

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046876

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.04.27

(21) Номер заявки

202390371

(22) Дата подачи заявки

2019.06.28

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИРОВАНИЕ СРЕВ-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА (СВР)

(31) 62/692,593; PCT/US2018/051235; PCT/
US2018/051214; 62/819,490(32) 2018.06.29; 2018.09.14; 2018.09.14;
2019.03.15

(33) US

(43) 2023.04.28

(62) 202190112; 2019.06.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Шиллер Шон Е.Р., Герберц
Торстен, Ли Хунбинь, Грейвс
Брэдфорд, Мишке Стивен, Уэст
Анджела В., Эрикссон Анна, Даунинг
Дженнифер Р. (US)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

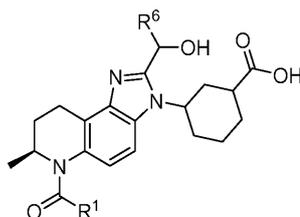
(56) WO-A1-2016086200

EP-A1-2412710

WO-A2-2011150156

GOFF Corinne Le et al. Synthesis of some novel fused tetracyclic quinolonecarboxylic acids via 7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-f]quinoline and 6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-g]quinoline. Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 31, no. 1, 1994, страницы 153-160, соединения 8a, b, e, g doi: 10.1002/jhet.5570310126

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам бромодоменов семейства СВР/p300. Соединения могут быть пригодны в лечении заболеваний или нарушений, связанных с ингибированием бромодоменов семейства СВР/p300. Например, изобретение относится к соединениям и композициям для ингибирования бромодоменов семейства СВР/p300, способам лечения, предотвращения или облегчения заболеваний или нарушений, связанных с ингибированием бромодоменов семейства СВР/p300, и способам синтеза этих соединений.



(I)

B1

046876

046876

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В этой заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/692 593, поданной 29 июня 2018 г., международной заявке № PCT/US2018/051235, поданной 14 сентября 2018 г., международной заявке № PCT/US2018/051214, поданной 14 сентября 2018 г. и предварительной заявке США № 62/819 490, поданной 15 марта 2019 г., каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым химическим композициям для ингибирования CREB-связывающего белка (СВР), применимым в лечении заболеваний или нарушений, связанных с ингибированием бромодоменов семейства СВР/p300.

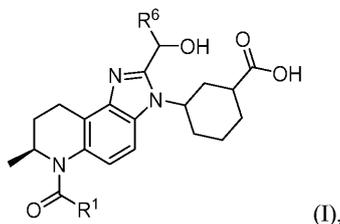
Уровень техники

СВР/p300 представляют собой лизин ацетилтрансферазы, которые катализируют присоединение ацетильной группы к боковой цепи лизина гистонов и других белковых субстратов. p300 (также известный как EP300 и KAT3B) представляет собой белок с множеством доменов, которые связываются с различными белками, включая многие ДНК-связывающие факторы транскрипции. CREB-(белок, связывающий элемент ответа циклического АМФ)-связывающий белок (СВР, также известный как KAT3A), представляет собой клеточный паралог p300. p300 и СВР обладают обширной идентичностью последовательностей и функциональным сходством и часто обозначаются как СВР/p300. СВР/p300-катализируемое ацетилирование гистонов и других белков имеет решающее значение для активации гена. Повышенная экспрессия и активность p300 наблюдались при запущенных формах рака человека, таких как рак простаты, и в образцах рака груди человека на начальной стадии. Химическое ингибирование СВР/p300, которое характеризуется внутренней ферментативной активностью ацетилтрансферазы, более осуществимо, чем блокирование факторов транскрипции небольшими молекулами, поскольку исследование химических ингибиторов факторов транскрипции оказалось чрезвычайно сложной задачей. Соответственно, существует необходимость в новых и эффективных соединениях для ингибирования СВР/p300, пригодных в качестве терапии для лечения определенных родственных форм рака.

Сущность изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы

(I):



или их фармацевтически приемлемой соли или таутомеру,

где:

R¹ представляет собой -OR⁵;

R⁵ представляет собой -C₁-C₆-алкил;

R⁶ представляет собой -C₁-C₆-алкил, -C₃-C₈-циклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где каждый -C₁-C₆-алкил, -C₃-C₈-циклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R¹⁰;

R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой C₃-C₈-циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил или галоген, где каждый -C₃-C₈-циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более -R¹²;

где любые два R¹⁰, если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила; и

R¹² в каждом случае независимо представляет собой галоген.

Краткое описание графических материалов

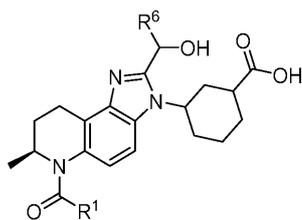
На фиг. 1 представлена таблица соединений в соответствии с разными вариантами осуществления изобретения.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим СВР, определенным в данном документе как соединения, имеющие одну или более из следующих характеристик при тестировании в соответствии с протоколом биохимического анализа посредством гомогенной флуоресценции с временным разрешением (ГФВР (HTRF)) ниже в примере 5: (1) значение IC₅₀ для СВР меньше 1 мкм; и (2) значение IC₅₀ для СВР от 0,001 до 1 мкм.

Соединения согласно изобретению.

В одном аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I):

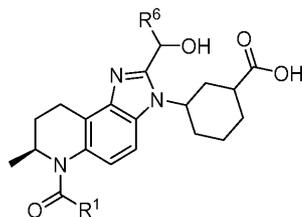


(I),

или их фармацевтически приемлемые соли и таутомеры, где R^1 и R^6 описаны выше.

Другим аспектом настоящего изобретения является предоставление фармацевтических композиций, содержащих терапевтически эффективные количества по меньшей мере одного соединения формулы (I). Аспект настоящего изобретения относится к соединениям, которые представляют собой или могут представлять собой ингибиторы одного или более бромодоменов семейства СВР/p300 (например, соединений формулы (I)).

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^1 представляет собой $-OR^5$;

R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

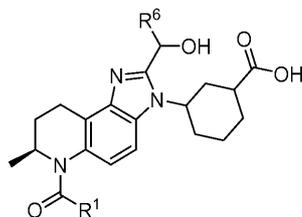
R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где каждый $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил или галоген, где каждый $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более $-R^{12}$;

где любые два R^{10} , если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила; и

R^{12} в каждом случае независимо представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^1 представляет собой $-OR^5$;

R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

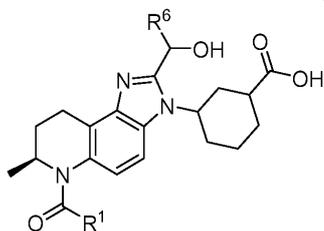
R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил или галоген, где каждый $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более $-R^{12}$;

где любые два R^{10} , если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила; и

R^{12} в каждом случае независимо представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

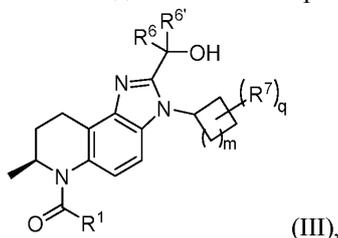
R^1 представляет собой $-OR^5$;

R^5 представляет собой $-C_1-C_3$ -алкил;

R^6 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению имеют формулу (III):



(III),

или их фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где

R^1 представляет собой $-OR^5$;

R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, где каждый 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более $-R^{10}$;

R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^7 представляет собой $-C(O)OH$;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген или $-OC_1-C_6$ -алкил;

m имеет целое значение 3; и

q имеет целое значение 1.

Множество вариантов осуществления соединений формулы (III) предусмотрены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C_1-C_3$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OR^5$; и R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C_1-C_3$ -алкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или более R^{10} . В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{10} .

В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или фенил, где R^{10} замещен R^{12} . В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{10} в каждом случае независимо представляет собой $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил или галоген, где каждый циклоалкил, гетероарил, или фенил необязательно замещен одним или более $-R^{12}$, где любые два R^{10} , если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^{12} представляет собой галоген.

Предпочтительно соединение представляет собой соединение формулы (I), ингибирующее СВР, где R_1 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), ингибирующее СВР, содержит R_1 , представляющий собой $-OCH_3$, и R_6 , представляющий собой C_6 арил (фенил), необязательно замещенный одним или более R_{10} . В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I), ингибирующее СВР, содержит R_1 , представляющий собой $-OCH_3$, и R_6 , представляющий собой C_6 арил (фенил), необязательно замещенный одним или более R_{10} , выбранными из группы, состоящей из галогена (например, фтора).

В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению представляет собой соединение, выбранное на фиг. 1, или его фармацевтически приемлемую соль.

Способ синтеза соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, включая стандартные химические методы. Подходящие способы синтеза показаны в примерах, приведенных ниже.

Соединения по настоящему изобретению, то есть соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, гидрат, сольват, пролекарство, изомер или таутомер, могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как указано частично на следую-

ших схемах синтеза. Следует понимать, что на схемах, описанных ниже, защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химической структурой. Защитные группы используются согласно стандартным методам органического синтеза (T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с использованием методов, которые очевидны для специалистов в данной области техники. Процессы отбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

Специалисты в данной области техники поймут, существует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомера (если иное не указано в синтезе) и включает не только рацемические соединения, а также отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда соединение желательно в виде одного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в уровне техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" от E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные в данном документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, ингибирующих СВР, как описано в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть предусмотрены в виде стандартной лекарственной формы (например, капсулы, таблетки и т.п.). Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), могут быть предусмотрены в виде пероральной лекарственной формы, такой как капсула или таблетка. Пероральная лекарственная форма необязательно содержит один или более наполнителей, разрыхлителей, смазывающих веществ, скользящих веществ, антиадгезивов и/или антистатиков. В некоторых вариантах осуществления пероральную лекарственную форму получают путем сухого смешивания. В некоторых вариантах осуществления пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку, которую получают путем сухого гранулирования. Например, соединение, ингибирующее СВР, по настоящему изобретению может быть дозировано от 1 мг до 1 г с терапевтически эффективной частотой. Фармацевтические композиции можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме. Соответственно, пациент и/или субъект могут быть выбраны для лечения с применением соединения, описанного в данном документе, сначала путем оценки пациента и/или субъекта, чтобы определить, нуждается ли субъект в ингибировании СВР, и если субъект определен как нуждающийся в ингибировании СВР, а затем введения субъекту композиции, описанной в данном документе.

Фармацевтическая композиция может содержать одно или более соединений формулы (I), в том числе любое соединение, раскрытое в приведенных ниже примерах, как предусмотрено в данном документе. В одном примере активный фармацевтический ингредиент (АФИ (API)) может содержать около 90% или более соединения формулы (I) и до около 10% (предпочтительно до около 5%, наиболее предпочтительно до около 2,5%, включая около 1,5%) соединения формулы (I). Пероральные лекарственные формы, содержащие соединение формулы (I), могут быть получены в виде лекарственного средства в капсуле (ЛСвК (DiC)), инкапсулированного с помощью простого гранулированного сухого смешивания и раствора на основе липидов в капсуле с твердой оболочкой. Капсулы могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, а инкапсулированные капсулы могут быть упакованы в бутылки из полиэтилена высокой плотности, запечатанные индукционным способом.

Примеры

Определения, используемые на следующих схемах и в других местах в данном документе:

АСНацетонитрил

Ac₂Oангидрид уксусной кислоты

(+)-BINAP(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтален

Вострет-бутоксикарбонил

n-BuOHбутанол

смсантиметр

DCE1,2-дихлорэтан

DCMдихлорметан или метиленхлорид

DEАдиэтиламин

DMC2-хлор-4,5-дигидро-1,3-диметил-1H-имидазолия хлорид

DMPпериодинан Десса-Мартина

DMTMM4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина хлорид

DIЕAN,N-диизопропилэтиламин

DMAР4-(диметиламино)пиридин

DMFN,N-диметилформаид

DMSOдиметилсульфоксид

DPPАдифенилфосфорилаид

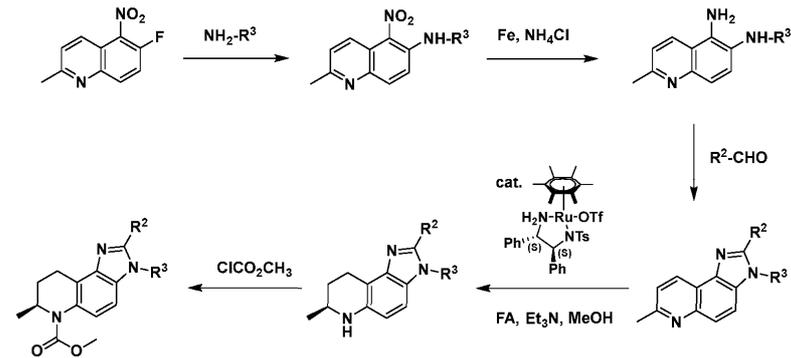
dppfбис(дифенилфосфино)ферроцен

ИЭР (ES)ионизация электрораспылением

Et₃N триэтиламин
 EtOAc ацетилцетат
 EtOH этанол
 F муравьиная кислота
 КФХ (FCC) колоночная флеш-хроматография
 ч. часы
 НАТУ2-(3H-[1,2,3] триазоло[4,5-b] пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония
 гексафторфосфат
 HCl хлороводород
 HOAc уксусная кислота
 ВЭЖХ (HPLC) высокоэффективная жидкостная хроматография
 (i-Pr)₂NEtN,N-диизопропилэтиламин
 литр
 ЖХ/МС (LC/MS) жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LDA диизопропиламин лития
 K₂CO₃ карбонат калия
 MeOH метанол
 мл миллилитр
 ммоль миллимоль
 мг миллиграмм
 МГ мегагерцы
 МС (MS) масс-спектрометрия
 m/z соотношение массы и заряда
 NBSN-бромсукцинимид
 нм нанометр
 NMM4-метилморфолин
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 Pd₂(dba)₃ трис(добензилиденацетон)дипалладий
 Ph₃P трифенилфосфин
 PhCHO бензальдегид
 PhMетолуол
 ppm частей на миллион
 к. т. комнатная температура
 RT время удерживания
 СКЖХ (SFC) сверхкритическая жидкостная хроматография
 STAB триацетоксиборгидрид натрия
 p-TSA пара-толуолсульфоновый ангидрид
 p-TsOH пара-толуолсульфоновая кислота
 TФУ трифторуксусная кислота
 TFA трифторуксусный ангидрид
 THF тетрагидрофуран
 УФ ультрафиолетовое излучение
 XPhos2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
 Материалы

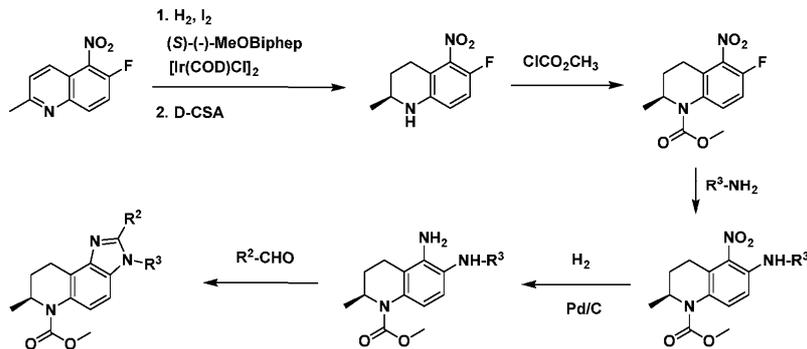
Если не указано иное, все материалы были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Безводные растворители были получены от Sigma-Aldrich (Милуоки,

Схема 3.

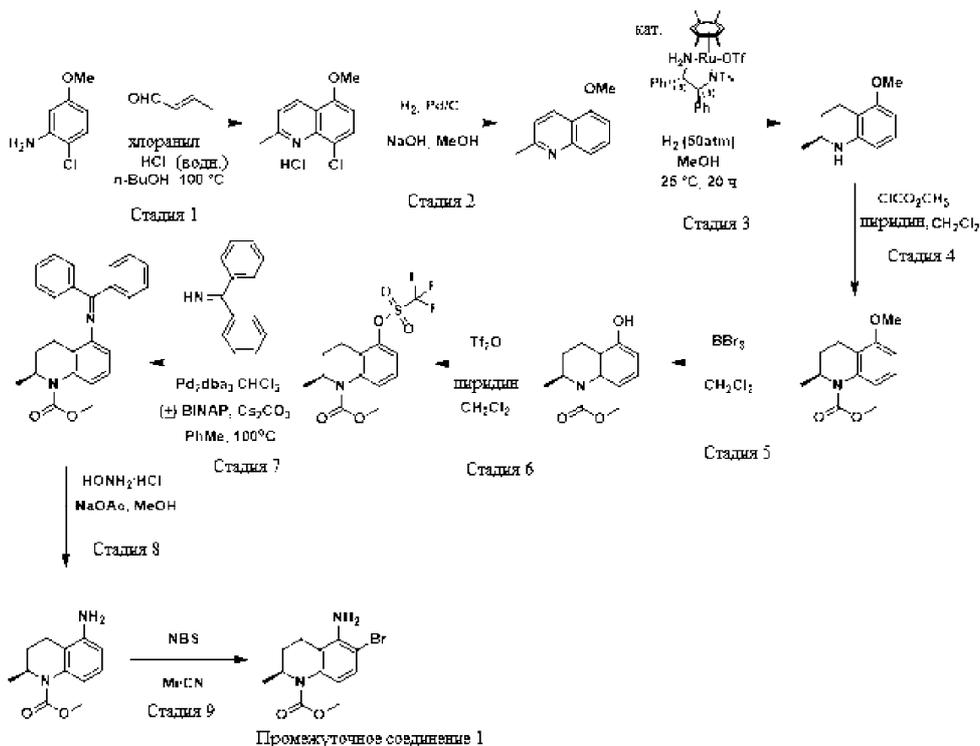


Альтернативно на схеме 4 представлены методы, применимые для синтеза определенных соединений формулы I.

Схема 4.



Получение промежуточного соединения 1: метил-(S)-5-амино-6-бром-2-метил-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-карбоксилата.



Стадия 1. 8-Хлор-5-метокси-2-метилхиолина гидрохлорид.

В 4-горлой круглодонной колбе объемом 5 л, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, 2-хлор-5-метоксианилин (250 г, 1,59 моль) растворяли в 1-бутаноле (1200 мл). Затем добавляли хлористоводородную кислоту (водн., 36,5%, 526,5 мл) и хлоранил (456,5 г, 1,86 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Затем добавляли по каплям раствор (E)-бут-2-еняля (169 мл, 2,06 моль) в 1-бутаноле (300 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 100°C в атмосфере азота. Масляную баню охлаждали до 70°C и добавляли тетрагидро-

фуран (1500 мл). Затем полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и твердые вещества фильтровали. Твердые вещества промывали тетрагидрофураном (3 л) при 0°C. Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (300 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 208, 210 [M+H]⁺. Затем высушивали в печи с получением гидрохлорида 8-хлор-5-метокси-2-метилхинолина (83,0 г, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР, m/z): 208 [M+H]⁺.

Стадия 2. 5-Метокси-2-метилхинолин.

В 3-горлой круглодонной колбе объемом 1000 мл гидрохлорид 8-хлор-5-метокси-2-метилхинолина (50 г, 204,82 ммоль) растворяли в метаноле (300 мл). Затем добавляли гидроксид натрия (3 М, 205 мл) и 10% палладий на угле (25 г). Водород (газ) загружали в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь продували азотом и твердые вещества отфильтровывали над целитом. Отфильтрованный раствор концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:5). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (28,5 г, 80%) в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 174 [M+H]⁺.

Стадия 3. (2S)-5-Метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

В реакционном сосуде высокого давления объемом 30 мл (50 атм.) 5-метокси-2-метилхинолин (4,0 г, 23,09 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл). Затем добавляли Ru(OTf)(η⁶-гексаметилбензол)((S,S)-TsDPEM) ([N-[(1S,2S)-2-(амино-κN)-1,2-дифенилэтил]-4-метилбензолсульфонамидато-κN][(1,2,3,4,5,6-η)-1,2,3,4,5,6-гексаметилбензол] (1,1,1-трифторметансульфонато-κO)-рутений, полученный в соответствии с процедурой в J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9878-9891), (150 мг, 0,23 ммоль). В указанное выше вводили водород. Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:4). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (3,0 г, 73%) в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 178 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил-(S)-5-метокси-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат.

В круглодонной колбе объемом 250 мл (2S)-5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (18 г, 99,52 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл). Затем добавляли пиридин (23,6 г, 298,36 ммоль) с последующим добавлением метилкарбонхлоридата (9,4 г, 99,47 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли с помощью 100 мл дихлорметана и промывали с помощью 3×200 мл воды. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (21 г, 89%) в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 236 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-(S)-5-гидрокси-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат.

В 3-горлой круглодонной колбе объемом 500 мл метил-(2S)-5-метокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат (21 г, 89,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл). Затем добавляли трибромид бора (150 мл, 0,15 моль, 1М в CH₂Cl₂). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением 300 мл воды. Полученную смесь экстрагировали с помощью 3×300 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:2). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (13,5 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 222 [M+H]⁺.

Стадия 6. Метил-(S)-2-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидрохинолин-1 (2H)-карбоксилат.

В круглодонной колбе объемом 250 мл метил-(2S)-5-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат (5 г, 18,08 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл). Затем добавляли пиридин (14,3 г, 180,78 ммоль) и трифторметансульфоновый ангидрид (10,2 г, 36,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь промывали с помощью 3×100 мл воды. Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролейным эфиром (1:3). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (5,5 г, 86%) в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 354 [M+H]⁺.

Стадия 7. Метил-(S)-5-((дифенилметил)амино)-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат.

В круглодонной колбе объемом 500 мл, которую продували азотом и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, метил-(2S)-2-метил-5-[(трифторметан)сульфонилокси]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат (23,5 г, 65,18 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл). Затем добавляли дифенилметанимин (17,9 г, 97,78 ммоль), аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладий-хлороформа (1,19 г, 1,30 ммоль), (+/-)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (2,43 г, 3,90 ммоль) и карбонат цезия (42,4 г,

130,13 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали и твердые вещества отфильтровывали. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:3). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (33 г, 80%) в виде желтого масла. МС: (ИЭР, m/z): 385 [M+H]⁺.

Стадия 8. Метил-(S)-5-амино-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат.

В круглодонной колбе объемом 500 мл метил-(2S)-5-[(дифенилметилен)амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат (33 г, 85,93 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл). Затем добавляли ацетат натрия (17 г, 207,23 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (12,3 г, 177,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:2). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (12,5 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 221 [M+H]⁺.

Стадия 9. Метил-(S)-5-амино-6-бром-2-метил-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксилат (промежуточное соединение 1).

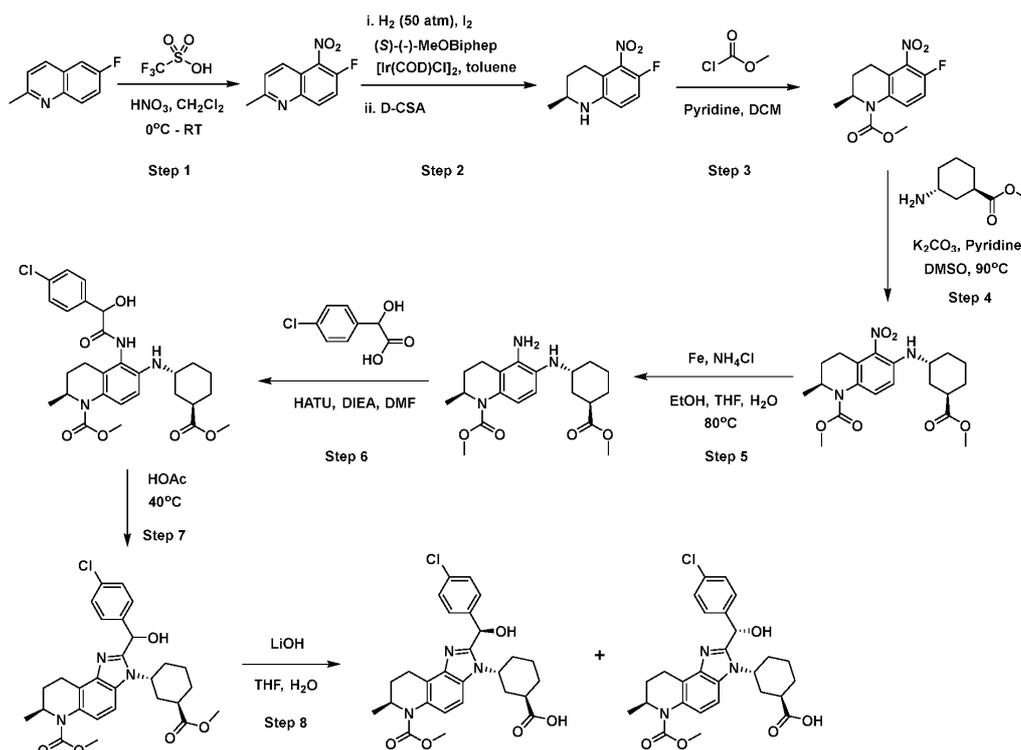
В 3-горлой круглодонной колбе объемом 100 мл метил-(2S)-5-амино-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат (1 г, 4,09 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл). Затем добавляли N-бромосукцинимид (730 мг, 4,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали очистке посредством КФХ (FCC) с элюированием этилацетатом/петролевым эфиром (1:1). Это обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (1,1 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР, m/z): 299, 301 [M+H]⁺.

Н-ЯМР: (400 МГц, CD₃OD, ppm): 7,19(d, J=8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,17 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение настоящего изобретения по объему или сущности конкретными описанными в данном документе процедурами. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и тем самым не предполагается ограничение объема изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Схемы синтеза представлены для синтеза определенных раскрытых в данном документе соединений. Также описаны процесс и результаты анализов тестирования ингибирования бромодомена семейства ВЕТ.

Пример 1. Метил-(S)-2-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-7-метил-3-(2-(((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)амино)этил)-3,7,8,9-тетрагидро-6H-имидазо[4,5-f]хинолин-6-карбоксилат.



Стадия 1. 6-Фтор-2-метил-5-нитрохинолин.

Раствор трифторметансульфоновой кислоты (82,0 мл, 0,923 моль) в HNO_3 (19,6 мл, 0,437 моль) перемешивали в течение 20 мин при 0°C. После этого следовало добавление 6-фтор-2-метилхинолина (50,0 г, 0,310 моль) в дихлорметане (300 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом/петролейным эфиром в соотношении 1:4) с получением 6-фтор-2-метил-5-нитрохинолина в виде светло-желтого твердого вещества (60,0 г, 94%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (2S)-6-Фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

Раствор (S)-(-)-MeO-BIPHEP (1,03 г, 1,77 ммоль), димера хлор(1,5-циклооктадиен)иридия(I) (538 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (25°C) в атмосфере азота. После этого следовало добавление I_2 (410 мг, 1,62 ммоль) и 6-фтор-2-метил-5-нитрохинолина (33,0 г, 0,160 моль) в толуоле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре (25°C) в атмосфере водорода (50 атм.). Полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением неочищенного продукта (35,0 г). Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (230 мл), затем добавляли D-камфорсульфоновую кислоту (36,9 г, 0,158 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (120 мл). Твердые вещества растворяли в воде (50 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×120 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в виде красного твердого вещества (25,5 г, 76%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (25,3 г, 0,120 моль), пиридина (39,0 мл, 0,484 моль) и метилкарбонохлоридата (18,7 мл, 0,242 моль) в дихлорметане (150 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь промывали с помощью 1 н. хлороводорода (водн., 2×70 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (29,8 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (29,6 г, 0,110 моль), пиридина (29,6 мл, 0,368 моль), карбоната калия (30,5 г, 0,220 моль), и метил-(1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбоксилата (25,6 г, 162,84 ммоль) в DMSO (270 мл) перемешивали в течение 15 ч при 90°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде красного масла (32 г, 72%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор Метил-(2S)-2-метил-5-нитро-6-[[[(1R,3R)-4-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (31,0 г, 76,46 ммоль), NH_4Cl (24,3 г, 454,28 ммоль) и Fe (порошок, 64,3 г, 1,15 моль) в тетрагидрофуране (300 мл), этаноле (300 мл), воде (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали с помощью фильтрации. Полученный раствор разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-5-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетамидо)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде темно-зеленого твердого вещества (27,5 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Метил-(2S)-5-[2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиацетамидо]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор 2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (112 мг, 0,60 ммоль), NATU (304 мг, 0,80

ммоль), метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль) и DIEA (155 мг, 1,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре (25°C). Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-5-[2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиацетида]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата в виде желтого масла (70,0 мг, 32%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

Стадия 7. Метил-(7S)-2-[(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-6-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-5-[2-(4-хлорфенил)-2-гидроксиацетида]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (60,0 мг, 0,11 ммоль) в AcOH (2 мл) перемешивали в течение 15 ч при 40°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(7S)-2-[(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-6-карбоксилата в виде желтого масла (46,0 мг, 79%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 526 [M+H]⁺.

Стадия 8. (1R, 3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(4-Хлорфенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота; (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота.

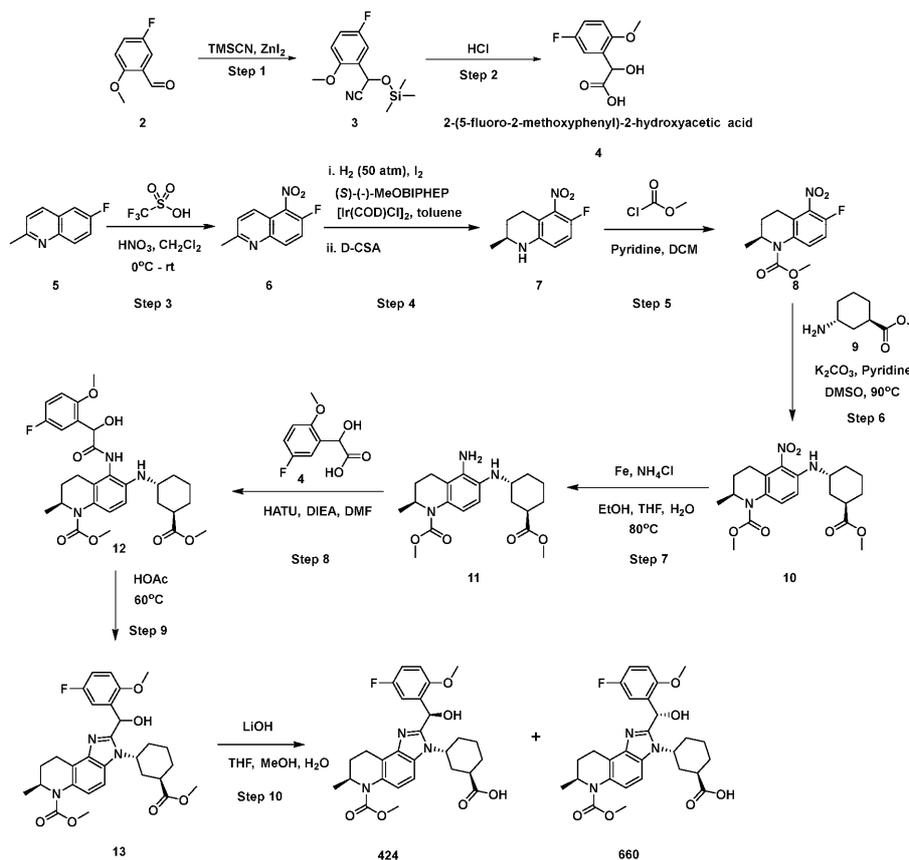
Раствор метил-(7S)-2-[(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-6-карбоксилата (50,0 мг, 0,10 ммоль) и LiOH (11,4 мг, 0,48 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 15 ч при 25°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH₄HCO₃) и В: ACN (от 10% до 37% в течение 12 мин); детектор: УФ, 254 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (413) в виде белого твердого вещества (10,5 мг, 43%) и (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(4-хлорфенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (501) в виде белого твердого вещества (7,0 мг, 29%).

Первый элюированный изомер (413): ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,49 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 6,19 (s, 1H), 4,92-4,90 (m, 1H), 4,82-4,72 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,34-3,20 (m, 1H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 1H), 2,36-2,09 (m, 4H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,80-1,42 (m, 5H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M+H]⁺.

Второй элюированный изомер (501): ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,52-7,33 (m, 6H), 6,22 (s, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,15 (d, J=6,6 Гц, 4H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M+H]⁺.

Соединения, перечисленные на фиг. 1, были получены с использованием стандартных химических манипуляций и процедур, аналогичных описанным в данном документе. На фиг. 1 "элюированный изомер" относится к порядку, в котором соединения элюируются с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример 2. Соединения 424 и 660: (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(5-фтор-2-метоксибензил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота (424); (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(5-фтор-2-метоксибензил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота (660).



Стадия 1. 2-(5-Фтор-2-метоксифенил)-2-[(триметилсилил)окси]ацетонитрил.

Раствор ZnI_2 (1,6 мг, 0,01 ммоль), 5-фтор-2-метоксибенальдегида (1,54 г, 9,99 ммоль) в триметилсиланкарбонитриле (1,5 мл, 11,25 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением 2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-[(триметилсилил)окси]ацетонитрила в виде белого твердого вещества (2,0 г, 79%).

Стадия 2. 2-(5-Фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиуксусная кислота.

Раствор 2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-[(триметилсилил)окси]ацетонитрила (1,50 г, 5,92 ммоль) в хлороводородной кислоте (10 мл, 12M) перемешивали в течение 1 ч при 25°C и затем перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18; подвижная фаза, А: воде (содержащая 0,05% ТФУ) и В: АСN (от 5% до 20% в течение 30 мин); детектор: УФ, 254 нм) с получением 2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиуксусной кислоты в виде белого твердого вещества (1,10 г, 93%).

Стадия 3. 6-Фтор-2-метил-5-нитрохинолин.

Раствор трифторметансульфоновой кислоты (82,0 мл, 0,923 моль) в HNO_3 (19,6 мл, 0,437 моль) перемешивали в течение 20 мин при 0°C. После этого следовало добавление 6-фтор-2-метилхинолина (50,0 г, 0,310 моль) в дихлорметане (300 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом/петролейным эфиром в соотношении 1:4) с получением 6-фтор-2-метил-5-нитрохинолина в виде светло-желтого твердого вещества (60,0 г, 94%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 207 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (2S)-6-Фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

Раствор (S)-(-)-MeO-BIPHEP (1,03 г, 1,77 ммоль), димера хлор(1,5-циклооктадиен)иридия(I) (538 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (25°C) в атмосфере азота. После этого следовало добавление I_2 (410 мг, 1,62 ммоль), 6-фтор-2-метил-5-нитрохинолина (33,0 г, 0,160 моль) в толуоле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре (25°C) в атмосфере водорода (50 атм.). Полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в виде белого твердого вещества (1,10 г, 93%).

та/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением неочищенного продукта (35,0 г). Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (230 мл), затем добавляли D-камфорсульфоновую кислоту (36,9 г, 0,158 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (120 мл). Твердые вещества растворяли в воде (50 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×120 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в виде красного твердого вещества (25,5 г, 76%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 211 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (25,3 г, 0,120 моль), пиридина (39,0 мл, 0,484 моль), метил хлорформиат (18,7 мл, 0,242 моль) в дихлорметане (150 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь промывали с помощью 1 М хлороводородной кислоты (2×70 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (29,8 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 269 [M+H]⁺.

Стадия 6. Метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (29,6 г, 0,110 моль), пиридина (29,6 мл, 0,368 моль), карбоната калия (30,5 г, 0,220 моль), метил-(1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбоксилата (25,6 г, 162,84 ммоль) в DMSO (270 мл) перемешивали в течение 15 ч при 90°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде красного масла (32 г, 72%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 406 [M+H]⁺.

Стадия 7. метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (31,0 г, 76,46 ммоль), NH₄Cl (24,3 г, 454,28 ммоль), Fe (64,3 г, 1,15 моль) в тетрагидрофуране (300 мл), этаноле (300 мл) и воде (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали с помощью фильтрации. Полученный раствор разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде темно-зеленого твердого вещества (27,5 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 376 [M+H]⁺.

Стадия 8. Метил-(2S)-5-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиацетидами]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор 2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиуксусной кислоты (240 мг, 1,20 ммоль), NATU (228 мг, 0,60 ммоль), Метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль), DIEA (0,19 мл, 1,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученный раствор разбавляли с помощью H₂O (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали солевым раствором (2×20 мл). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом/петролейным эфиром в соотношении 3:2) с получением метил-(2S)-5-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиацетидами]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (180 мг, 81%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 558 [M+H]⁺.

Стадия 9. Метил-(7S)-2-[(5-фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-3-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-6-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-5-[2-(5-фтор-2-метоксифенил)-2-гидроксиацетидами]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (180 мг, 0,32 ммоль) в AcOH (8 мл) перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(7S)-2-[(5-фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-3-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-

имидазо[4,5-f]хинолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (120 мг, 69%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 540 [M+H]⁺.

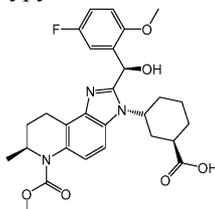
Стадия 10. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(5-Фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота; (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(5-фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота.

Раствор метил-(7S)-2-[(5-фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-6-карбоксилата (120 мг, 0,22 ммоль) и LiOH (16 мг, 0,67 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл), метаноле (2,0 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH₄HCO₃) и В: ACN (от 15,0% до 29,0% в течение 14 мин); детектор, УФ 220/254 нм). Продукт разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка, CHIRALPAK IE, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, А: Hex (содержащий 0,1%FA) и В: этанол (удерживание 50,0% этанола в течение 12 мин); детектор, УФ 220/254 нм). Фракции продукта концентрировали с получением (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(5-фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (23,6 мг, 20%) и (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(5-фтор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (23,8 мг, 20%). Стереоизомерную чистоту определяли с помощью ВЭЖХ. Колонка: CHIRALPAK IE-3, размер колонки: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: Hex (0,1%FA) : EtOH = 50 : 50, расход: 1,0 мл/мин.

Первый элюированный изомер (424): ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,56-7,47 (m, 1H), 7,47-7,31 (m, 1H), 7,21-7,09 (m, 1H), 7,09-6,89 (m, 2H), 6,53(s, 1H), 4,81-4,61(m, 2H), 3,85(s, 3H), 3,78(s, 3H), 3,31-3,18(m, 1H), 3,06-2,82 (m, 2H), 2,57-2,41 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,31-2,09 (m, 3H), 1,83-1,58 (m, 3H), 1,49-1,21 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 526 [M+H]⁺.

Второй элюированный изомер (660): ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,69-7,44 (m, 2H), 7,44-7,29 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 1H), 6,37(s, 1H), 5,03-4,91(m, 1H), 4,81-4,69(m, 1H), 3,78(s, 3H), 3,61(s, 3H), 3,22-3,04(m, 1H), 3,02-2,87 (m, 2H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 3H), 1,82-1,58 (m, 3H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 526 [M+H]⁺.

В предпочтительном варианте осуществления в изобретении предусмотрен первый элюированный изомер, полученный на стадии 10 процесса, описанного в примере 2 выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В предпочтительном варианте осуществления в изобретении предусмотрено соединение 424, имеющее следующую структуру:

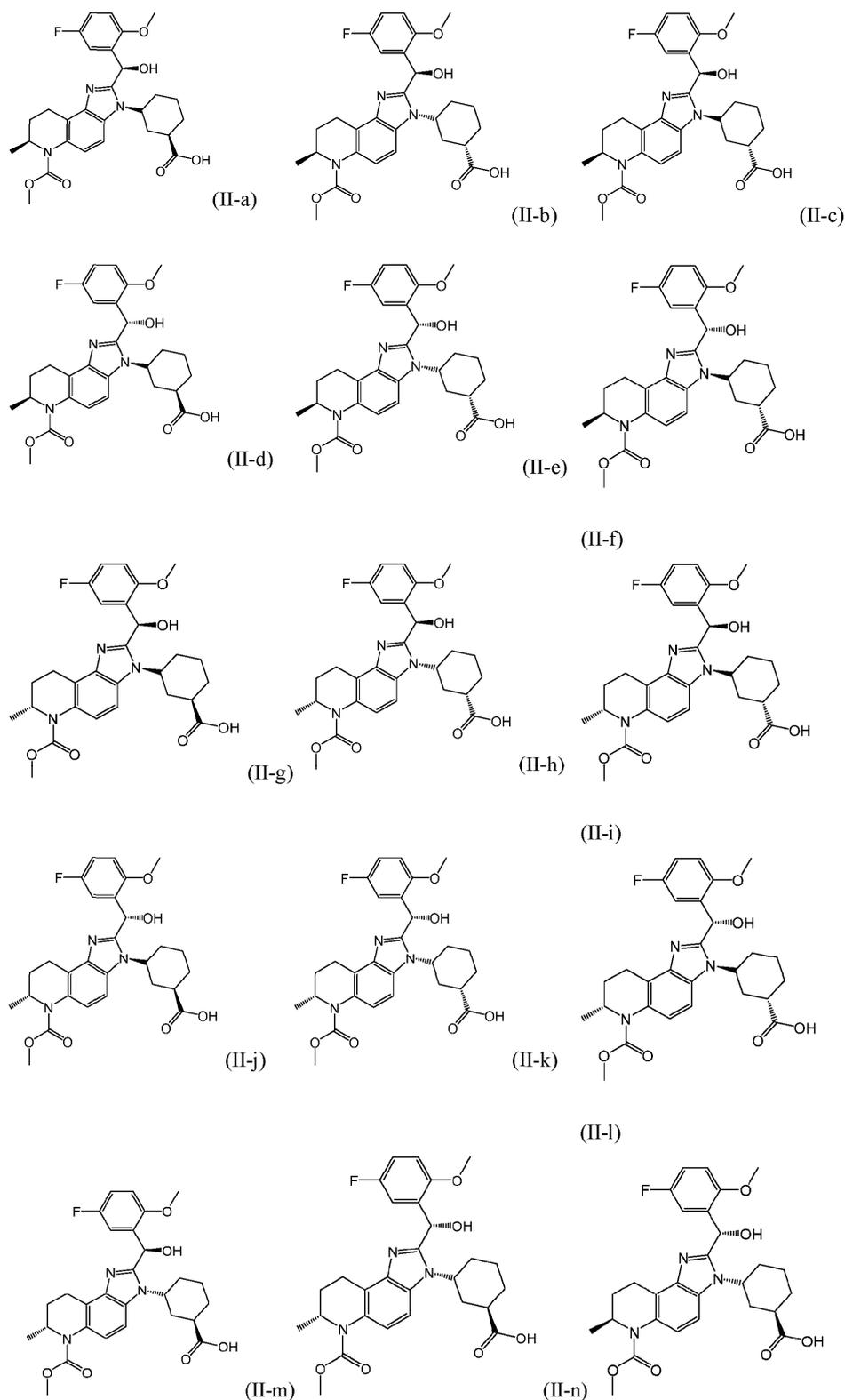


(Соединение 424)

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или таутомер.

В некоторых вариантах осуществления в изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 424 указанной выше структуры или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 90%, например более 90%, 91%, 92%, 93%, 94 %, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по отношению к одному или более его родственными стереоизомерам. Например, в описании предложено соединение 424 вышеуказанной структуры или его фармацевтически приемлемая соль с чистотой по меньшей мере 90%, например чистота более 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% по отношению к соединению 660 и, возможно, другим стереоизомерам соединения 424, изображенного ниже. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 424 вышеуказанной структуры или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 95%.

Композиция формулы (I) может содержать соединение одной или более формул (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n) и/или (I-o). Например, в некоторых вариантах осуществления в изобретении предусмотрена композиция, содержащая соединение 424 вышеуказанной структуры или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 90%, где композиция содержит менее 10%, например менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2% или менее 1% в совокупности одного или более следующих стереоизомеров соединения 424, представленных формулами (II-a)-(II-o) ниже:



(II-o)/соединение 660

В любом из вышеупомянутых вариантов осуществления указанный процент чистоты может быть определен с помощью ВЭЖХ. В некоторых вариантах осуществления процент чистоты определяют с использованием следующего метода ВЭЖХ.

Sample Preparation:

Prepare 0.2mg/mL in 70/30 Water/Acetonitrile.

LCMS Information:**Instruments:**

MS: Waters QDa MS

HPLC: Waters Alliance e2695

UV: Waters 2998 PDA

Conditions:

Mobile Phase A: 10mM Ammonium acetate

Mobile Phase B: Acetonitrile

Column: Waters XSelect Phenyl-Hexyl, 3.5 μ m, 4.6x150 mm

Column Temperature: 35°C

LC Gradient:

Runtime: 25 min

LC Flow Rate: 1 mL/min

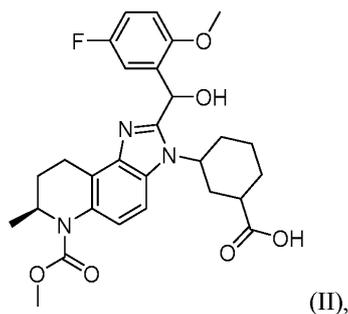
UV Wavelength: 238 nm

Ionization Mode: Electrospray Ionization +ive

Injection Volume: 8 μ L

Например, в изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 424 или его фармацевтически приемлемую соль с чистотой по меньшей мере 95%, как определено с помощью указанного выше метода ВЭЖХ. В изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 424 с чистотой по меньшей мере 95%, как определено с помощью указанного выше метода ВЭЖХ.

В изобретении предусмотрено соединение формулы II, полученное вышеуказанным способом, приведенным в примере 2:

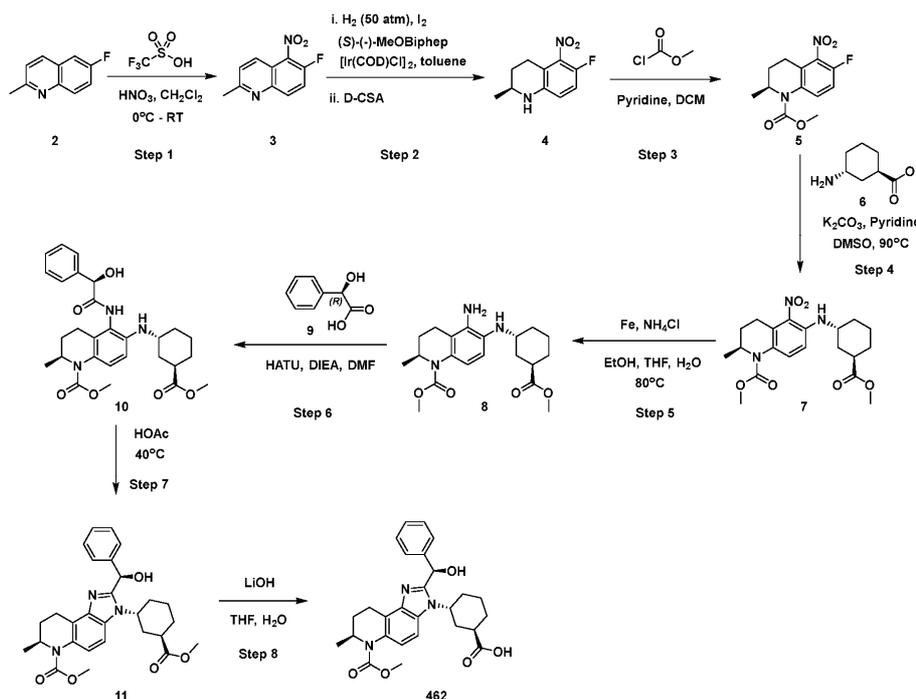


или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, гидрат, сольват, изомер или таутомер.

Для опытного читателя будет очевидно, что каждый из стереоизомеров соединения формулы (II) может быть получен путем изменения стереохимии соответствующих реагентов, используемых в способе примера 2 выше. Например, регулируя реагент, используемый на стадии 4 примера 2, можно синтезировать такие соединения, как соединения формул (II-m) и (II-n). Аналогично на стадии 6 примера 2 управляющий метил-(1S,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбоксилат может использоваться вместо метил-(1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбоксилата с получением соединений формул (II-b) и (II-e). Для опытного читателя будет очевидно, что путем совмещения этих типов модификаций процесса, изложенного в примере 2, можно синтезировать каждое из соединений (II-a)-(II-o), изображенных выше.

Пример 3. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-Гидрокси(фенил)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота (462).

Композиции, содержащие соединение 462, могут быть получены, как показано на схеме ниже.



Стадия 1. 6-Фтор-2-метил-5-нитрохинолин.

Раствор трифторметансульфоновой кислоты (82,0 мл, 0,923 моль) в HNO_3 (19,6 мл, 0,437 моль) перемешивали в течение 20 мин при 0°C . После этого следовало добавление 6-фтор-2-метилхинолина (50,0 г, 0,310 моль) в дихлорметане (300 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом/петролейным эфиром в соотношении 1:4) с получением 6-фтор-2-метил-5-нитрохинолина в виде светло-желтого твердого вещества (60,0 г, 94%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (2S)-6-Фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин.

Раствор (S)-(-)-MeO-BIPHEP (1,03 г, 1,77 ммоль), димера хлор(1,5-циклооктадиен)иридия(I) (538 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (25°C) в атмосфере азота. После этого следовало добавление I_2 (410 мг, 1,62 ммоль), 6-фтор-2-метил-5-нитрохинолина (33,0 г, 0,160 моль) в толуоле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре (25°C) в атмосфере водорода (50 атм.). Полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением неочищенного продукта (35,0 г). Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (230 мл), затем добавляли D-камфорсульфоновую кислоту (36,9 г, 0,158 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (120 мл). Твердые вещества растворяли в воде (50 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×120 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в виде красного твердого вещества (25,5 г, 76%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (25,3 г, 0,120 моль), пиридина (39,0 мл, 0,484 моль), метил хлорформиат (18,7 мл, 0,242 моль) в дихлорметане (150 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь промывали с помощью 1 М хлороводорода (2×70 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (29,8 г, 92%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Метил-(2S)-6-[[1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (29,6 г, 0,110 моль), пиридина (29,6 мл, 0,368 моль), карбоната калия (30,5 г, 0,220 моль), метил-(1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбоксилата (25,6 г, 162,84 ммоль) в DMSO (270 мл) перемешивали в течение 15 ч при 90°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата в виде красного масла (32 г, 72%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 406 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат.

Раствор (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (31,0 г, 76,46 ммоль), NH₄Cl (24,3 г, 454,28 ммоль), Fe (64,3 г, 1,15 моль) в тетрагидрофуране (300 мл), этаноле (300 мл), воде (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали с помощью фильтрации. Полученный раствор разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата в виде темно-зеленого твердого вещества (27,5 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 376 [M+H]⁺.

Стадия 6. Метил-(2S)-5-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетидами)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат.

Раствор (R)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (972 мг, 6,39 ммоль), NATU (1,20 г, 3,16 ммоль), Метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (800 мг, 2,13 ммоль), DIEA (1,08 мл, 6,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре (25°C). Полученный раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали соевым раствором (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-5-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетидами)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат в виде бесцветного масла (600 мг, 55%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510 [M+H]⁺.

Стадия 7. Метил-(7S)-2-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-6-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-5-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетидами)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (600 мг, 1,18 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл, 98%) перемешивали в течение ночи при 40°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(7S)-2-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-6-карбоксилата (400 мг, 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 492 [M+H]⁺.

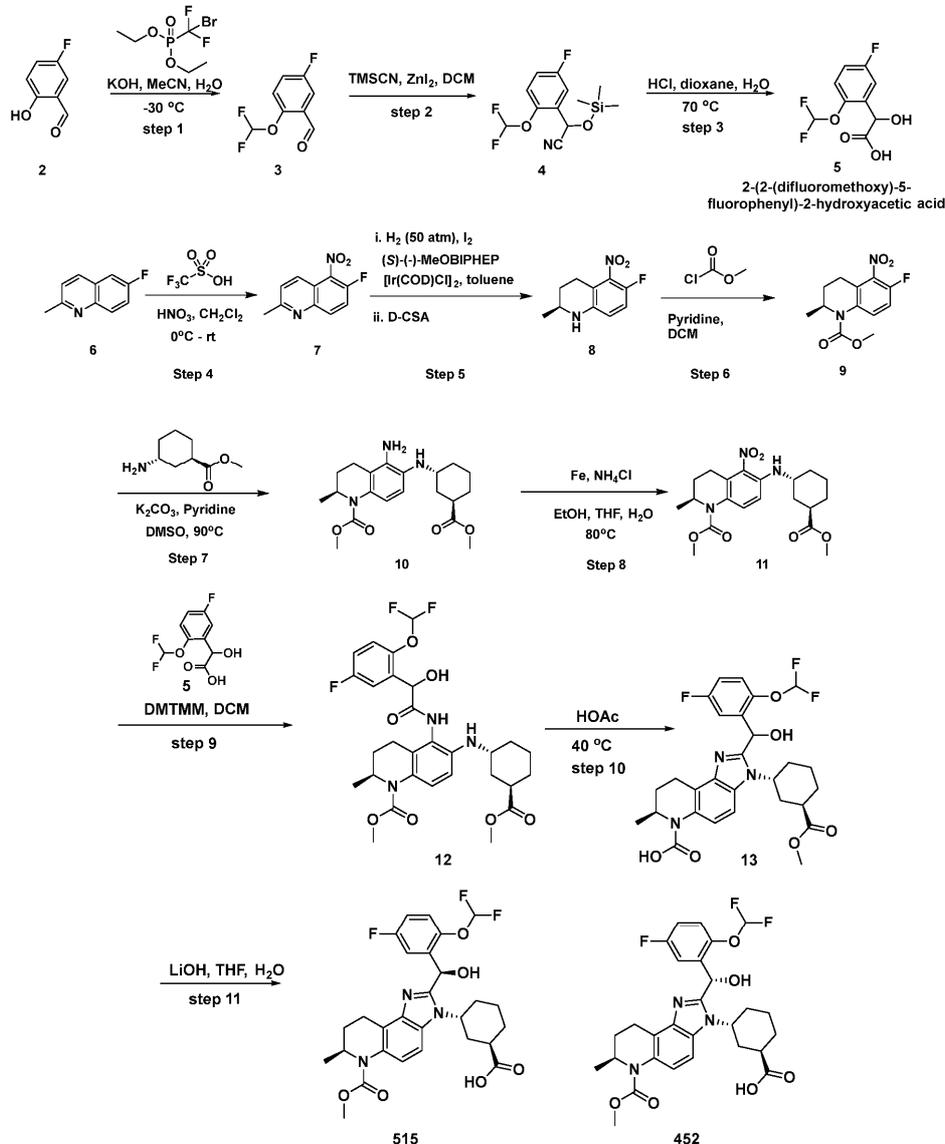
Стадия 8. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-Гидрокси(фенил)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота.

Раствор метил-(7S)-2-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-3-[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-6-карбоксилата (400 мг, 0,81 ммоль), LiOH (100 мг, 4,17 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (25°C). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH₄HCO₃) и В: ACN (от 3% до 30% в течение 21 мин); детектор: УФ, 254 нм). Фракции продукта лиофилизировали с получением (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хиолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (83,7 мг, 22%). Энантиомерную чистоту продукта определяли посредством ВЭЖХ: Колонка: CHIRALPAK IE-3, размер колонки: 0,46×5 см; 3 мкм; подвижная фаза: Hex (0,1%FA): EtOH = 85:15, расход: 1,0 мл/мин. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,47-7,28 (m, 7H), 6,12 (s, 1H), 4,84-4,74 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86-

2,82 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,25-2,07 (m, 3H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 478 [M+H]⁺; энантиомерная чистота 99,13%.

Пример 4.

(1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-[2-(Дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3H,6H,7H,8H,9H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота (452), (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3H,6H,7H,8H,9H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота (515).



Стадия 1. 2-(Дифторметокси)-5-фторбензальдегид.

Раствор 5-фтор-2-гидроксибензальдегида (2,0 г, 14,3 ммоль), диэтил-(бромодифторметил)фосфоната (5,69 г, 21,3 ммоль), гидроксида калия (16,0 г, 285 ммоль) в MeCN (100 мл) и воде (50 мл) перемешивали в течение 1 ч при -30°C. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия.

Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением 2-(дифторметокси)-5-фторбензальдегида в виде желтого твердого вещества (1,46 г, 54%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 191 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-[2-(Дифторметокси)-5-фторфенил]-2-[(триметилсилил)окси]ацетонитрил.

Раствор 2-(дифторметокси)-5-фторбензальдегида (1,46 г, 7,68 ммоль), TMSCN (760 мг, 7,66 ммоль), ZnI₂ (50 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (25°C). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением 2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-[(триметилсилил)окси]ацетонитрила в виде желтого твердого вещества (800 мг, 36%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 290 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-[2-(Дифторметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиуксусная кислота.

Раствор 2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-[(триметилсилил)окси]ацетонитрила (800 мг, 2,77 ммоль), 1,4-диоксана (2,0 мл), хлороводорода (1,0 мл, 12 М) в воде (2 мл) перемешивали в течение 12 ч при 70°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (воде (содержащая 0,05% ТФУ)/MeCN) с получением 2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиуксусной кислоты (400 мг, 61%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 237 [M+H]⁺.

Стадия 4. 6-Фтор-2-метил-5-нитрохиолин.

Раствор трифторметансульфоновой кислоты (82,0 мл, 0,923 моль) в HNO₃ (19,6 мл, 0,437 моль) перемешивали в течение 20 мин при 0°C. После этого следовало добавление 6-фтор-2-метилхиолина (50,0 г, 0,310 моль) в дихлорметане (300 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом/петролейным эфиром в соотношении 1:4) с получением 6-фтор-2-метил-5-нитрохиолина в виде светло-желтого твердого вещества (60,0 г, 94%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 207 [M+H]⁺.

Стадия 5. (2S)-6-Фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин.

Раствор (S)-(-)-MeO-BIPHEP (1,03 г, 1,77 ммоль), димера хлор(1,5-циклооктадиен)иридия(I) (538 мг, 0,80 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (25°C) в атмосфере азота. После этого следовало добавление I₂ (410 мг, 1,62 ммоль), 6-фтор-2-метил-5-нитрохиолина (33,0 г, 0,160 моль) в толуоле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре (25°C) в атмосфере водорода (50 атм.). Полученную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением неочищенного продукта (35,0 г). Неочищенный продукт растворяли в этилацетате (230 мл), затем добавляли D-камфорсульфоновую кислоту (36,9 г, 0,158 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 60°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали этилацетатом (120 мл). Твердые вещества растворяли в воде (50 мл). Значение pH раствора регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия (насыщенного водного раствора). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×120 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолина в виде красного твердого вещества (25,5 г, 76%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 211 [M+H]⁺.

Стадия 6. Метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат.

Раствор (2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин (25,3 г, 0,120 моль), пиридина (39,0 мл, 0,484 моль), метил хлорформат (18,7 мл, 0,242 моль) в дихлорметане (150 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (25°C). Реакционную смесь промывали с помощью 1 М хлороводорода (2×70 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (29,8 г, 92%). ЖХ-МС (ПЭР, m/z): 269 [M+H]⁺.

Стадия 7. Метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-6-фтор-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (29,6 г, 0,110 моль), пиридина (29,6 мл, 0,368 моль), карбоната калия (30,5 г, 0,220 моль), метил-(1R,3R)-3-аминоциклогексан-1-карбоксилата (25,6 г, 162,84 ммоль) в DMSO (270 мл) перемешивали в течение 15 ч при 90°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата в виде красного масла (32 г, 72%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 406 [M+H]⁺.

Стадия 8. Метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-5-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-карбоксилата (31,0 г, 76,46 ммоль), NH₄Cl (24,3 г, 454,28 ммоль), Fe (64,3 г, 1,15 моль) в тетрагидрофуране (300 мл), этаноле (300 мл), воде (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали с помощью фильтрации. Полученный раствор разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл).

Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде темно-зеленого твердого вещества (27,5 г, 92%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 376 [M+H]⁺.

Стадия 9. Метил-(2S)-5-[2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиацетидами]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-5-амино-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (200 мг, 0,53 ммоль), 2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиуксусной кислоты (220 мг, 0,93 ммоль), ДМТММ (350 мг, 1,26 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре (25°C). Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью этилацетата/петролейного эфира в соотношении 1:1) с получением метил-(2S)-5-[2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиацетидами]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (70,0 мг, 22%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 594 [M+H]⁺.

Стадия 10. Метил-(7S)-2-[[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-3-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-6-карбоксилат.

Раствор метил-(2S)-5-[2-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиацетидами]-6-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]амино]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,12 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (2,0 мл) перемешивали в течение ночи при 40°C и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование этилацетатом/петролейным эфиром в соотношении 1:2) с получением метил-(7S)-2-[[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-3-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (50,0 мг, 74%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 576 [M+H]⁺.

Стадия 11. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-[2-(Дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота; (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновая кислота.

Раствор метил-(7S)-2-[[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-3-[[[(1R,3R)-3-(метоксикарбонил)циклогексил]-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f] хинолин -6-карбоксилата (50,0 мг, 0,09 ммоль), LiOH (10,0 мг, 0,42 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре (25°C). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, А: вода (содержащая 10 ммоль/л NH₄HCO₃) и В: ACN (от 25,0% до 35,0% в течение 8 мин); детектор, УФ, 254/220 нм). Фракции продукта концентрировали с получением (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (452) в виде белого твердого вещества (4,50 мг, 9%) и (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-[2-(дифторметокси)-5-фторфенил](гидрокси)метил]-6-(метоксикарбонил)-7-метил-3Н,6Н,7Н,8Н,9Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (515) в виде белого твердого вещества (4,30 мг, 9%). Энантиомерную чистоту продукта определяли посредством ВЭЖХ: Колонка: CHIRALPAK IE-3, размер колонки: 0,46×5 см; 3 мкм; сорбент: ИРА (20 мМ NH₃), градиент (В%) : от 10% до 50% за 4,0 мин, удержание 2,0 мин при 50%.

Первый элюированный изомер (452): ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,63-7,61 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41(d, J=9,2Hz, 1H) 7,20-7,13 (m, 2H), 6,67-6,30 (m, 2H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15-2,86 (m, 3H), 2,46-2,20 (m, 5H), 1,81-1,53 (m, 5H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 562 [M+H]⁺.

Второй элюированный изомер (515): ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (ppm): 7,55-7,53 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,40-7,12 (m, 2H), 6,85-6,44 (m, 2H), 4,94-4,91 (m, 1H), 4,76-4,71 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,22-2,84 (m, 3H), 2,46-2,23 (m, 5H), 1,84-1,61 (m, 5H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 562 [M+H]⁺; энантиомерная чистота >99,99%.

В некоторых вариантах осуществления в изобретении предусмотрен первый элюированный изомер, полученный на стадии 11 процесса, описанного в примере 4. В некоторых вариантах осуществления в изобретении предусмотрен второй элюированный изомер, полученный на стадии 11 процесса, описанного в примере 4.

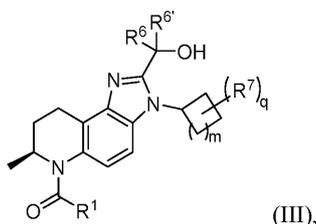
Пример 5. Биохимический анализ посредством ГФВР (HTRF) в отношении активности СВР и BRD4.

Способность соединений формулы I селективно ингибировать СВР определяли с использованием следующего биохимического анализа посредством ГФВР (HTRF) в отношении активности СВР и BRD4.

Анализ выполняли в конечном объеме 6 мкл в аналитическом буфере, содержащем 50 мМ Hepes (pH 7,5, (0,5 М Hepes, раствор с pH 7,5; Teknova H1575)), 0,5 мМ GSH, 0,01% BGG (0,22 мкМ отфильтровано, Sigma, G7516-25G), 0,005% BSA (0,22 мкМ отфильтровано, EMD Millipore Cosporation, 126575) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, T9284-10L). Нанолитровые количества 10-точечного 3-кратного серийного разведения в ДМСО предварительно разливали в 1536 аналитических планшетов (Corning, № 3724BC) для конечной тестовой концентрации от 33 мкМ до 1,7 нМ, от максимальной до минимальной дозы, соответственно. 3 мкл 2х белка и 3 мкл 2х пептидного лиганда добавляли в аналитические планшеты (предварительно проштампованные соединением). Перед измерением сигнала планшеты инкубировали в течение разного времени при комнатной температуре. TR-FRET (резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением) измеряли на планшете-ридере PHERAstar (BMG, оборудованном оптическим модулем ГФВР (HTRF) [337/520/490]) или на планшете-ридере Envision (PerkinElmer, оборудованном лазерным блоком TRF, двойным зеркалом TRF D400/D505 и эмиссионными фильтрами M520 и M495). Данные были представлены в виде процента ингибирования по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения: $\%inh = 1 - ((\text{коэффициент TR-FRET-AveLow}) / (\text{AveHigh-AveLow}))$, где коэффициент TR-FRET=(флуоресценция при 520 нм/флуоресценция при 490 нм) * 10000, AveLow=средний коэффициент TR-FRET неферментного контроля (n=32), и AveHigh=средний коэффициент TR-FRET ДМСО-контроля (n=32). Значения IC₅₀ определяли путем подбора кривой стандартного 4-параметрического алгоритма логистического подбора, включенного в пакет программного обеспечения Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные подбираются с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта. Для всех форматов анализа данные были представлены в виде процента ингибирования по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения: $\%inh = 100 * ((\text{FLU-AveLow}) / (\text{AveHigh-AveLow}))$ где FLU=измеренное значение флуоресценции, AveLow=среднее значение флуоресценции неферментного контроля (n=32) и AveHigh=среднее значение флуоресценции ДМСО-контроля (n=32). Значения IC₅₀ определяли путем подбора кривой стандартного 4-параметрического алгоритма логистического подбора, включенного в пакет программного обеспечения Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные подбираются с использованием алгоритма Левенберга-Марквардта. Значения IC₅₀ показаны на фиг. 1. Как показано на фиг. 1, значение IC₅₀, которое меньше или равно 0,01 мкМ, обозначено как "++++"; значение, которое больше 0,01 мкМ и меньше или равно 0,1 мкМ, обозначено как "+++"; значение, которое больше 0,1 мкМ и меньше или равно 1 мкМ, обозначено как "++"; а значения, которые больше 1 мкМ, обозначены как "+". Соединения, которые не были протестированы в конкретном анализе, помечены "NT".

В некоторых вариантах осуществления соединение, ингибирующее СВР, также является селективным в отношении активности СВР по сравнению с активностью BRD4, как определено путем получения значения IC₅₀ для ингибирования СВР в биохимическом анализе посредством ГФВР (HTRF) в отношении СВР, которое ниже, чем соответствующее значение IC₅₀, полученное для биохимического анализа посредством ГФВР (HTRF) в отношении активности BRD4 согласно примеру 5. Композиция, ингибирующая СВР, может содержать некоторое количество соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и количества одного или более стереоизомеров соединения до количеств, которые сохраняют достаточную активность композиции в отношении ингибирования СВР и селективности в отношении СВР по сравнению с BRD4. При использовании способов, представленных в данном документе, композиции, ингибирующие СВР, могут содержать 95% по ВЭЖХ или более соединения по настоящему описанию или его фармацевтически приемлемой соли и до 5% по ВЭЖХ одного или более стереоизомеров соединения.

Дополнительные варианты осуществления изобретения изложены в следующих пронумерованных пунктах. 1. Соединение формулы (III):

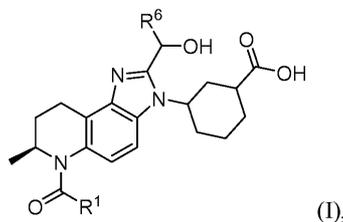


или его фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где
R¹ представляет собой -OR⁵;
R⁵ представляет собой -C₁-C₆-алкил;
R⁶ представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, где каждый 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более -R¹⁰;
R⁶ представляет собой -C₁-C₆-алкил;
R⁷ представляет собой -C(O)OH;
R¹⁰ в каждом случае независимо представляет собой галоген или -OC₁-C₆-алкил,
m имеет целое значение 3,

- a q имеет целое значение 1.
2. Соединение по пункту 1, где R^5 представляет собой метил.
3. Соединение по пункту 1, где R^5 представляет собой $-C_1-C_3$ -алкил.
4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-3 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

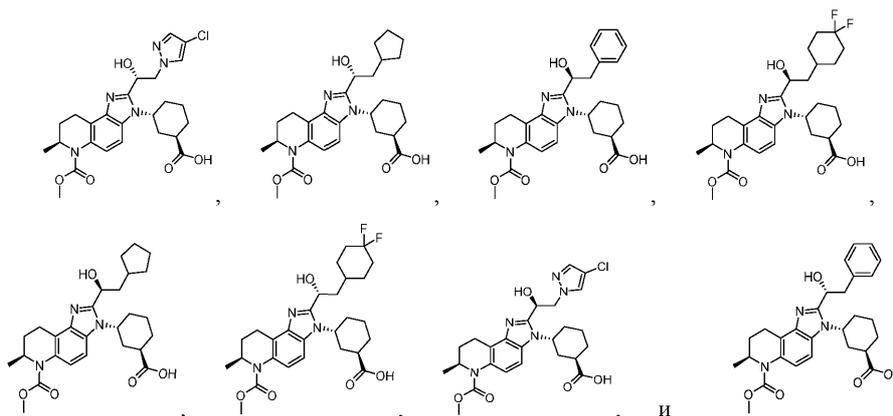
R^1 представляет собой $-OR^2$;
 R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;
 R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или 5-6-членный гетероарил, где каждый $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более R^{10} ;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, фенил или галоген, где каждый $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более $-R^{12}$;

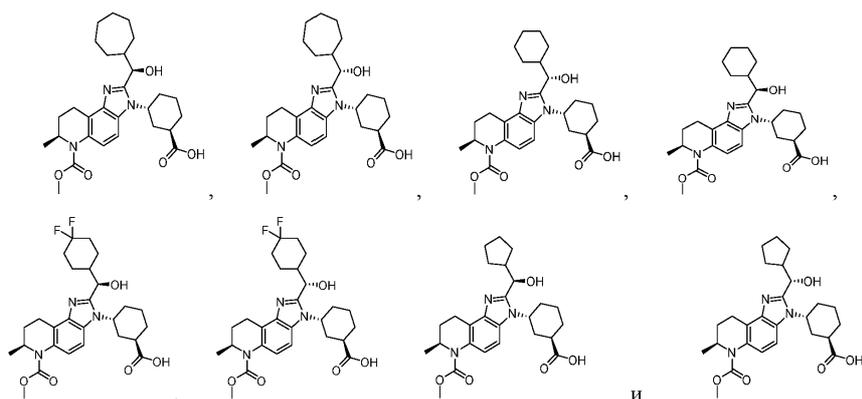
или где любые два R^{10} , если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6-членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6-членного гетероарила; и

R^{12} в каждом случае независимо представляет собой галоген.

2. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой метил.
3. Соединение по п.1 или 2, где R^6 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или более R^{10} .
4. Соединение по п.3, где R^6 представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более R^{10} .
5. Соединение по п.3 или 4, где R^{10} выбран из $-C_3-C_8$ -циклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где каждый $-C_3-C_8$ -циклоалкил, фенил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более $-R^{12}$.
6. Соединение по любому из пп.3-5, где каждый R^{12} независимо выбран из F и Cl.
7. Соединение по любому из пп.3-6, выбранное из группы, состоящей из:



8. Соединение по п.1 или 2, где R^6 представляет собой $-C_3-C_8$ -циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^{10} .
9. Соединение по п.8, где каждый R^{10} независимо выбран из галогена.
10. Соединение по п.8 или 9, где каждый R^{10} представляет собой F.
11. Соединение по любому из пп.8-10, выбранное из группы, состоящей из:

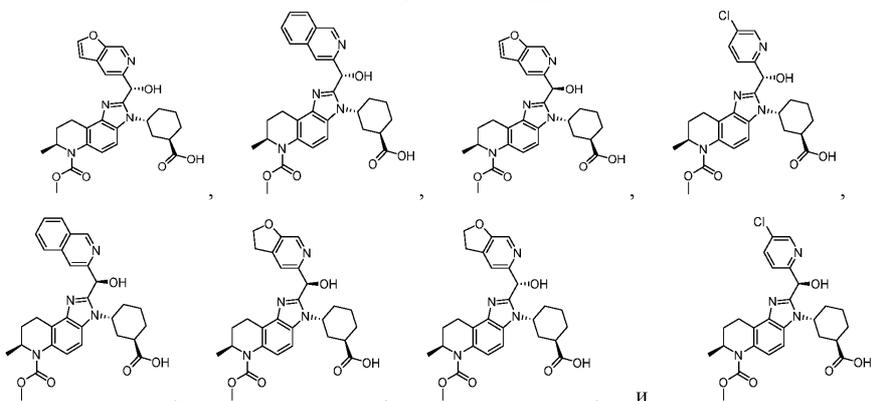


12. Соединение по п.1 или 2, где R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^{10} .

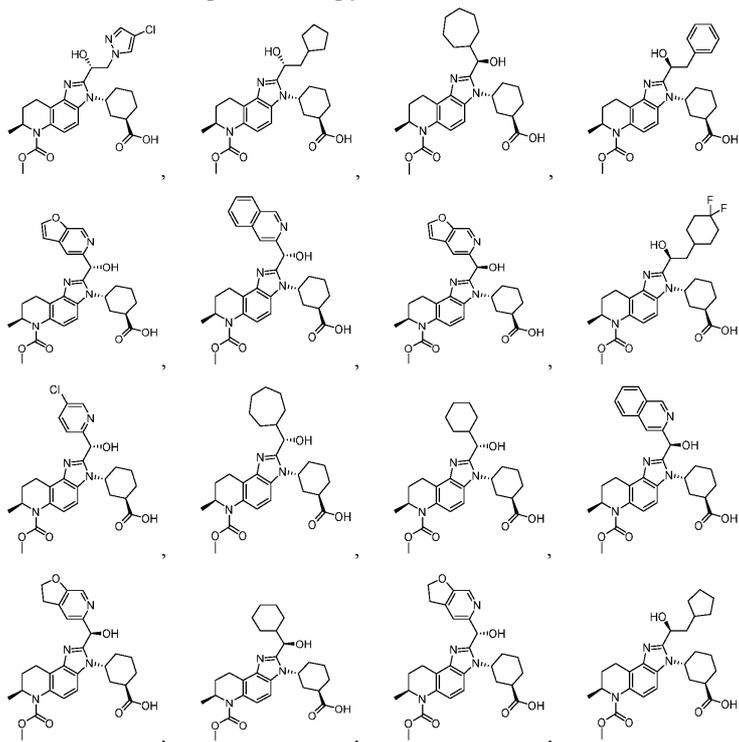
13. Соединение по п.12, где каждый R^{10} независимо выбран из галогена, или где любые два R^{10} , если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6 членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6 членного гетероарила.

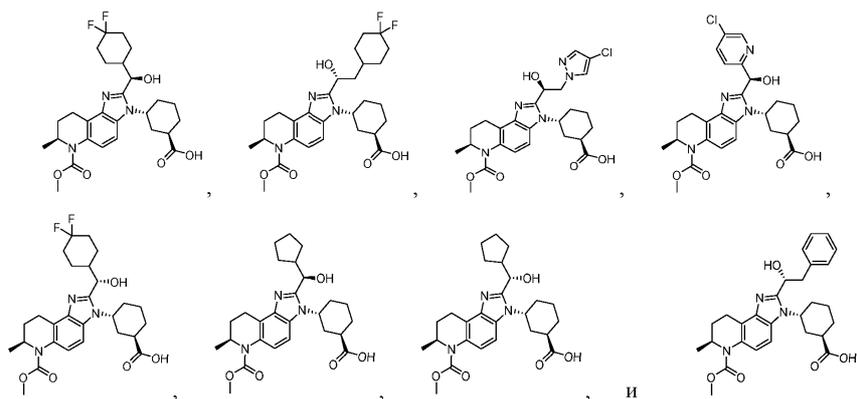
14. Соединение по п.12 или 13, где каждый R^{10} представляет собой Cl, или где любые два R^{10} , если они присутствуют на смежных атомах, могут быть объединены с образованием 5-6 членного гетероцикла, 6-членного арила или 5-6 членного гетероарила.

15. Соединение по любому из пп.12-14, выбранное из группы, состоящей из:

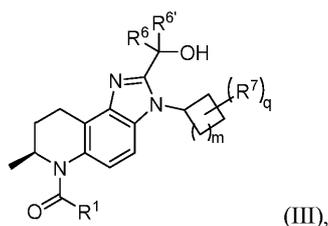


16. Соединение по п.1 или 2, выбранное из группы, состоящей из:





17. Соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где

R^1 представляет собой $-OR^5$;

R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил;

R^6 представляет собой 5-6-членный гетероарил или фенил, где каждый 5-6-членный гетероарил или фенил необязательно замещен одним или более $-R^{10}$;

R^6 представляет собой C_1-C_6 -алкил;

R^7 представляет собой $-C(O)OH$;

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген или $-OC_1-C_6$ -алкил;

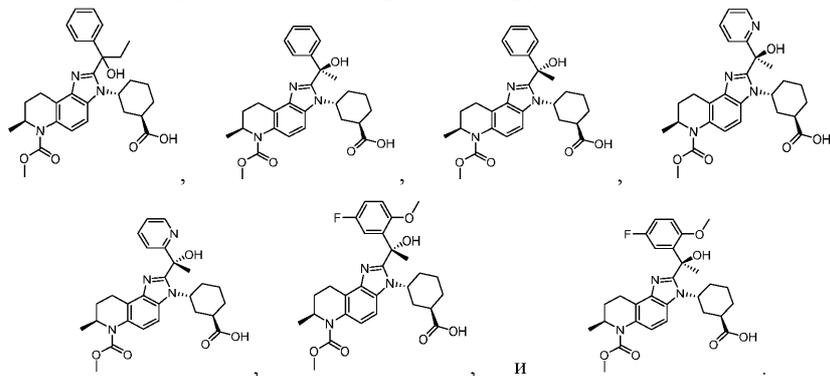
m имеет целое значение 3, и

q имеет целое значение 1.

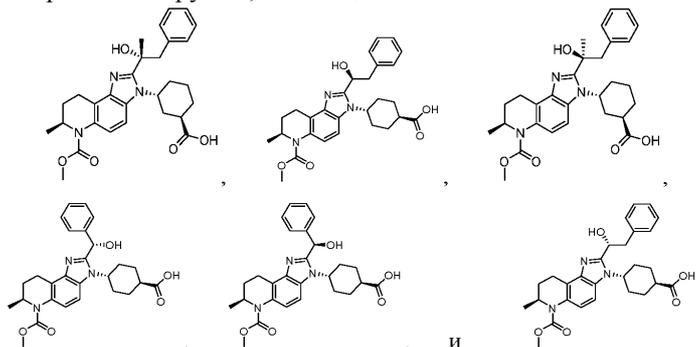
18. Соединение по п. 17, где R^5 представляет собой метил.

19. Соединение по п. 17 или 18, где R^6 выбран из метила и этила.

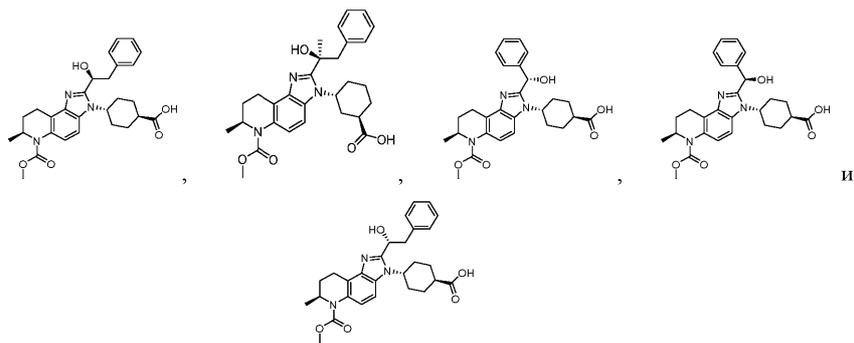
20. Соединение по любому из пп. 17-19, выбранное из группы, состоящей из:



21. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль или таутомер.



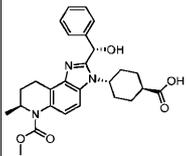
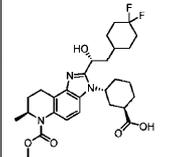
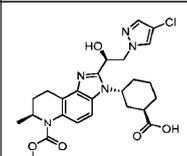
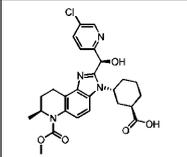
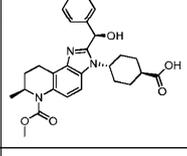
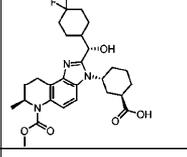
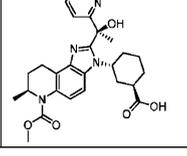
или его фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение №	Структура	Название	Элюиро- ванный изомер	CBP IC ₅₀ (мкМ ср.геом.)	BRD4 IC ₅₀ (мкМ ср.геом.)
419		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	++
36		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	++++	++
453		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	+++
454		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-циклопентил-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	++++	++
491		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-циклогептил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	++++	++
503		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-1-гидрокси-2-фенилэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	++
534		(1R,3R)-3-((7S)-2-(1-гидрокси-1-фенилпропил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота		++++	+
542		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-1-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	++++	+

566		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-фууро[2,3-с]пиридин-5-ил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	++
569		(1S,4г)-4-((S)-2-((S)-1-гидрокси-2-фенилэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	++
587		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-гидрокси(изохинолин-3-ил)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	++
589		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-фууро[2,3-с]пиридин-5-yl(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	++++	+
596		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	++++	+
607		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-1-гидрокси-1-фенилэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
610		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-5-хлорпиридин-2-ил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
615		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-циклогептил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-г]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+

618		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	++
625		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-циклогексил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
631		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-гидрокси(изохинолин-3-ил)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
636		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(2,3-дигидрофуро[2,3-с]пиридин-5-ил)(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
637		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-циклогексил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
654		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2,3-дигидрофуро[2,3-с]пиридин-5-ил)(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
674		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-циклопентил-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
699		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(4,4-дифторциклогексил)(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+

708		(1S,4r)-4-((S)-2-((S)-гидрокси(фенил)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
712		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-(4,4-дифторциклогексил)-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
730		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-(4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
731		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-(5-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
735		(1R,4r)-4-((S)-2-((R)-гидрокси(фенил)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
747		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
749		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5- <i>f</i>]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+

762		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-циклопентил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
774		(Фиг. 1) (1R,3R)-3-((S)-2-((S)-циклопентил(гидрокси)метил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
781		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-1-гидрокси-1-(пиридин-2-ил)этил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+++	+
817		(1R,4r)-4-((S)-2-((R)-1-гидрокси-2-фенилэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	++
822		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-1-гидрокси-2-фенилэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+++	+
957		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	2-й	+	+
960		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-1-(5-фтор-2-метоксифенил)-1-гидроксиэтил)-6-(метоксикарбонил)-7-метил-6,7,8,9-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-f]хинолин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	1-й	+	+

