8,80 (синглет, 1H), 8,67 (дублет, *J* = 4,4 Гц, 1H), 8,45 (синглет, 1H), 7,91 (триплет, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,75 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,20 (дублет, *J* = 3,6 Гц, 1H), 6,24 (синглет, 2H), 4,10–4,07 (мультиплет, 1H), 3,75 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 2H), 3,60–3,56 (мультиплет, 4H), 3,44–3,40 (мультиплет, 1H), 3,28–3,21 (мультиплет, 1H), 3,11–3,05 (мультиплет, 1H), 2,61–2,53 (мультиплет, 1H), 2,29 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 1H), 1,80–1,58 (мультиплет, 2H), 1,44 (квартет, *J* = 4,8 Гц, 2H), 1,23–1,09 (мультиплет, 11H), 0,77 (триплет, *J* = 7,0 Гц, 3H), 0,70 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 738, найденное значение 738.

Пример 16



20

Этап 1

16a (1,00 г, 8,55 ммоль), 2,4-дихлорпиримидин (1,27 г, 8,55 ммоль) и калия карбонат (1,75 г, 12,83 ммоль) растворяли в изопропанол (30 мл), смесь перемешивали при 100 °C в течение 8 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и

концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (метанол: дихлорметан = 0–100 %) с получением **16b** (1,50 мг), выход: 79 %.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,51 (синглет, 1H), 7,98 (синглет, 1H), 7,94 (дублет, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,60 (дублет, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,03–1,93 (мультиплет, 1H), 1,89–1,80 (мультиплет, 1H), 1,44 (синглет, 3H), 0,82 (триплет, $J = 7,4$ Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230, найденное значение 230.

Этап 2

10 **16b** (1,00 г, 4,37 ммоль), 2,2,2-трифторэтиламин (0,65 г, 6,55 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,84 г, 6,55 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) в газообразной среде N_2 , реакционный раствор охлаждали до 0 °С и к полученному раствору по каплям добавляли 50 % пропилфосфоновой кислоты ангидрид (50 % (м/м), раствор в этилацетате, 4,20 г, 6,55 ммоль), и смесь медленно нагревали до

15 комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 17 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 1), сушили над натрия сульфатом безводным, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **16c** (0,50 г), выход: 37 %.

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,23 (синглет, 1H), 7,95 (дублет, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,81 (синглет, 1H), 6,61–6,59 (мультиплет, 1H), 3,84–3,76 (мультиплет, 2H), 1,97–1,89 (мультиплет, 1H), 1,87–1,78 (мультиплет, 1H), 1,42 (синглет, 3H), 0,76 (триплет, $J = 7,6$ Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311, найденное значение 311.

25

Этап 3

16d (1,00 г, 5,07 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,98 г, 7,61 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) в газообразной среде N_2 , к полученному раствору по каплям добавляли 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,26 г, 7,61 ммоль), и полученный

30 раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **16e** (1,30 мг), выход: 77 %.

35 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (дублет дублетов, $J = 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,92 (синглет, 1H), 7,89 (дублет дублетов, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,26 (дублет дублетов, $J = 8,0, 4,8$ Гц, 1H), 5,62 (синглет, 2H), 3,50 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,80 (триплет, $J = 8,0$ Гц, 2H), -0,12 (синглет, 9H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327, найденное значение 327.

Этап 4

40 **16e** (1,05 г, 3,22 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,45 г, 9,66 ммоль), калия ацетат (0,95 г, 9,66 ммоль) и

45 хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (0,25 г, 0,32 ммоль) последовательно добавляли к диоксану (20 мл) в газообразной среде N_2 , смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **16f** (0,80 г), выход: 67 %.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (дублет дублетов, *J* = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,11 (дублет дублетов, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (синглет, 1H), 7,20 (дублет дублетов, *J* = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 5,63 (синглет, 2H), 3,51 (триплет, *J* = 8,0 Гц, 2H), 1,31 (синглет, 12H), 0,80 (триплет, *J* = 8,0 Гц, 2H), -0,11 (синглет, 9H),

5 ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 375, найденное значение 375.

Этап 5

10 **16f** (675 мг, 1,80 ммоль), **16c** (700 мг, 2,26 ммоль), калия карбонат (623 мг, 4,56 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенилил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (177 мг, 0,23 ммоль) последовательно добавляли к смеси диоксана (20 мл) и воды (4 мл) в газообразной среде N₂, после чего смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **16g** (230 г), выход: 24 %.

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,31–8,30 (мультиплет, 2H), 8,19 (синглет, 1H), 8,14 (дублет, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,36 (синглет, 1H), 7,22 (дублет дублетов, *J* = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 6,44 (синглет, 1H), 5,68 (синглет, 2H), 3,87–3,66 (мультиплет, 2H), 3,53 (триплет, *J* = 8,0 Гц, 2H), 2,12–2,02 (мультиплет, 1H), 1,89–1,79 (мультиплет, 1H), 1,49 (синглет, 3H), 0,85–0,80 (мультиплет, 5H), -0,11 (синглет, 9H).

20 ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 523, найденное значение 523.

Этап 6

25 **16g** (220 мг, 0,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл), к полученному раствору добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением **16h** (290 мг), выход: 99 %.

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 423, найденное значение 423.

Этап 7

30 4-этилоктановую кислоту (290 г, 0,90 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (172 г, 0,90 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (274 мг, 2,25 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). После перемешивания в течение 10 ч при комнатной температуре к полученному раствору добавляли **16h** (290 мг, 0,45 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (этилацетат: гексан = 0–100 %) с получением **16** (139 мг),

35 выход: 53 %.

40 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (дублет, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,33 (дублет дублетов, *J* = 4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,30 (синглет, 1H), 8,23 (синглет, 1H), 8,14 (дублет, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,42 (синглет, 1H), 7,26 (дублет дублетов, *J* = 8,0, 4,8 Гц, 1H), 6,46 (синглет, 1H), 6,28 (синглет, 2H), 3,91–3,67 (мультиплет, 2H), 2,27 (триплет, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,11–2,00 (мультиплет, 1H), 1,89–1,80 (мультиплет, 1H), 1,49 (синглет, 3H), 1,13–1,07 (мультиплет, 9H), 0,86–0,75 (мультиплет, 8H), 0,68 (триплет, *J* = 7,2 Гц, 3H).

ИЭР-МС: рассчитанное значение для [M+H]⁺ 577, найденное значение 577.

Пример 17. Анализ кожной проницаемости Skin-Папра

45 1. Мембрану Skin-Папра увлажняют гидратирующим раствором в течение ночи.

2. Каждое анализируемое соединение растворяют в ДМСО и готовят 20 мМ растворы анализируемых соединений в объеме по 0,5 мл. По 50 мкл растворов анализируемых соединений добавляют в соответствующие 5 мл донорного раствора и хорошо перемешивают.

5 3. Добавляют по 200 мкл раствора испытуемого образца в донорный (нижний) планшет и добавляют 200 мкл акцепторного раствора в лунки акцепторного (верхнего) планшета, при этом для каждого испытуемого образца параллельно инкубируют 12 лунок.

10 4. После 7 ч инкубации отбирали по 100 мкл испытуемого образца в каждом донорном планшете и по 100 мкл образца в каждом акцепторном планшете, после чего добавляли 200 мкл разведения (50 % водный раствор ацетонитрила), перемешивали на вихревой мешалке и центрифугировали. Для количественного определения методом ВЭЖХ использовали 200 мкл надосадочной жидкости.

5. Показатели анализа Skin-Pампра рассчитывают по следующим формулам

$$R = 1 - \frac{C_D(t) - \frac{V_A}{V_D} C_A(t)}{C_D(0) - \frac{V_A}{V_D} C_D(0)} \quad (1)$$

$$\log Pe = \log \left[-\frac{2.303 V_D}{A(t - t_{LAG})} \left(\frac{V_A}{V_A + V_D} \right) \log \left[1 - \left(\frac{V_A + V_D}{V_D(1 - R)} \right) \frac{C_A(t)}{C_D(0)} \right] \right] \quad (2)$$

15 Pe – коэффициент эффективной проницаемости;

V_A – объем акцепторной лунки (мл);

V_D – объем донорной лунки (мл);

A – площадь фильтрации (см²);

t – время инкубации (с);

20 t_{LAG} – время достижения устойчивого состояния (с);

C_D(t) – концентрация соединения в донорной лунке в момент t;

C_A(t) – концентрация соединения в акцепторной лунке в момент t;

C_D(0) – концентрация соединения в донорной лунке в момент времени 0.

25 Таблица 6. Сводные результаты анализа Skin-Pампра

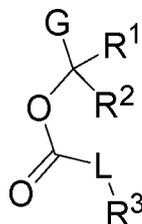
	Clog P	LogPe	Pe (10 ⁻⁶ см/с)	Кратность (относительно прототипного лекарственного средства)
Пироксикам (положительный контроль)	1,89	-5,73 ± 0,06	1,84 ± 0,24	-
Тофацитиниб	1,55	-6,45 ± 0,14	0,36 ± 0,12	-
Пример 1	4,44	-5,80 ± 0,11	1,57 ± 0,50	4,31–4,46
Пример 4	5,37	-5,50 ± 0,17	3,13 ± 1,15	8,25–8,92
Пример 5	6,56	-5,56 ± 0,16	2,78 ± 1,13	6,88–8,15
Пример 7	4,97	-5,53 ± 0,08	2,98 ± 0,56	7,38–10,08
Пример 8	5,50	-5,66 ± 0,08	2,19 ± 0,35	5,29–7,67
Итацитиниб	0,83	-6,88 ± 0,34	0,13 ± 0,17	-
Пример 15	4,53	-5,90 ± 0,20	1,26 ± 0,48	5,8–19,5
Упадацитиниб	2,26	-6,96 ± 0,20	0,11 ± 0,05	-
Пример 14	6,51	-6,09 ± 0,19	0,81 ± 0,28	6,81–8,83
Пефицитиниб	1,82	-7,06 ± 0,33	0,11 ± 0,06	-
Пример 13	5,80	-6,01 ± 0,19	1,07 ± 0,39	8,59–15,6

Заключение: соединения, полученные по настоящему изобретению, обладают превосходными трансдермальными характеристиками в экспериментах по определению кожной проницаемости у крыс и подходят для приготовления составов для местного применения.

- 5 Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы каждый документ был включен отдельно посредством ссылки. Кроме того, следует понимать, что после изучения вышеприведенного описания настоящего изобретения специалистами в данной области могут быть внесены различные изменения и модификации, и такого рода эквивалентные формы также попадают в объем, определяемый прилагаемой формулой изобретения в настоящей заявке.
- 10

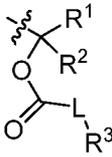
Формула изобретения

1. Молекула пролекарства фармацевтического соединения G' и его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, характеризующиеся тем, что коэффициент гидрофобности ClogP молекулы лекарственного средства G' составляет менее 4; и молекула пролекарства имеет структуру, представленную в формуле (I):



(I)

где G является частичным структурным фрагментом, образуемым путем потери атомов

- 10 водорода в молекуле лекарственного средства G', и присоединением к  через любые из атомов N, O или S внутри молекулы;

- R¹ и R² каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, D, замещенного или незамещенного C1-C6 алкила, замещенного или незамещенного C1-C6 гетероалкила, замещенного или незамещенного C3-C8 циклоалкила, и замещенного или незамещенного 3-8-членного гетероцикла, либо R¹ и R² вместе с присоединенными к ним атомами углерода образуют C3-C8 карбоцикл или гетероцикл;

L выбирают из группы, состоящей из химической связи, замещенного или незамещенного C1-C6 алкилена и замещенного или незамещенного C1-C6 гетероалкилена;

- 20 R³ выбирают из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C1-C20 алкила (линейного или разветвленного), замещенного или незамещенного C3-C20 циклоалкила, замещенного или незамещенного C1-C20 гетероалкила, замещенного или незамещенного 3-20-членного гетероцикла и замещенного или незамещенного C6-C14 арила, либо R³ присоединено к R¹ или R² таким образом, что образуется замещенное или незамещенное 5-20-членное лактонное кольцо или гетеролактонное кольцо, при этом гетеролактонное кольцо относится к циклической основной цепи лактонного кольца, содержащей 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;

где гетероалкил относится к одному или нескольким атомам углерода в углеродной цепи, замененным на гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;

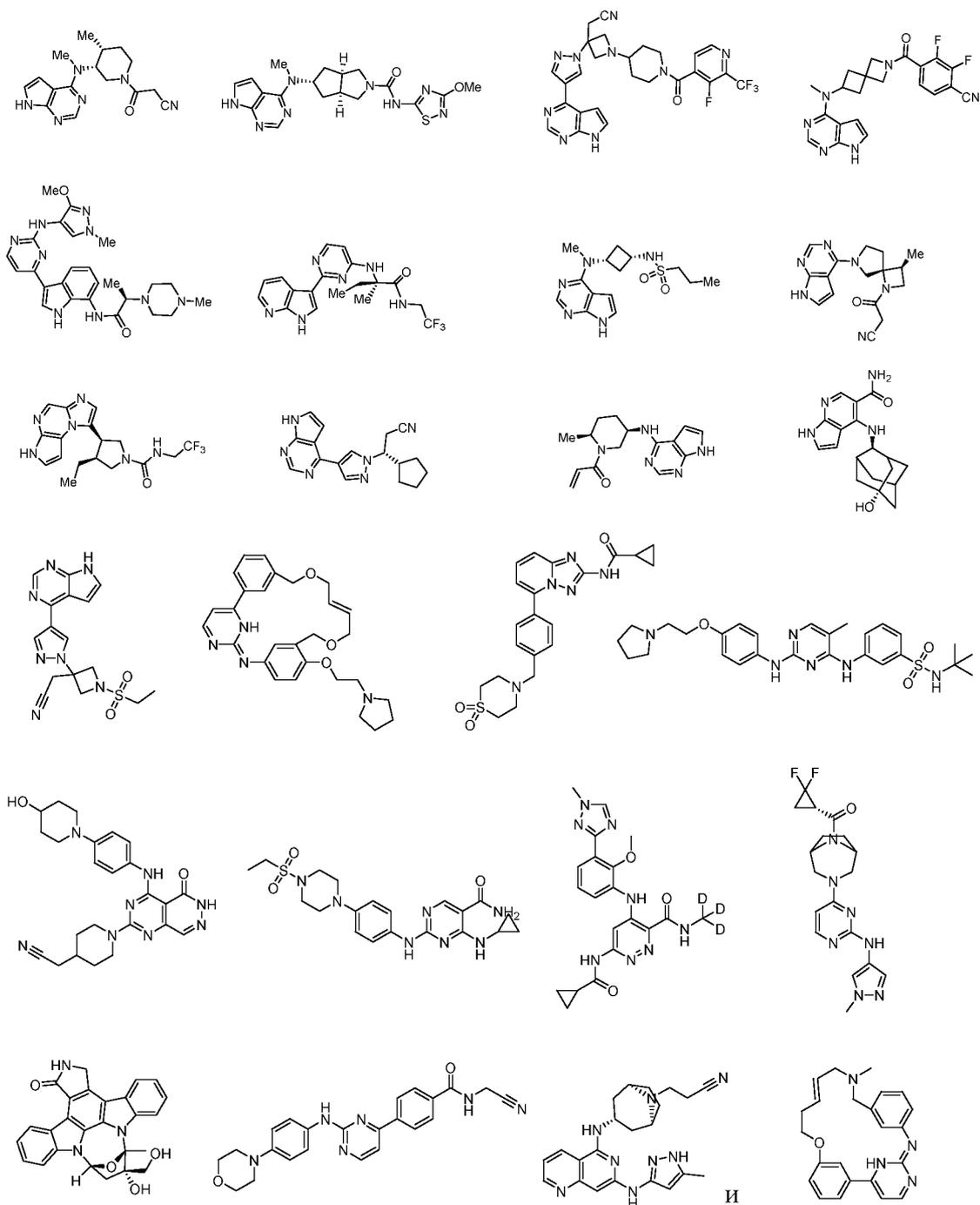
гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S(O)_p;

- 30 p выбирают из 0, 1 или 2;

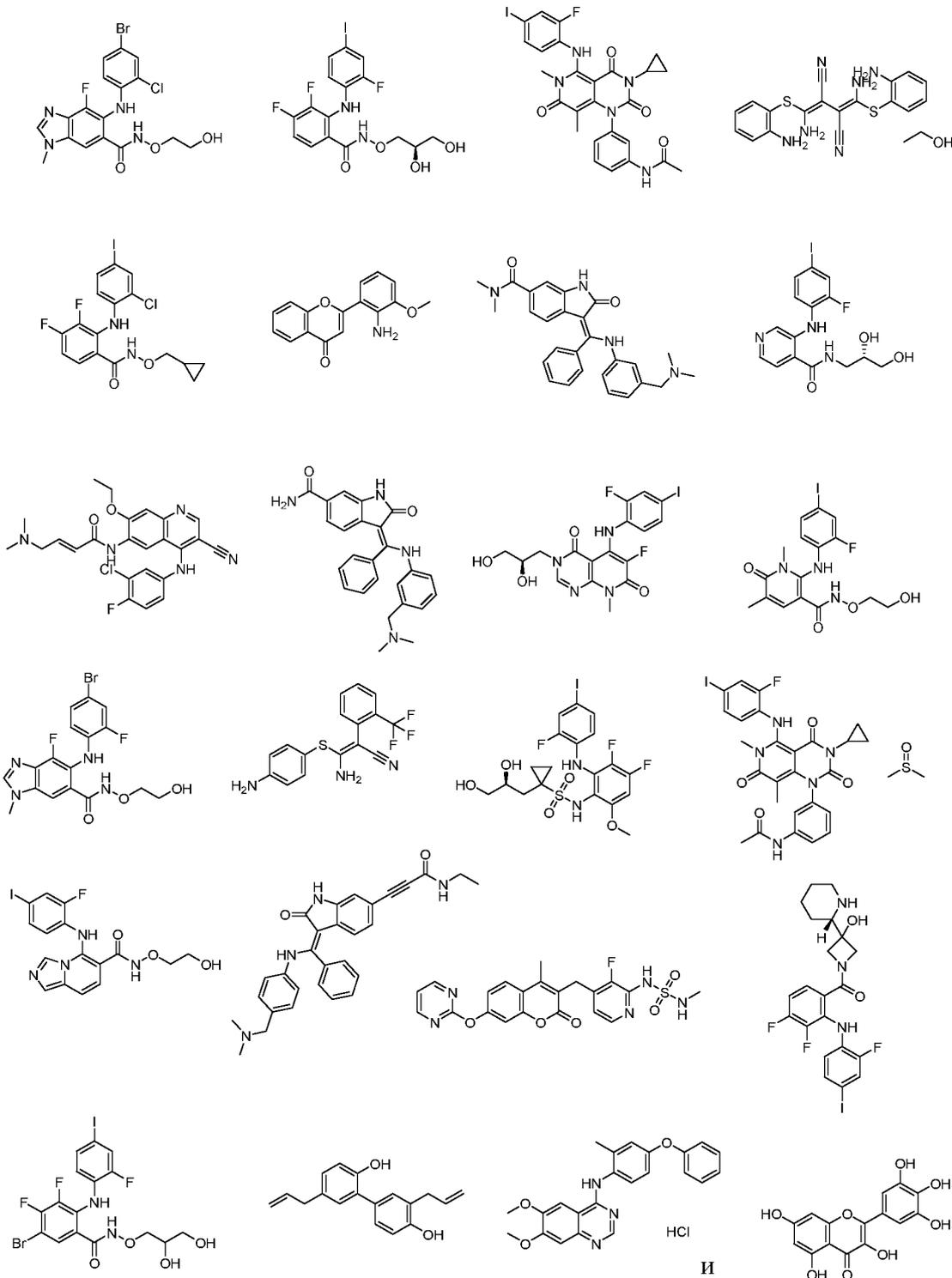
- если не указано иное, «замещенный» означает замещение одним или несколькими (например, 2, 3, 4 и т.д.) заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, C1-C6 алкила, галогенированного C1-C6 алкила, C1-C6 алкоксигруппы, галогенированной C1-C6 алкоксигруппы, C3-C8 циклоалкила, галогенированного C3-C8 циклоалкила, C3-C8 гетероцикла, оксогруппы, -CN, гидроксила, аминогруппы, карбоксила, амида, сульфонида, сульфонил и группы, незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, при этом группу выбирают из C6-C10 арила,

галогенированного С6-С10 арила, 5–10-членного гетероарила, имеющего 1–3 гетероатома, выбранных из N, S и O, и галогенированного 5–10-членного гетероциклила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из N, S и O; при этом заместители выбирают из группы, состоящей из галогена, С1-С6 алкила, С1-С6 алкоксигруппы и =O.

- 5 2. Молекула пролекарства по п. 1, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что молекула пролекарства G' выбрана из группы, состоящей из ингибиторов JAK, ингибиторов MEK и ингибиторов ВТК.
3. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–2, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что ингибитор JAK выбирают из группы, состоящей из INCB-52793, ATI-502, модифицированного дейтерием аналога руксолитиниба, ATI-501, R-348, NS-018, джактиниба, KL-130008, DTRMHS-07, WSSH-0150, TQ05105, WXFL10203614 и соединения, выбранного из следующей группы, или из их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов:



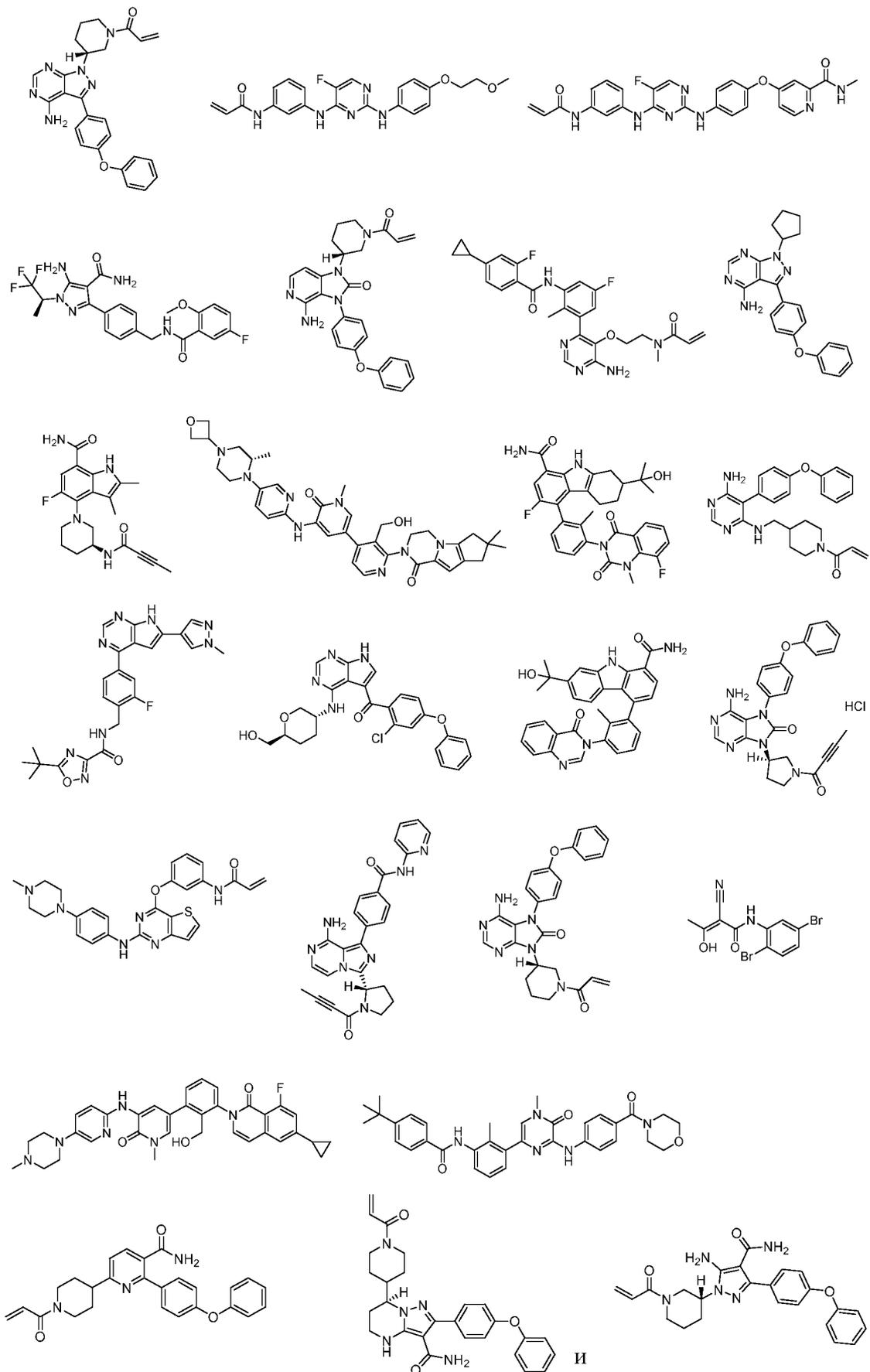
4. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–2, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что ингибитор МЕК выбирают из следующей группы, либо из их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов:



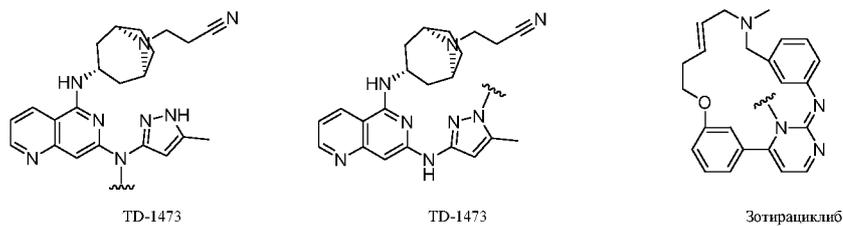
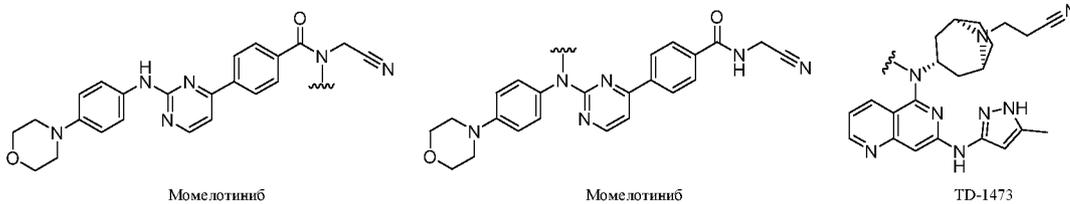
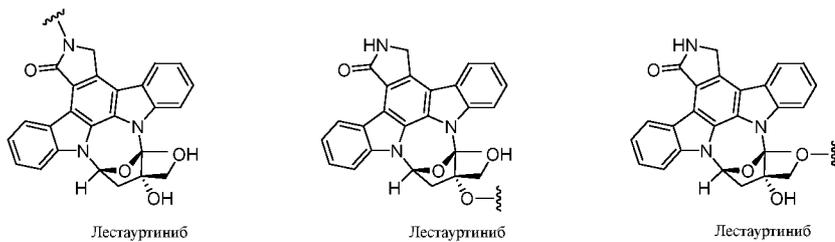
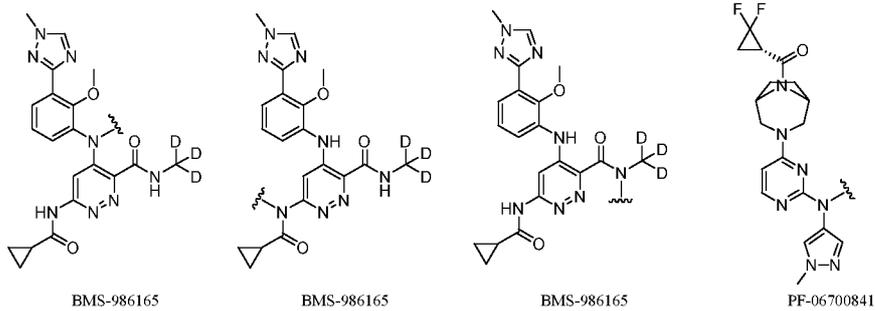
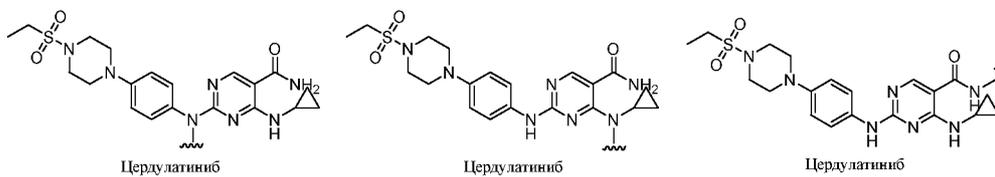
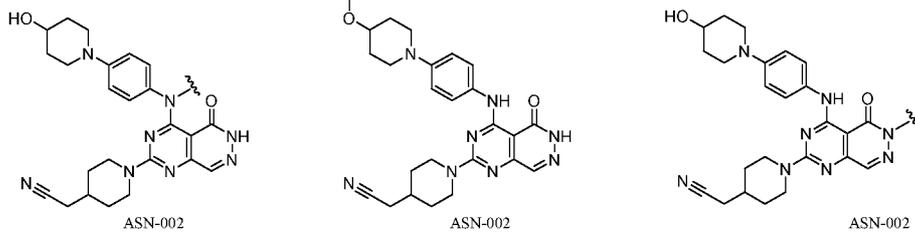
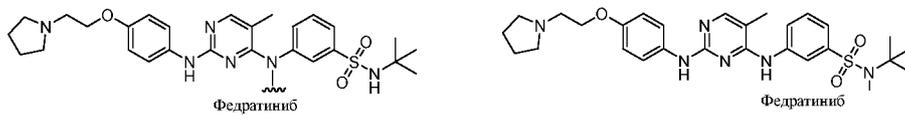
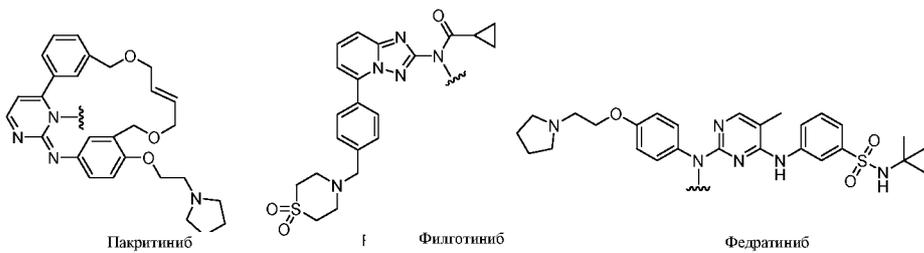
5

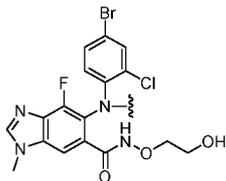
5. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–2, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что ингибитор ВТК выбирают из следующей группы, либо из их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сольватов:

10

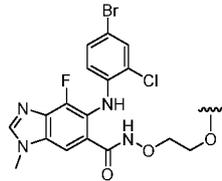


5 6. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–5, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой H, D или C1-C6 алкил, L представляет собой химическую связь или

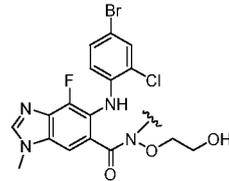




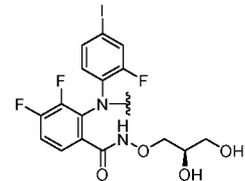
Селуметиниб (AZD6244)



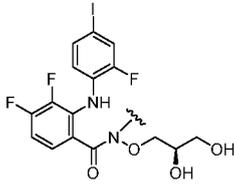
Селуметиниб (AZD6244)



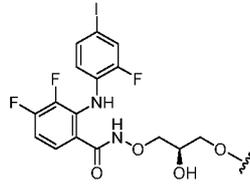
Селуметиниб (AZD6244)



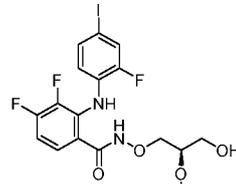
Мирдаметиниб (PD0325901)



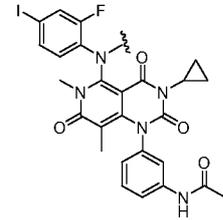
Мирдаметиниб (PD0325901)



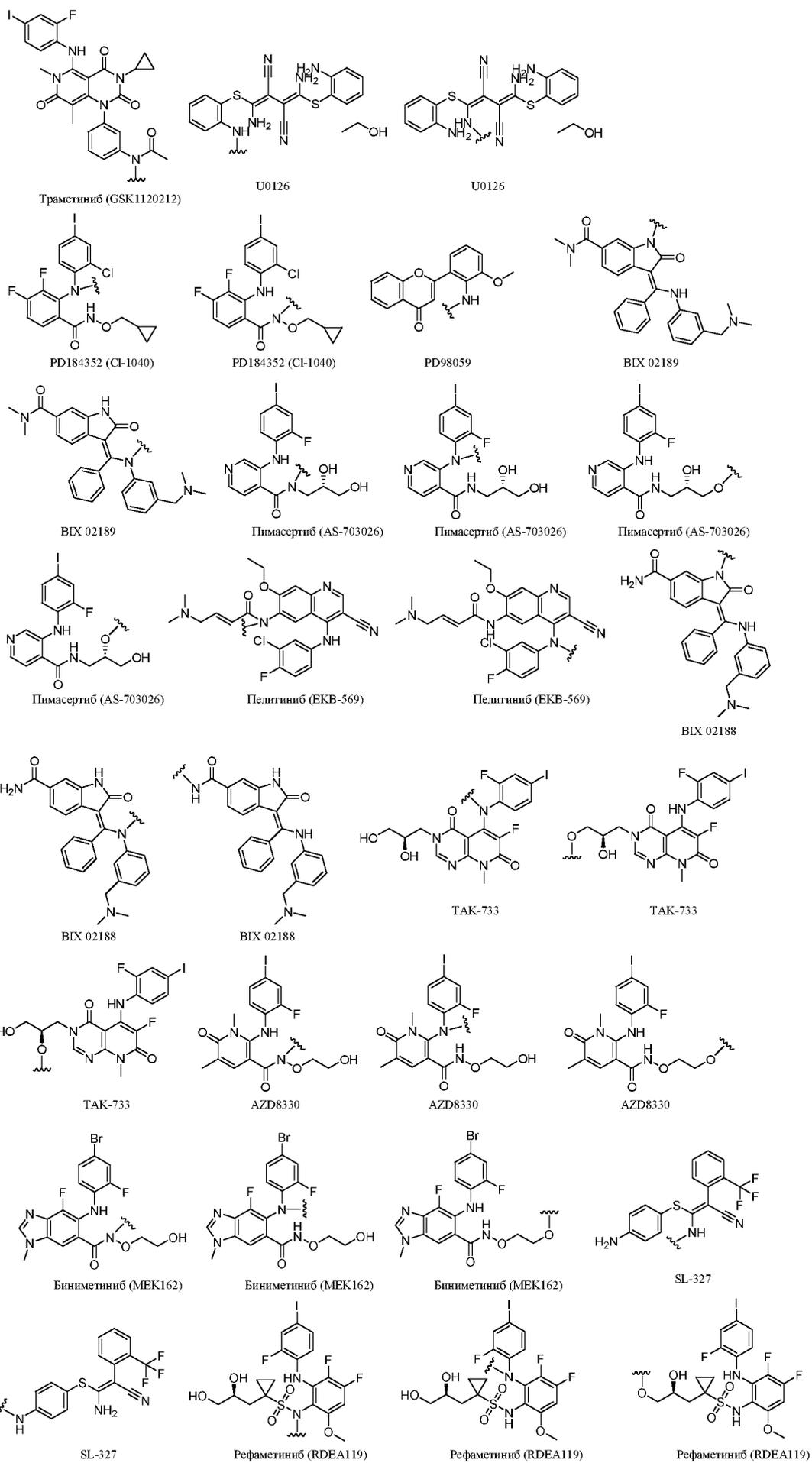
Мирдаметиниб (PD0325901)

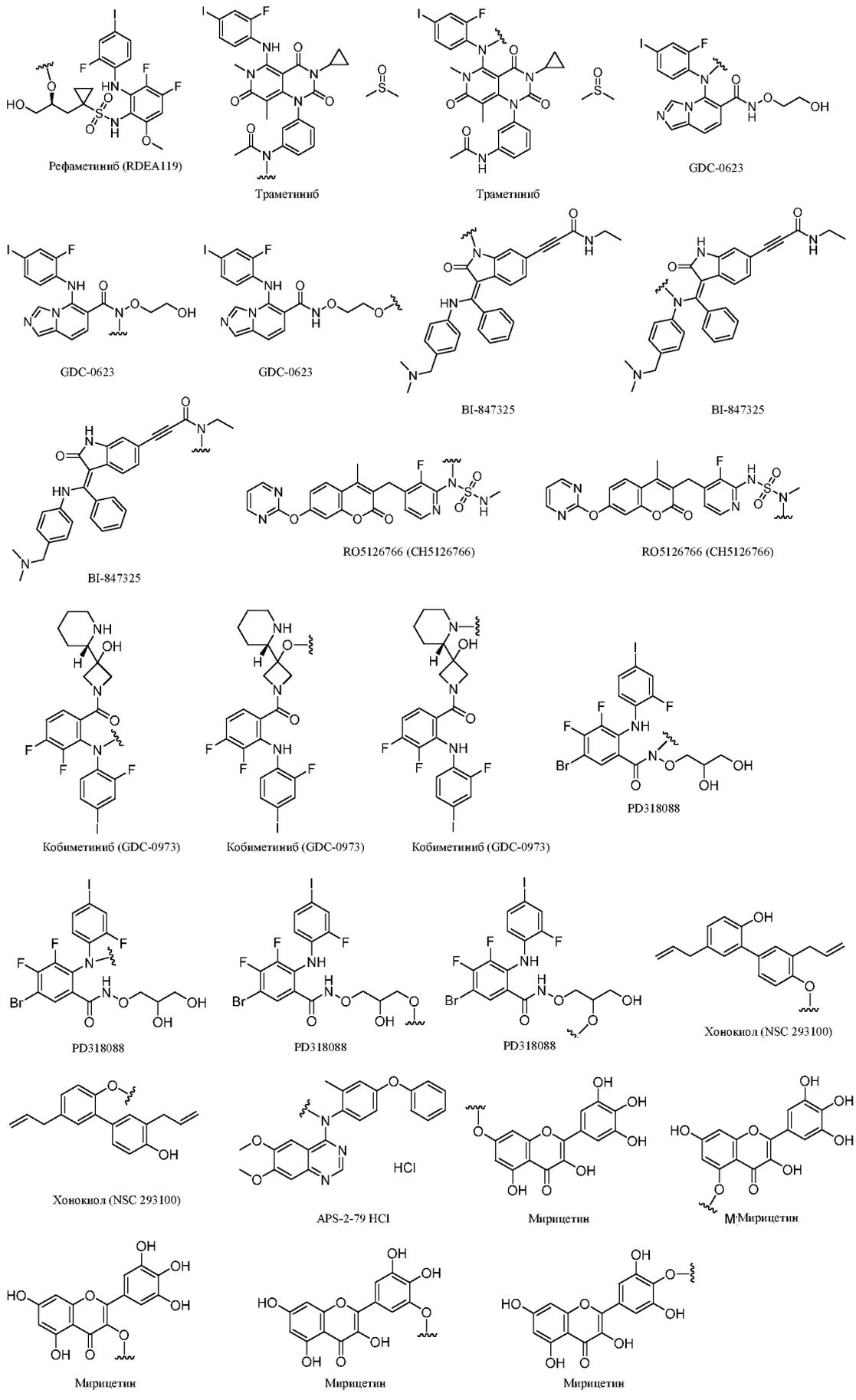


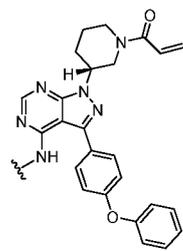
Мирдаметиниб (PD0325901)



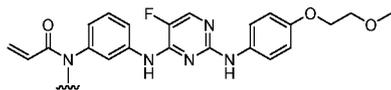
Траметиниб (GSK1120212)



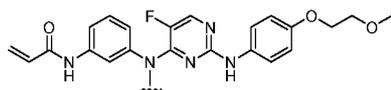




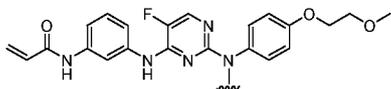
Ибрутиниб (PCI-32765)



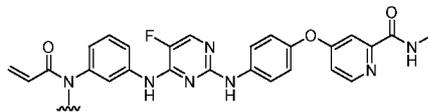
Спекрутиниб (CC-292)



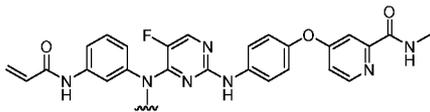
Спекрутиниб (CC-292)



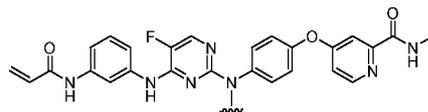
Спекрутиниб (CC-292)



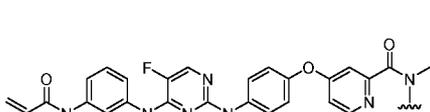
CNX-774



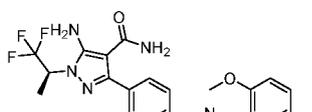
CNX-774



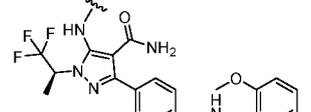
CNX-774



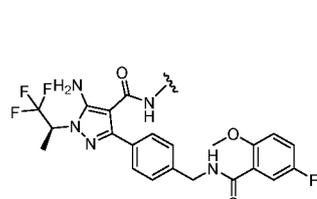
CNX-774



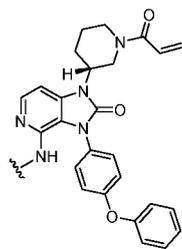
Пиргобрутиниб (LOXO-305)



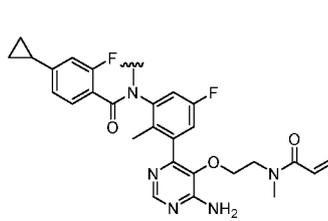
Пиргобрутиниб 6 (LOXO-305)



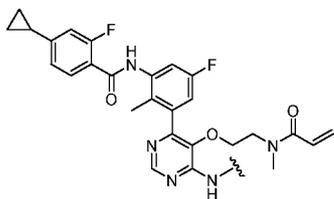
Пиргобрутиниб (LOXO-305)



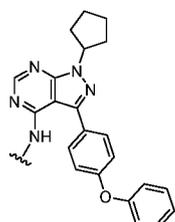
Толебрутиниб (SAR442168)



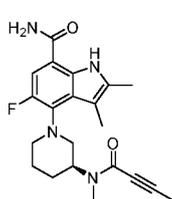
Ремибрутиниб (LOU064)



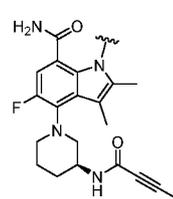
Ремибрутиниб (LOU064)



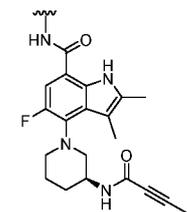
PCI 29732



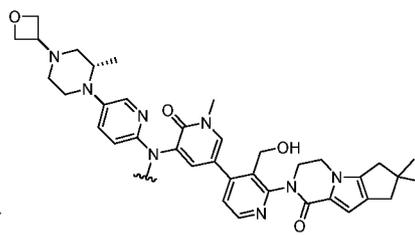
Бранебрутиниб (BMS-986195)



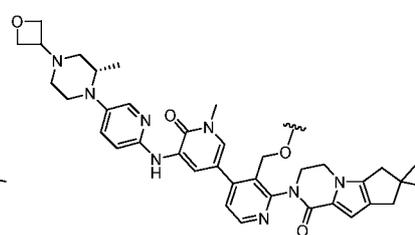
Бранебрутиниб (BMS-986195)



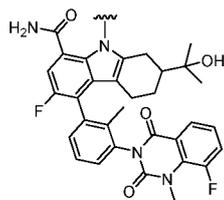
Бранебрутиниб (BMS-986195)



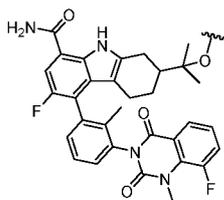
Фенебрутиниб (GDC-0853)



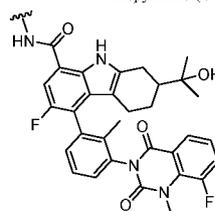
Фенебрутиниб (GDC-0853)



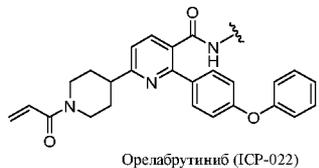
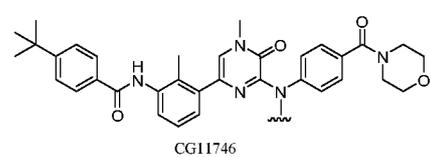
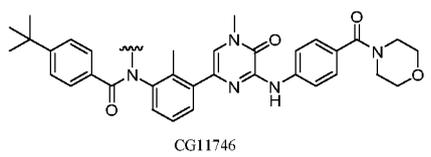
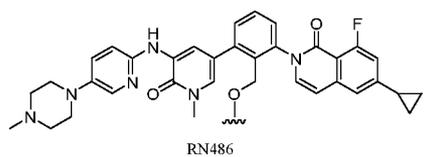
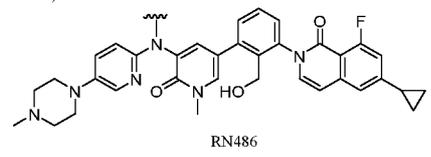
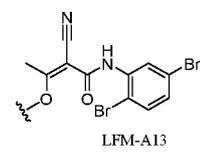
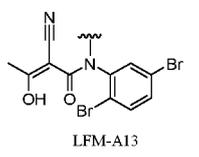
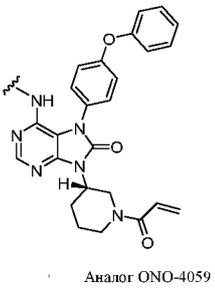
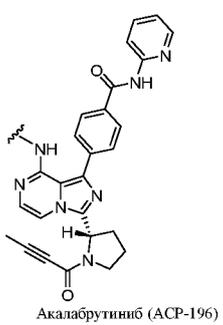
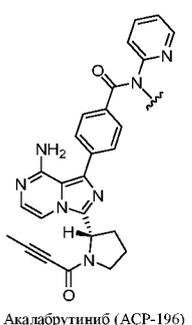
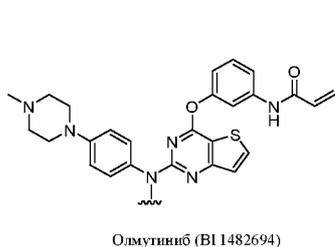
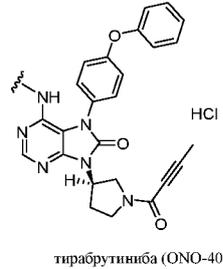
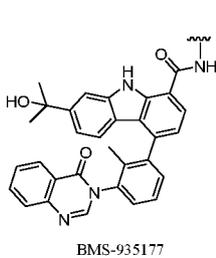
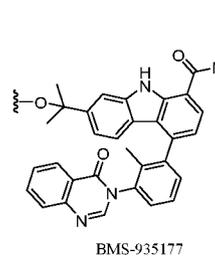
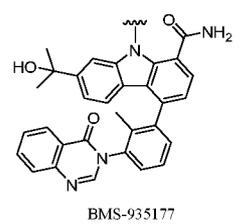
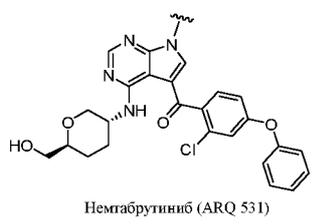
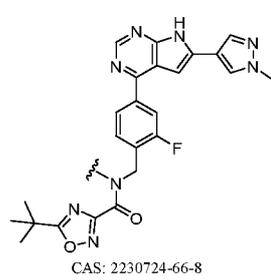
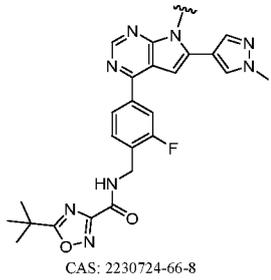
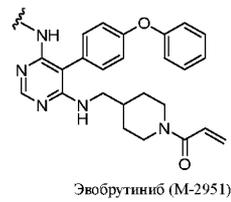
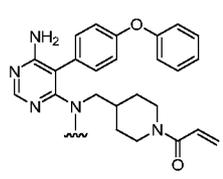
BMS-986142

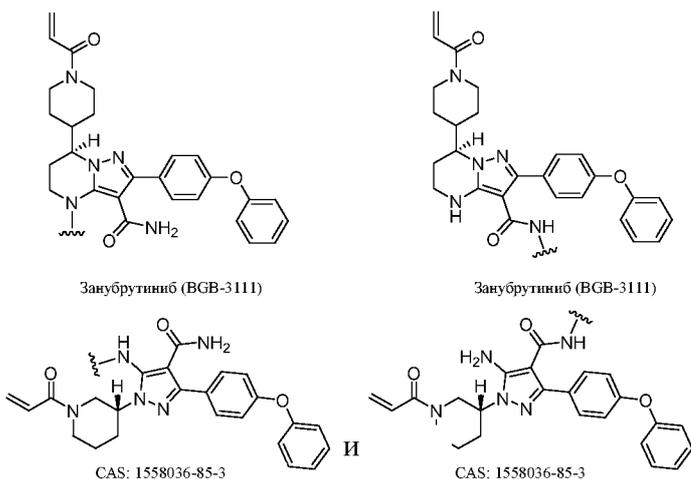


BMS-986142

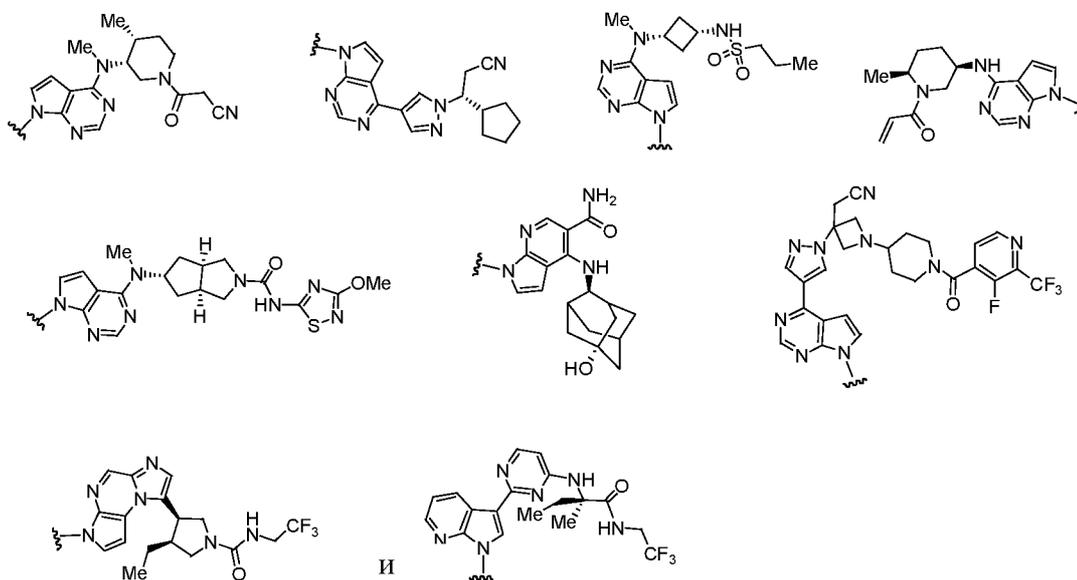


BMS-986142

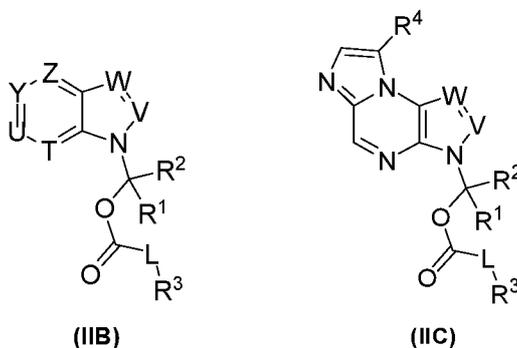




9. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–8, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что группа G выбрана из группы, состоящей из:



10. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–9, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру, представленную формулой (IIВ) или (IIС):

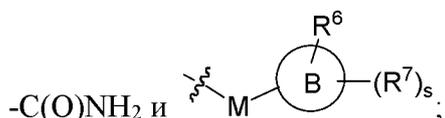


10 где,

Z, T, U, V и W каждый независимо является N или CR⁴;

Y представляет собой N или CR⁵;

где R⁴ и R⁵ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, галогена, -CN,



M выбирают из группы, состоящей из химической связи, C(O), C(O)O, S(O), S(O)₂, NR⁸, 5–7-членного гетероарила и 5–7-членного гетероарила (CHR⁸)-;

5 кольцо B выбирают из группы, состоящей из 5–7-членного гетероарила, 4–10-членного гетероциклила, C4-C10 циклоалкила или 4–10-членного гетероциклила, замещенного 4–10-членным гетероциклилом (где гетероарил, циклоалкил или гетероциклил содержит моноциклическое, конденсированное, спиро- или мостиковое кольцо);

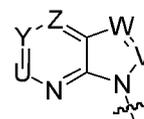
R⁸ выбирают из группы, состоящей из H, C1-C4 алкила и C2-C6 цианоалкила;

10 R⁶ выбирают из группы, состоящей из C1-C4 алкила, C2-C6 цианоалкила, -C(O)CH₂CN, -C(O)CH=CH₂, -C(O)NHR⁷, -NHS(O)₂R⁷, -NHC(R⁸)₂C(O)NHR⁷, и -C(O)NHR⁷;

R⁷ выбирают из группы, состоящей из -OH, галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила, C1-C6 алкоксигруппы, 5–7-членного гетероарила и C2-C6 цианоалкила; где гетероарил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 галогеналкила и C1-C6 алкоксигруппы;

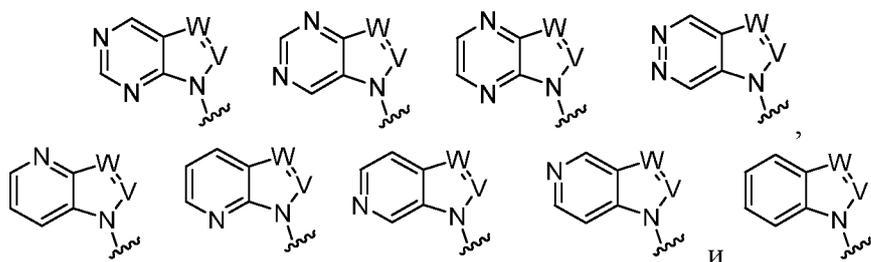
15 s выбирают из 0 или 1.

11. Молекула пролекарства по п. 10, отличающаяся тем, что

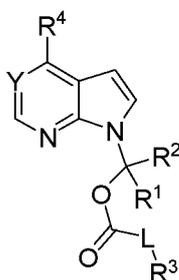


выбирают из

следующих структур:



20 12. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–11, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру, представленную формулой (IIA):

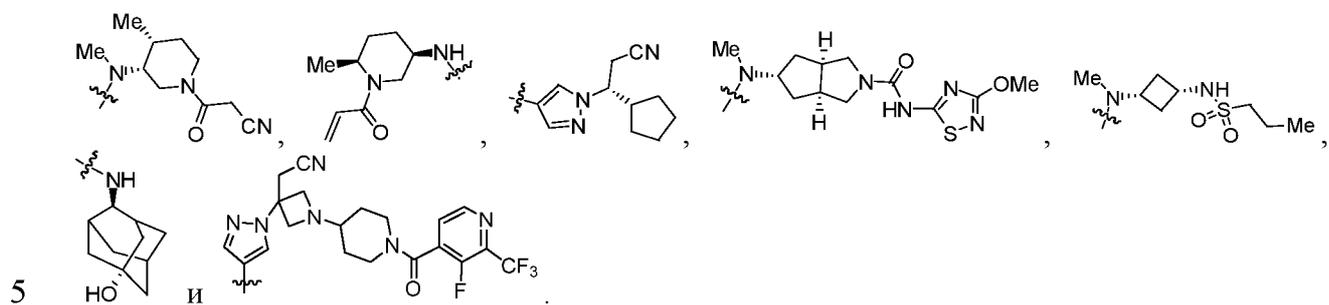


(IIA)

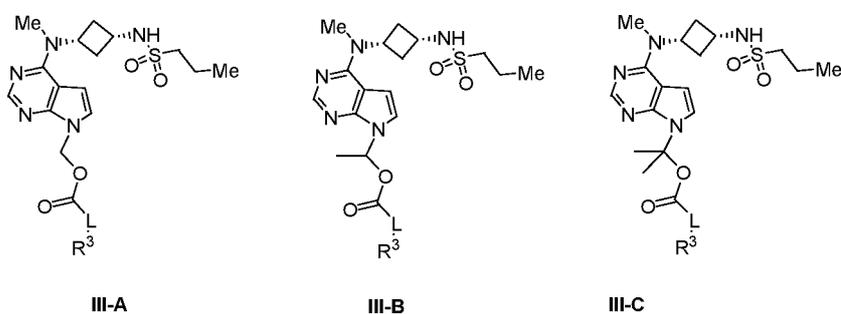
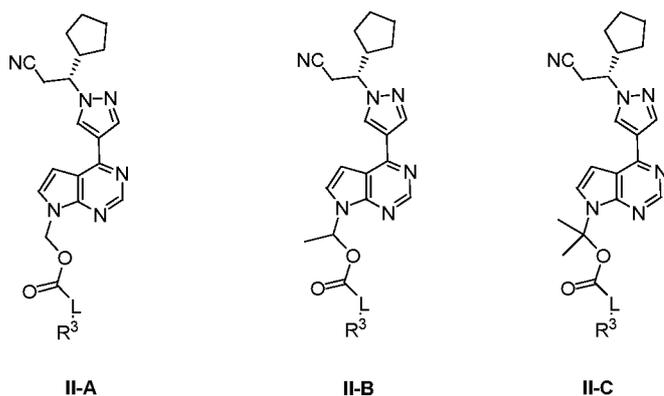
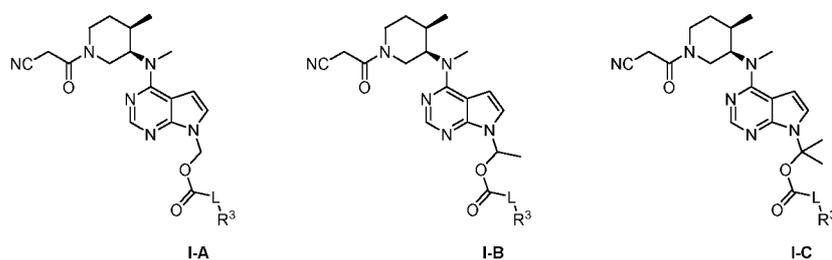
где,

Y представляет собой N или C-C(O)NH₂;

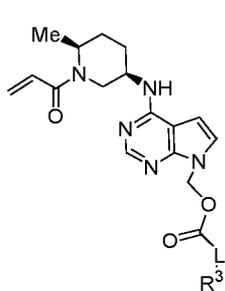
R⁴ выбирают из группы, состоящей из:



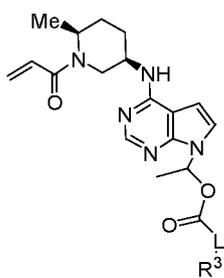
13. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–12, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:



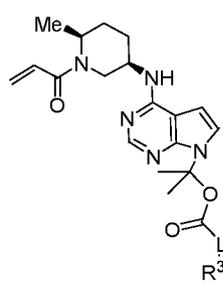
10



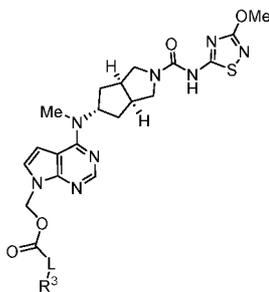
IV-A



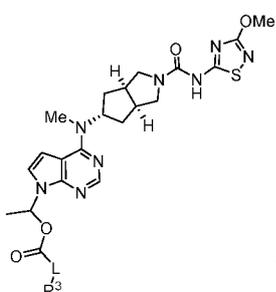
IV-B



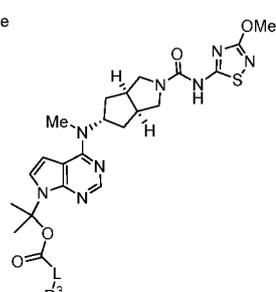
IV-C



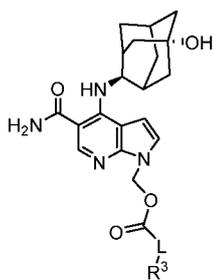
V-A



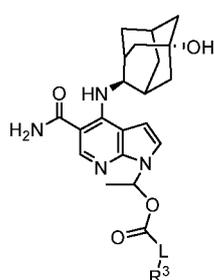
V-B



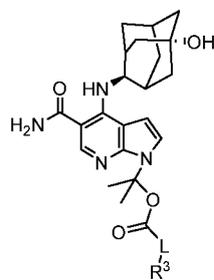
V-C



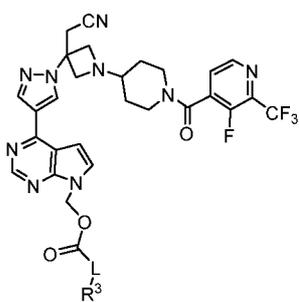
VI-A



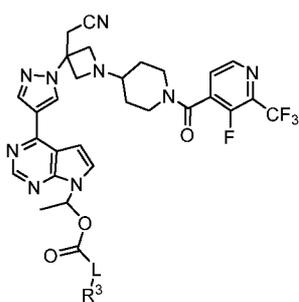
VI-B



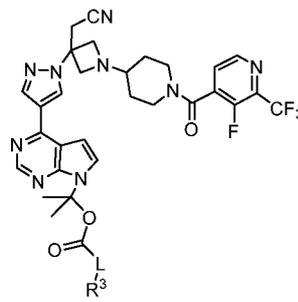
VI-C



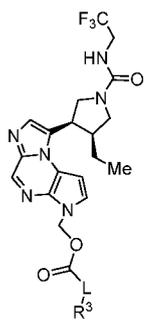
VII-A



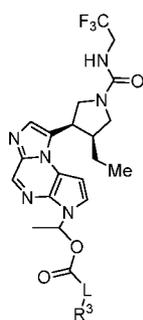
VII-B



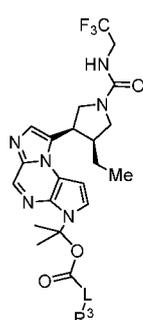
VII-C



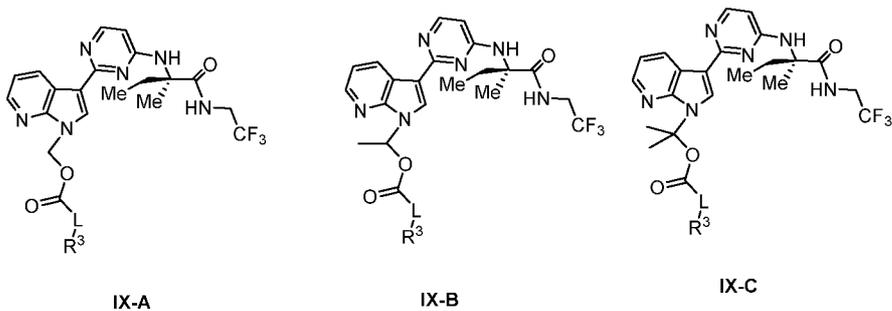
VIII-A



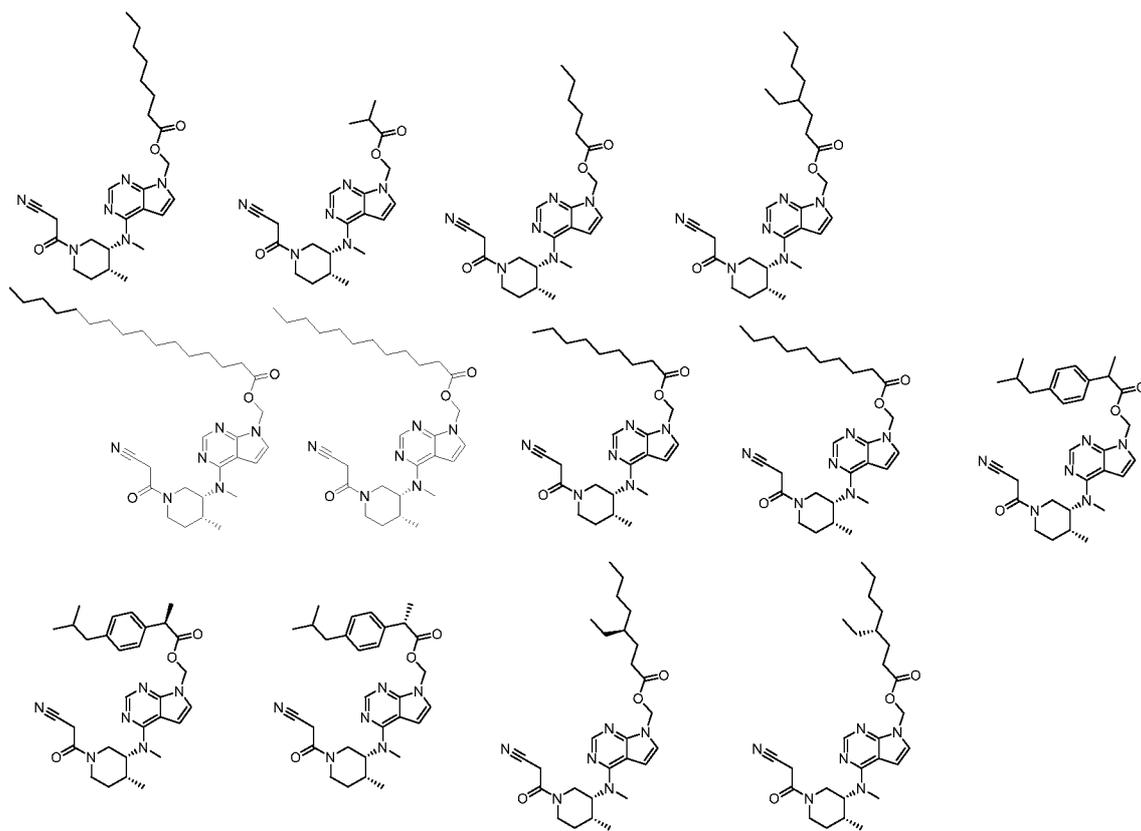
VIII-B



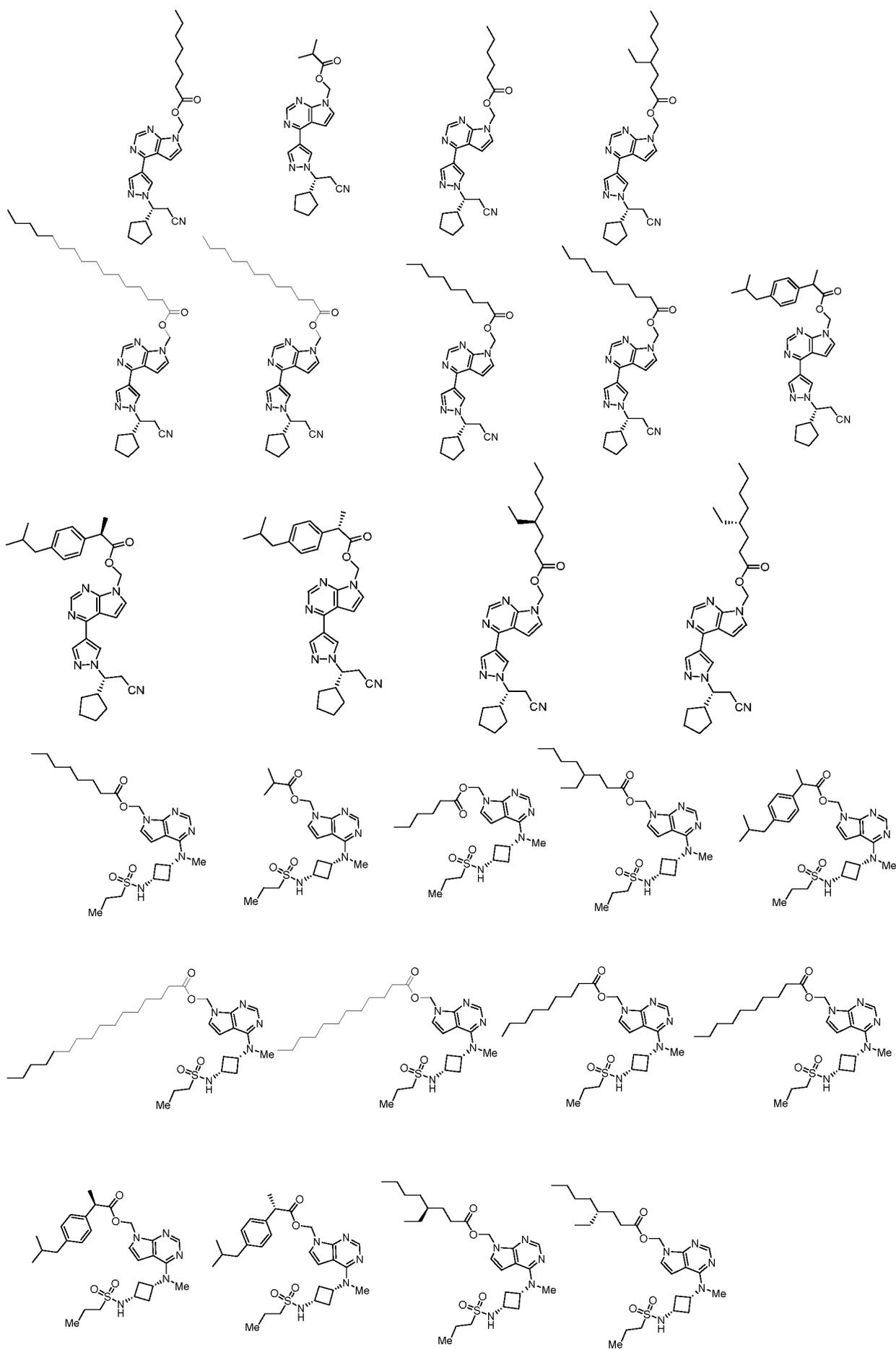
VIII-C

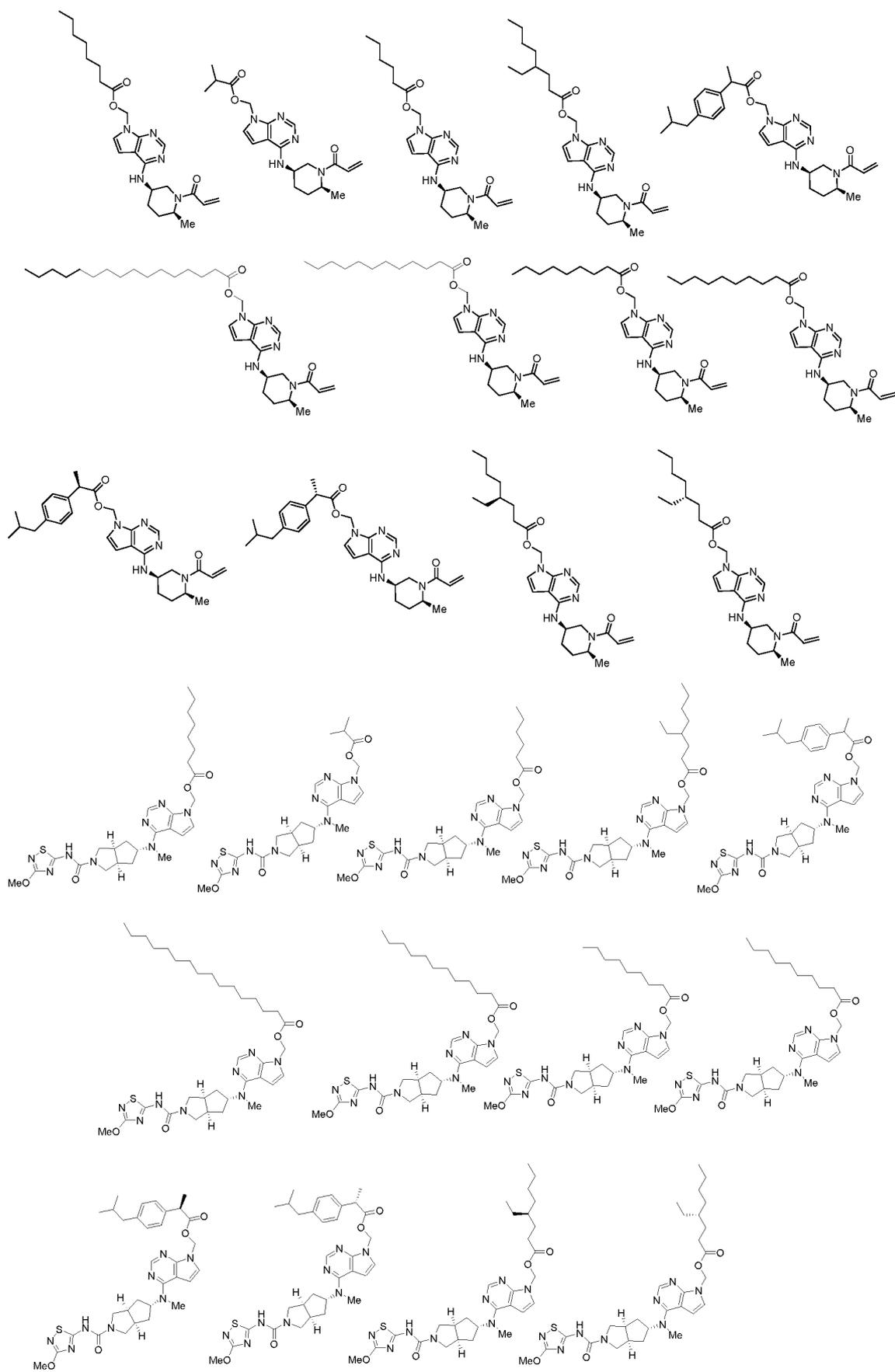


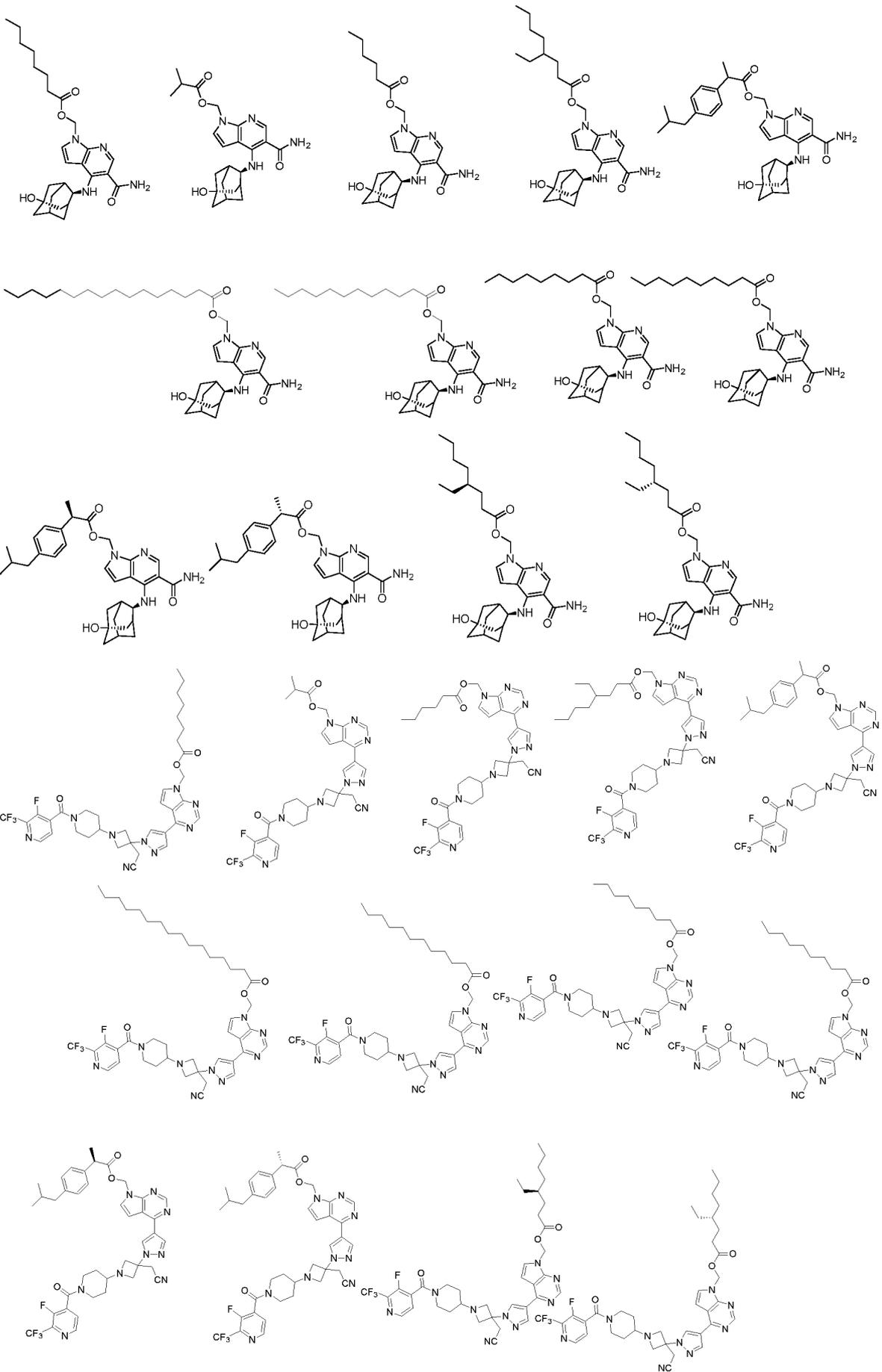
14. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–13, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:

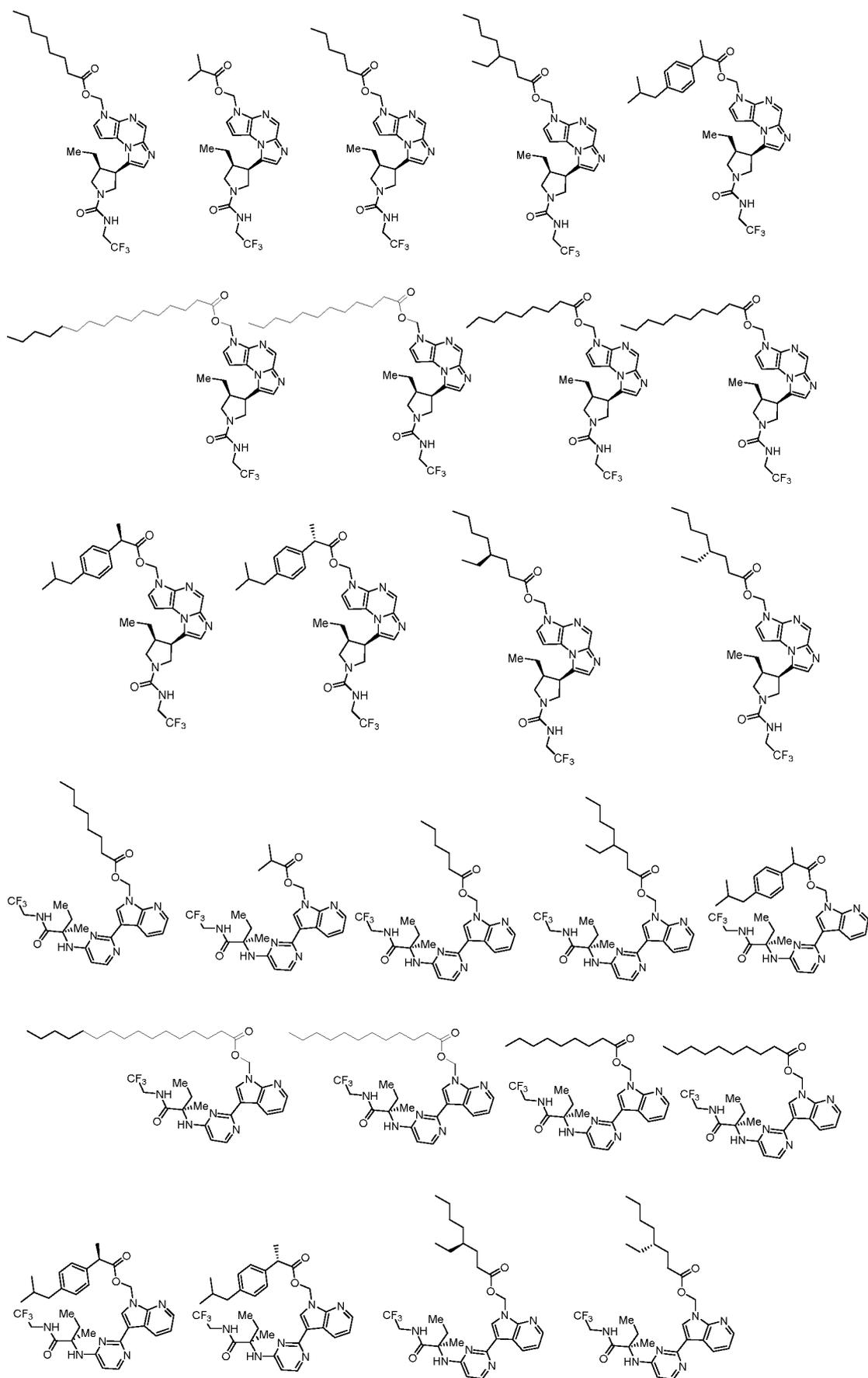


5

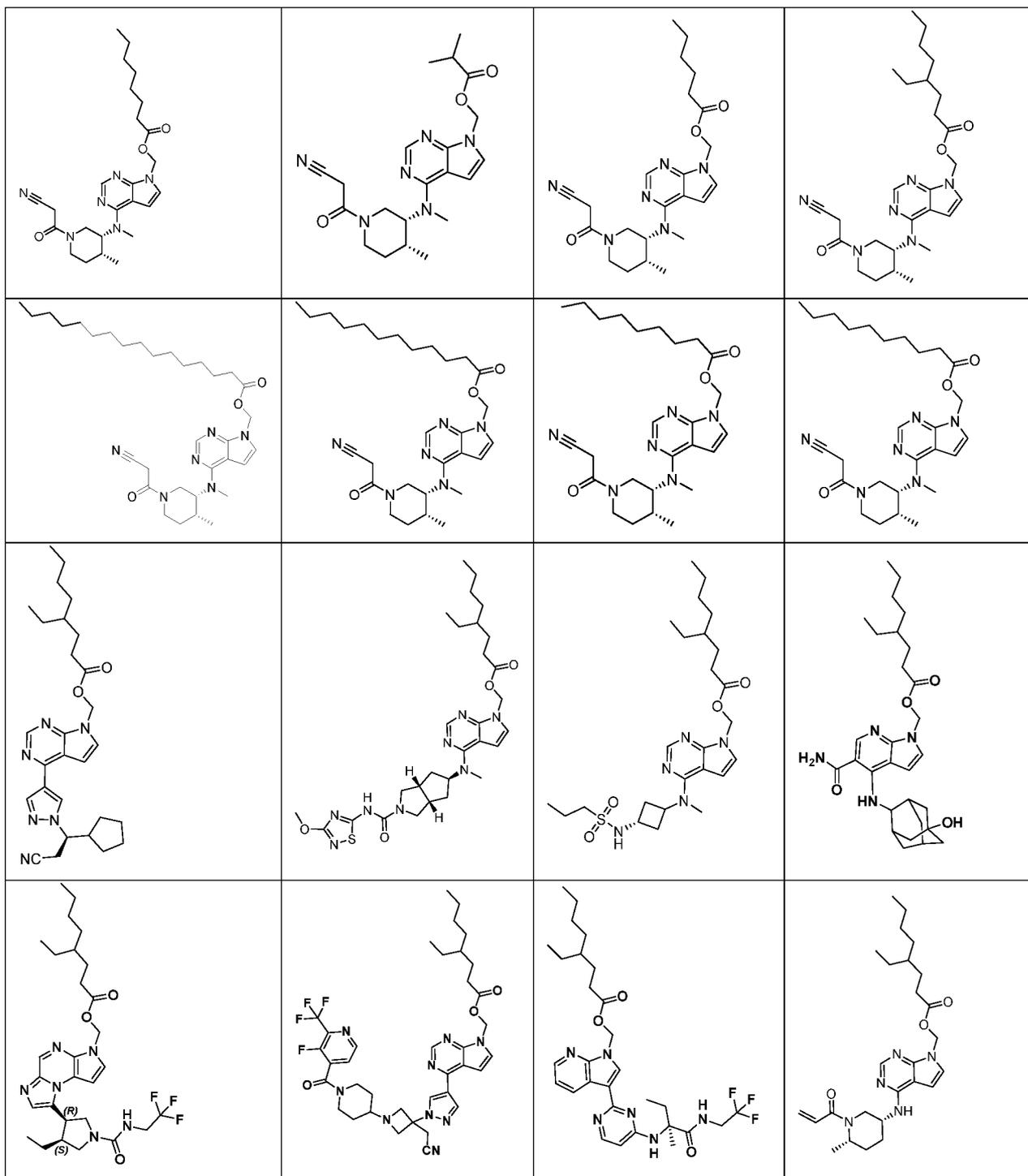




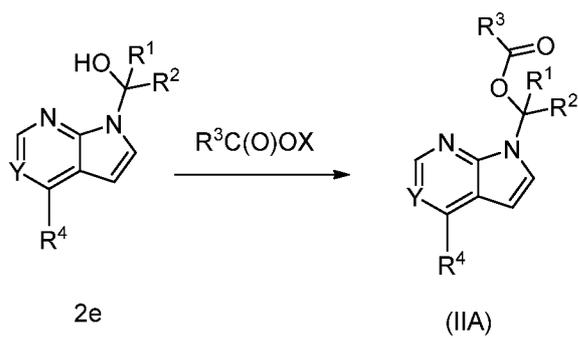




15. Молекула пролекарства по любому из пп. 1–14, или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, отличающаяся тем, что соединение формулы (I) имеет структуру, выбранную из группы, состоящей из:

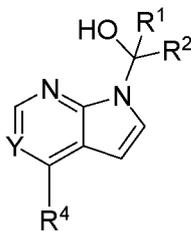


16. Способ получения соединения по п. 12, включающий этапы:



соединение формулы 2e реагирует с $R^3C(O)X$ в инертном растворителе с получением соединения формулы (IIA); где Y является N или C-C(O)NH₂, X является OH или активирующей группой (предпочтительно галогеном или OC(O)R³), а все остальные группы соответствуют определениям, приведенным в п. 12.

5 17. Промежуточное соединение со структурой по формуле 2e:



2e ;

где Y представляет собой N или C-C(O)NH₂; все остальные группы соответствуют определениям, приведенным в п. 12.

10 18. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемые носители и соединение по любому из пп. 1–13, либо его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты.

15 19. Применение соединения по любому из пп. 1–15, либо его фармацевтически приемлемых солей или гидратов для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с активностью или экспрессией JAK-киназы.

20. Состав для местной доставки лекарственного средства, содержащий:

соединение по любому из пп. 1–15;

20 необязательный усилитель проникновения через кожу, предпочтительно усилитель проникновения через кожу выбирают из группы, состоящей из поверхностно-активных веществ, диметилсульфоксида и его аналогов, азонов, производных пирролидона, спиртов, простых эфиров, жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот, а также их комбинаций;

необязательный вспомогательный слой.

25 предпочтительно лекарственное средство присутствует в одной фазе или в нескольких фазах, в растворе или суспензии; состав применяют в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, крема или пены.

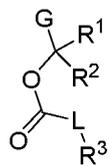
21. Способ улучшения мембранной проницаемости молекулы лекарственного средства G', включающий этапы:

молекулу лекарственного средства G' модифицируют, чтобы ввести в него фрагмент



30 с получением (II) с ClogP > 4, при этом ClogP модифицированной молекулы пролекарства (II) увеличивается по меньшей мере на 1 относительно ClogP молекулы лекарственного средства G'.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, что значение Pe Skin-Pamra молекулы



пролекарства (I) увеличивается в 2–100 раз относительно исходной молекулы лекарственного средства G'.