

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392745 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.22(22) Дата подачи заявки
2022.05.09

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА С С-СВЯЗЫВАЮЩИМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ cGAS

(31) 21173693.9; 21192434.5

(32) 2021.05.12; 2021.08.20

(33) EP

(86) PCT/EP2022/062496

(87) WO 2022/238335 2022.11.17

(71) Заявитель:

БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

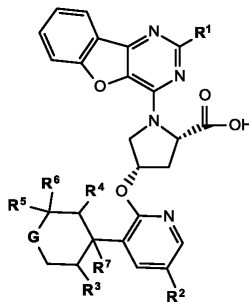
(72) Изобретатель:

Хайман Аннекатрин Шарлотта,
Гнамм Кристиан, Годбу Седрикс,
Гросс Патрик, Хандшу Зандра Рут,
Хёнке Кристоф, Клай Йёрг, Кутгруфф
Кристиан Андреас, Райнерт Дирк,
Штубер Рафаэль, Грундль Марк
Александр, Тайс Теодор (DE)

(74) Представитель:

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

(57) Изобретение относится к новым производным пролина формулы (I) в качестве ингибиторов cGAS



в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и G имеют определения, приведенные в п.1, и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений для лечения заболеваний, таких как системная красная волчанка, системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD) и идиопатический легочный фиброз (IPF).

A1

202392745

202392745

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА С С-СВЯЗАННЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ cGAS

5

1 Предпосылки создания изобретения

1.1 Ингибиторы cGAS

Врожденный иммунитет считается клеточной стрессовой реакцией первой
линии, защищающей клетку-хозяина от вторжения патогенов и инициирующей
10 передачу сигналов адаптивной иммунной системе. Эти процессы запускаются
консервативными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами
(PAMP) посредством восприятия различными рецепторами распознавания
паттернов (PRR) и последующей активации экспрессии цитокинов и генов
интерферона I типа. Основные антигенпредставляющие клетки, такие как
15 моноциты, макрофаги и дендритные клетки, продуцируют интерфероны I типа и
имеют решающее значение для индукции адаптивных T- и B-клеточных реакций
иммунной системы. Основные PRR выявляют aberrантные, т.е. неправильно
локализованные, незрелые или немодифицированные нуклеиновые кислоты либо
на поверхности клетки, либо внутри лизосомальных мембран, либо внутри
20 других клеточных компартментов (Barbalat и соавт., Annu. Rev. Immunol. 29,
185-214 (2011)).

«Циклическая GMP-AMP-синтаза» (cGAS, UniProtKB - Q8N884)) является
преобладающим сенсором aberrантной двухцепочечной ДНК (дцДНК),
происходящей из патогенов или неправильной локализации или неправильной
25 обработки ядерной или митохондриальной клеточной дцДНК (Sun и соавт.,
Science 339, 786-791 (2013); Wu и соавт., Science 339, 826-830 (2013); Ablasser и
соавт., Nature 498, 380-384 (2013)). Связывание дцДНК с cGAS активирует
реакцию GTP и ATP с образованием циклического динуклеотида GMP-AMP
(называемого cGAMP). Затем cGAMP перемещается и активирует
30 прикрепленный к мембране адаптерный белок эндоплазматической сети,
«стимулятор генов интерферона» (STING). Активированный STING рекрутирует
и активирует TANK-связывающую киназу 1 (TBK1), которая, в свою очередь,
фосфорилирует семейство транскрипционных факторов регуляторных факторов

интерферона (**IRF**), индуцируя экспрессию цитокинов и мРНК интерферона I типа.

Критическая роль cGAS в чувствительности дцДНК установлена у различных патогенных бактерий (Hansen и соавт., *EMBOJ.* 33, 1654 (2014)),
5 вирусом (Ma и соавт., *PNAS* 112, E4306 (2015)) и ретровирусом (Gao и соавт.,
Science 341, 903-906 (2013)). Кроме того, cGAS необходима в различных других биологических процессах, таких как клеточное старение (Yang и соавт., *PNAS* 114, E4612 (2017), Glück и соавт., *Nat. Cell Biol.* 19, 1061-1070 (2017)) и
10 распознавание разрушенных микроядер при наблюдении за потенциальными раковыми клетками (Mackenzie и соавт., *Nature* 548, 461-465 (2017); Harding и соавт., *Nature* 548, 466-470 (2017)).

Хотя путь cGAS важен для защиты хозяина от вторгающихся патогенов, клеточный стресс и генетические факторы также могут вызывать образование
15 aberrантной клеточной дцДНК, например, путем ядерной или митохондриальной утечки и тем самым запускают аутовоспалительные реакции. Синдром Экарди-Гутьер (AGS; Crow и соавт., *Nat. Genet.* 38, 917-920 (2006)) - тяжелое волчаночно-подобное аутовоспалительное иммуноопосредованное заболевание – возникает в результате мутаций потери функции в TREX1, первичной экзонуклеазе ДНК, ответственной за деградацию aberrантной ДНК в
20 цитозоле. Нокаут cGAS у мышей с дефицитом TREX1 предотвращал летальные аутоиммунные реакции, подтверждая, что cGAS является движущей силой интерферопатий (Gray и соавт., *J. Immunol.* 195, 1939-1943 (2015); Gao и соавт., *PNAS* 112, E5699-E5705 (2015)). Аналогичным образом, эмбриональная летальность, вызванная дефицитом ДНКазы 2, эндонуклеазы, ответственной за
25 деградацию избыточной ДНК в лизосомах во время эндоцитоза, была полностью устранена дополнительным нокаутом cGAS (Gao и соавт., *PNAS* 112, E5699-E5705 (2015)) или STING (Ahn и соавт., *PNAS* 109, 19386-19391 (2012)). Эти наблюдения подтверждают, что cGAS является мишенью для лекарственных средств, а ингибирование cGAS может обеспечить терапевтическую стратегию
30 для предотвращения аутовоспаления и лечения таких заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ), с участием антител против дцДНК (Pisetsky и соавт., *Nat. Rev. Rheumatol.* 12, 102-110 (2016)).

1.2 Известный уровень техники

Благодаря наблюдению, что ингибирование пути cGAS может обеспечить терапевтическую стратегию для предотвращения аутовоспаления и лечения, например, аутоиммунных заболеваний было предпринято много усилий по разработке ингибиторов cGAS.

Например, в WO 2019/241787 метил-4-амино-6-(фениламино)-1,3,5-триазин-2-карбоксилаты, такие как CU-32 и CU-76, описаны в качестве ингибиторов cGAS со «значениями IC₅₀ hcGAS *in vitro*» немного ниже 1 мкМ (IC₅₀(CU-32) = 0,66 мкМ и IC₅₀(CU-76) = 0,27 мкМ).

У Hall и соавт., PLoS ONE 12(9); e0184843 (2017), соединение PF-06928215 было опубликовано как ингибитор cGAS со «значением IC₅₀ hcGAS *in vitro*» 0,049 мкМ, измеренным с помощью флуоресцентного поляризационного анализа. Однако соединение PF-06928215 не проявило приемлемой клеточной активности в качестве ингибитора cGAS.

В WO 2020/142729 производные (бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты были раскрыты в качестве ингибиторов cGAS для терапии аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Экарди-Гутьер (AGS), красная волчанка, склеродермия, воспалительные заболевания кишечника и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Однако соединения данного изобретения отличаются от производных (бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты из WO 2020/142729 совершенно другим паттерном замещения в 4-положении пирролидинового кольца.

Недавно предложенные ингибиторы cGAS, такие как ингибиторы в WO 2020/142729, обычно демонстрируют недостаточную эффективность ингибирования клеточного cGAS (при значениях IC₅₀, касающихся ингибирования пути cGAS/STING, измеренных в клеточных анализах, которые обычно превышают 1 мкМ, часто составляют более 5 мкМ). Тем не менее, крайне важно обеспечить терапевтические ингибиторы cGAS, которые не только демонстрируют удовлетворительную биохимическую (*in vitro*) ингибирующую эффективность («hcGAS IC₅₀»), но также и удовлетворительную клеточную ингибирующую эффективность (например, демонстрируя ингибирование индукции IFN стимулированных вирусом клетках THP-1 (THP_{1(vir)} IC₅₀)) для того, чтобы гарантировать способность соединения проявлять терапевтический эффект у пациента. Другими важными свойствами, которые могут предсказать

успешную разработку ингибитора cGAS в качестве терапевтического средства, являются селективность в отношении cGAS (по сравнению с нецелевой активностью) и приемлемая ингибирующая активность в цельной крови человека.

5 Неожиданно было обнаружено, что соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') проявляют одновременно следующие три свойства:

- удовлетворительное «биохимическое (*in vitro*) значение IC50 в отношении ингибирования cGAS» (при IC50 hcGAS \leq 100 нМ, предпочтительно \leq 50 нМ, в частности \leq 10 нМ),

10 • удовлетворительное «ингибирование индукции IFN в стимулированных вирусом клетках ТНР-1 (при IC50_(vir) ТНР1 \leq 1 мкМ, предпочтительно \leq 500 нМ, более предпочтительно \leq 100 нМ, в частности \leq 50 нМ)

и

15 • удовлетворительная селективность в отношении ингибирования cGAS (с соотношением ТНР1 IC50_(cGAMP)/ ТНР1 IC50_(vir) \geq 10, более предпочтительно \geq 50, более предпочтительно \geq 500, в частности \geq 1000).

Кроме того, соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') также демонстрируют приемлемые значения IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в анализах в соответствии со стимулированной дцДНК цельной кровью человека, предпочтительно со значениями IC50 цельной крови человека в отношении ингибирования cGAS (hWB IC50) \leq 5000 нМ, более предпочтительно \leq 1000 нМ, в частности \leq 100 нМ.

20

Ингибиторы cGAS в соответствии с изобретением с этим конкретным фармакологическим профилем, который сочетает в себе превосходную ингибирующую эффективность *in vitro* и превосходную эффективность клеточного ингибирования с высокой селективностью ингибирования cGAS, с высокой вероятностью также проявят хороший терапевтический эффект у пациента. Благодаря своей высокой клеточно-ингибирующей активности соединения с этим конкретным фармакологическим профилем должны быть способны преодолевать барьер клеточной мембраны и, следовательно, достигать своего внутриклеточного целевого местоположения, а благодаря своей селективности исключительно ингибировать активность cGAS, эти соединения не должны проявлять нежелательных нецелевых эффектов, например, побочных

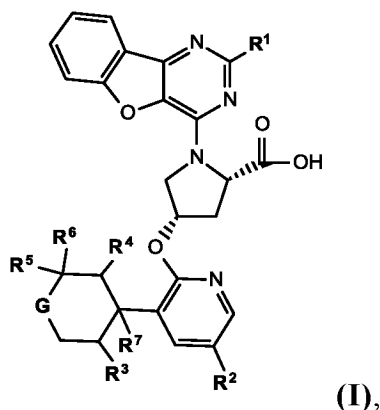
25

30

эффектов где-то в пределах сигнального пути после cGAS или цитотоксических эффектов.

2 Описание изобретения

Изобретение относится к соединениям формулы (I),



5

в которой

R¹ выбран из метила, этила, галогенметила и галогена,

где

G выбран из SO₂, S, O, N и NR⁸;

10

где

R² выбран из H, галогена, циклопропила, C₁₋₃-алкила, C₂₋₅-алкинила и CN,

или где **R²** представляет собой циклическую группу, причем эта

циклическая группа выбрана из группы, состоящей из фенила и пяти-

шестичленного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, каждый из

15 которых независимо выбран из N, S и O, и где эта циклическая группа замещена

одним или двумя одинаковыми или разными заместителями **R¹⁰**,

в которой

R³ выбран из H, метила и -CF₃,

R⁴ выбран из H, метила и -CF₃,

20

R⁵ выбран из H, метила, -CN, -метилен-ОН и -CF₃,

или **R⁵** может отсутствовать,

R⁶ выбран из H, метила, -CN, -метилен-ОН и -CF₃,

R⁷ выбран из водорода, галогена, метила, -О-метила и -ОН;

R⁸ выбран из CN, H, метила, -CO-NH₂, -CO-(C₁₋₃-алкил), циклоалкила и

25

оксетана,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, включающей в себя водород, галоген, галогеналкил, -метил, -этил, -NH-CO-метил, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃ и -CN,

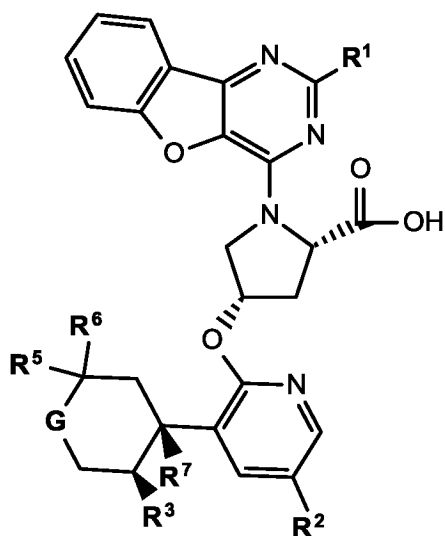
или где R^5 и R^6 вместе с атомами углерода между ними образуют кольцо, выбранное из оксетана, тетрагидрофурана, циклопропана и циклобутана,

или в случае, когда G представляет собой NR^8 , тогда - пока R^5 отсутствует - R^8 и R^6 и атомы углерода между ними образуют аннелированный пятичленный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N и O, где этот пятичленный аннелированный гетероцикл необязательно может быть замещен оксогруппой,

или R^7 и R^3 вместе с атомами углерода между ними образуют аннелированное циклопропановое кольцо,

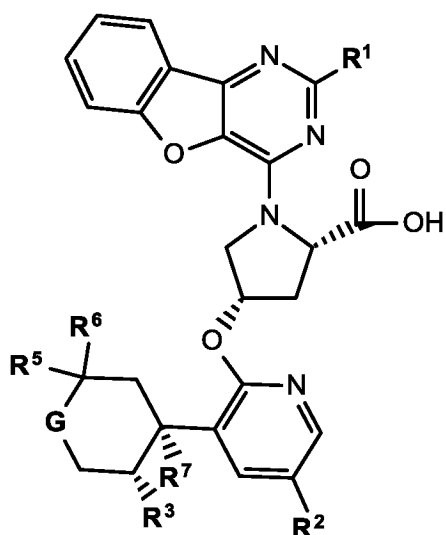
или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

Предпочтительный вариант изобретения относится к указанным выше соединениям, которые входят в объем формулы (I'),



(I'),

или формулы (I'')

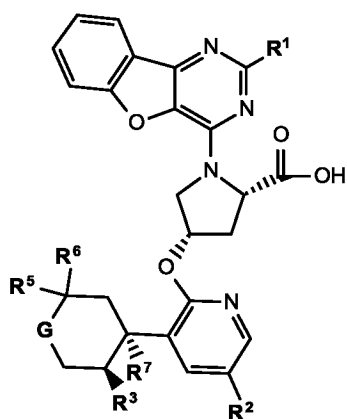


(I'),

в которой R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и G имеют приведенные выше определения,

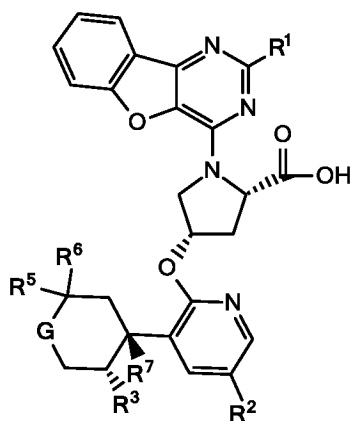
и к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

- 5 Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к упомянутым выше соединениям, которые входят в объем формулы (II')



(II'),

или формулы (II'')



(II'')

в которой $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ и G имеют приведенные выше определения,

и к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение
5 относится к упомянутым выше соединениям одной или нескольких формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

где

G выбран из SO_2, O и NR^8 ;

и где

10 R^8 выбран из $CN, H,$ метила, $-CO-NH_2, -CO-$ метила и оксетана,

и где

R^2 выбран из $H,$ галогена, 1-пропина и этинила,

или где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пяти-шестичленного гетероарила, содержащего 1 или 2
15 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и $O,$ при этом эта циклическая группа, выбрана из группы, включающей в себя пиридинил и пиразолил, и

где эта циклическая группа замещена одним или двумя одинаковыми или
разными заместителями $R^{10},$ выбранными из группы, включающей в себя
20 галоген, метил и $-NH(CH_3),$

или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул
(I), (I'), (I''), (II') или (II''),

25 где R^1 представляет собой галогенметил,

или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение
относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул
(I), (I'), (I''), (II') или (II''),

30 где R^1 представляет собой фторметил, выбранный из группы, включающей в себя $-CF_3, -CHF_2$ и $-CH_2F,$

или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

5 где R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

10 где R^7 представляет собой галоген, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

15 где R^7 представляет собой F, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

20 где G выбран из группы, включающей в себя O и SO_2 , и где R^7 представляет собой F, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

25 где G выбран из группы, включающей в себя O и SO_2 , где R^7 представляет собой F, и где R^2 выбран из этинила и галогена, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

30 где G выбран из группы, включающей в себя O и SO_2 , где R^7 представляет собой F, где R^2 выбран из этинила, 1-пропина и галогена,

и где R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул

5 (I), (I'), (I''), (II') или (II''), где

R^1 представляет собой фторметил;

G представляет собой SO_2 ;

R^7 представляет собой F;

и где R^5 и R^6 оба являются либо метилом, либо оба водородом

10 или где R^5 и R^6 образуют вместе с атомами углерода между ними кольцо, выбранное из группы, включающей в себя оксетан, циклопропан и циклобутан, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул

15 (I), (I'), (I''), (II') или (II''), где

R^1 представляет собой фторметил;

G представляет собой SO_2 ;

R^7 представляет собой F;

где R^5 и R^6 оба являются либо метилом, либо оба водородом

20 или где R^5 и R^6 образуют вместе с атомами углерода между ними кольцо, выбранное из группы, включающей в себя оксетан, циклопропан и циклобутан, и где R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул

25 (I), (I'), (I''), (II') или (II''), где

R^1 представляет собой фторметил;

G представляет собой SO_2 ;

R^7 представляет собой F;

30 и где R^5 и R^6 или оба представляют собой метил,

или где R^5 и R^6 образуют вместе с атомами углерода между ними кольцо, выбранное из группы, включающей в себя оксетан, циклопропан и циклобутан, или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''), где

G представляет собой O

5 R¹ представляет собой фторметил,

R⁷ выбран из F, -O-метила и -ОН

R⁵ и R⁶ оба представляют собой водород,

или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

10 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''), где

G представляет собой O

R¹ представляет собой фторметил,

R⁷ выбран из F, -O-метила и -ОН

15 R⁵ и R⁶ оба представляют собой водород,

и где R³ представляет собой метил и R⁴ представляет собой водород,

или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

20 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

где R² выбран из группы, включающей в себя H, этинил, 1-пропинил и галоген,

или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

25 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

где R³ представляет собой метил и R⁴ представляет собой водород,

где R⁷ представляет собой F;

где R⁵ и R⁶ оба представляют собой водород

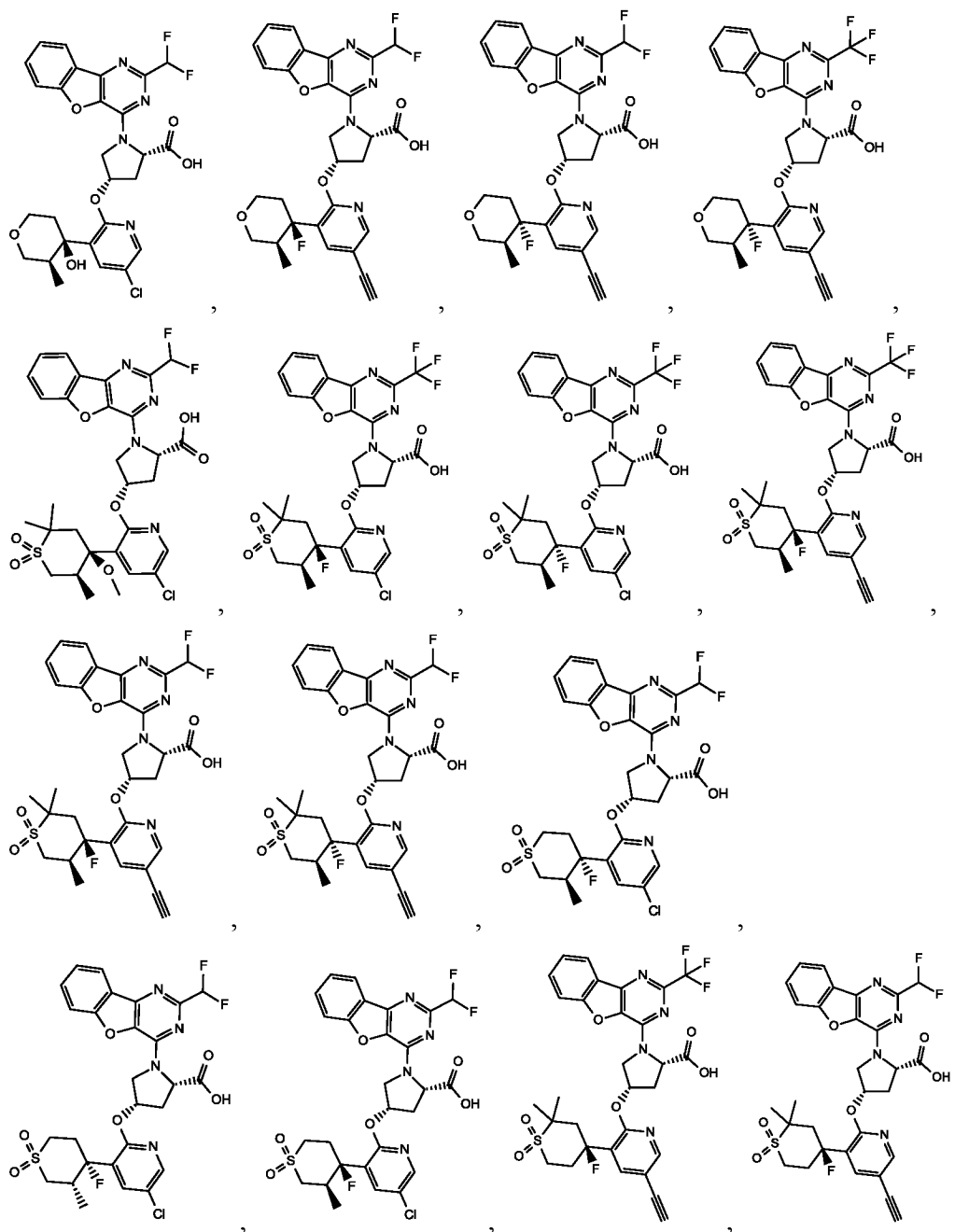
30 и где R² представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, включающей в себя пяти-шестичленный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, при этом эта циклическая группа, выбрана из группы, включающей в себя пиридин и пирозол, и где эта циклическая группа замещена одним или двумя одинаковыми или разными

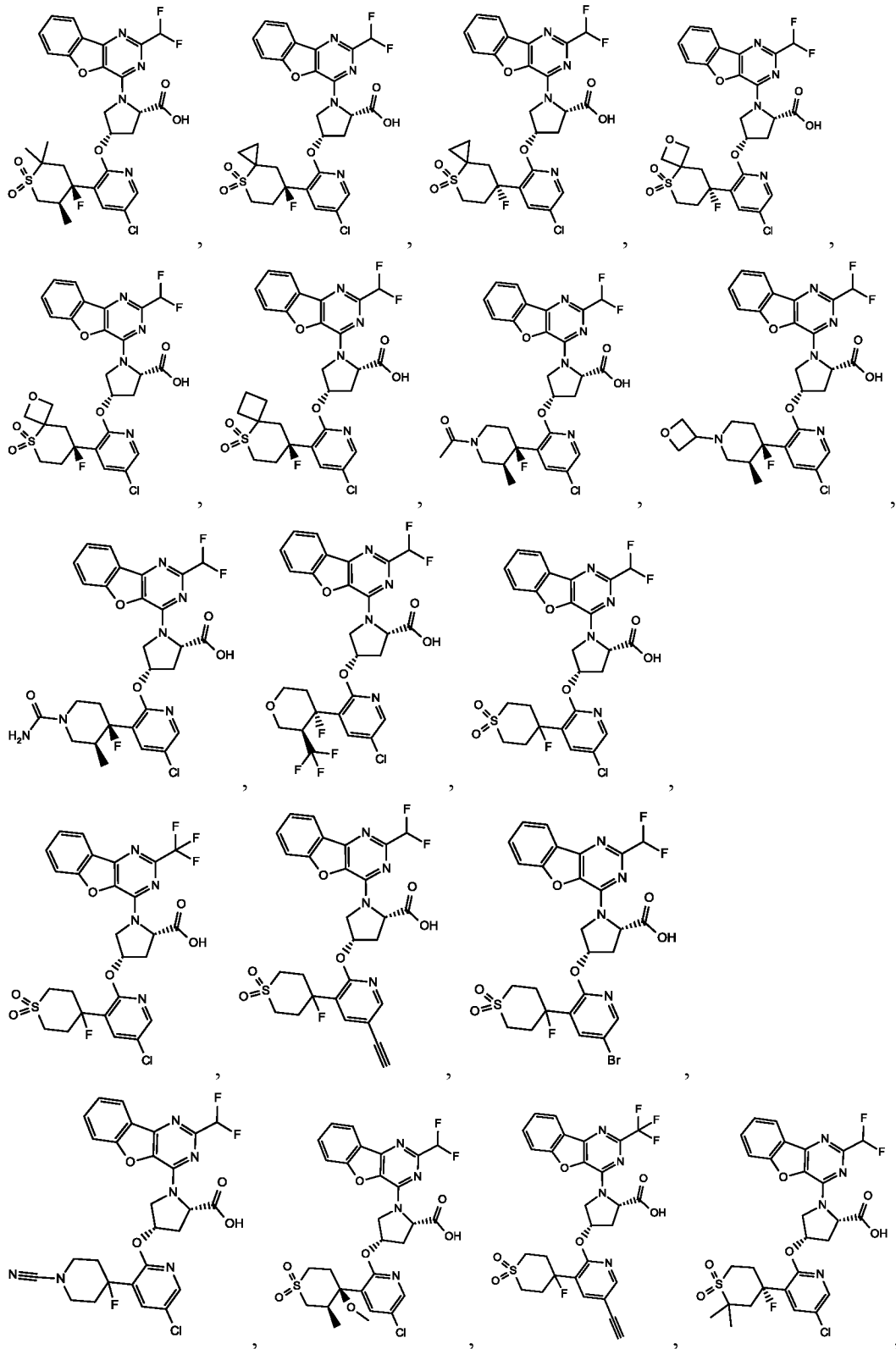
заместителями R^{10} , выбранными из группы, включающей в себя галоген, метил и $-NH(CH_3)$,

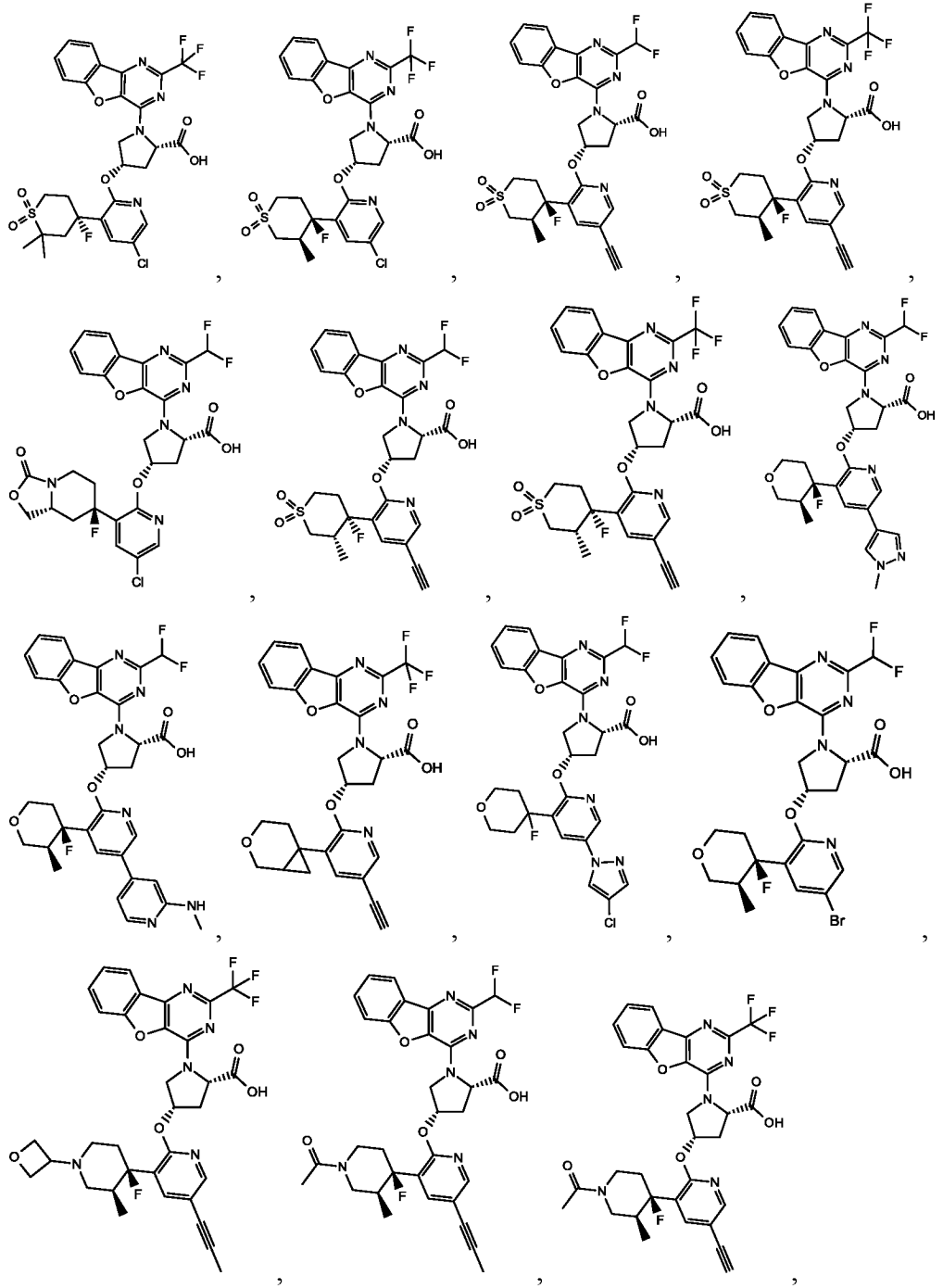
или к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

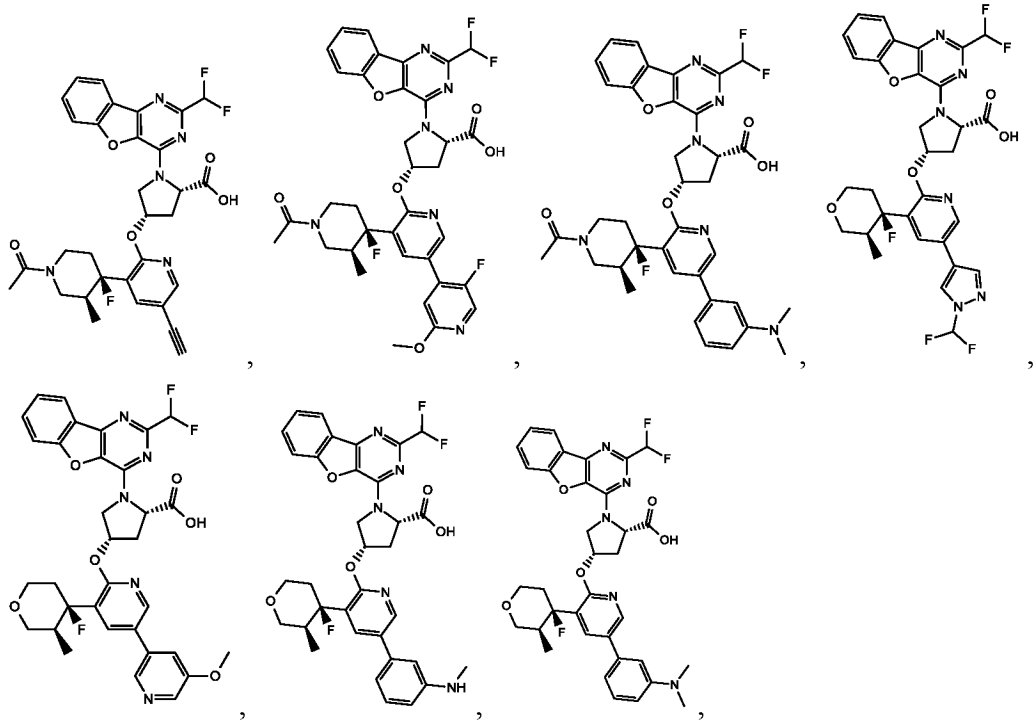
В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение
5 относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''),

которые выбраны из группы, включающей в себя





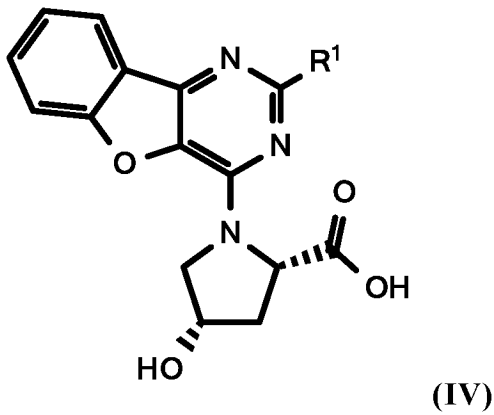




и к их пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям.

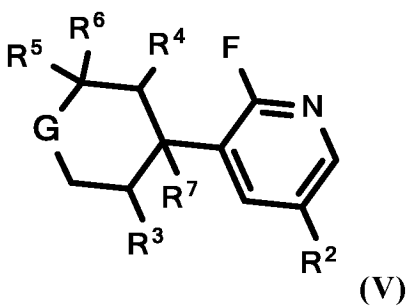
Дополнительный предпочтительный вариант осуществления изобретения

5 относится к промежуточному соединению формулы (IV)



как определено на схеме 1,

или формулы (V)

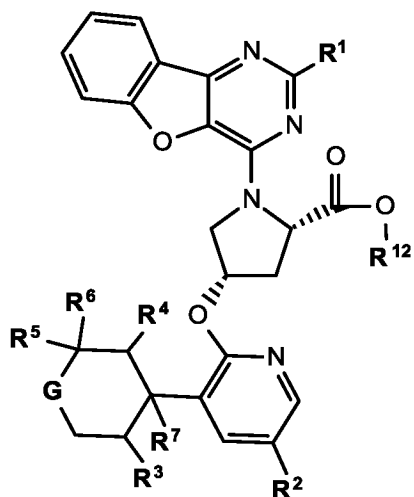


как определено на схеме 1,

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и G имеют приведенные выше определения.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к пролекарству любого из упомянутых выше соединений, которые входят в объем

5 формулы (A),



(A),

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и G имеют приведенные выше определения и где R^{12} представляет собой C_{1-4} -алкил, арил, $-CH_2$ -арил или $NH-SO_2-C_{1-3}$ -алкил.

Особенно предпочтительными являются упомянутые выше пролекарства формулы (A), где R^{12} представляет собой метил.

Следующий предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеупомянутым соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') для применения в лечении заболевания, которое можно лечить путем ингибирования cGAS.

15 В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя системную красную волчанку (СКВ), интерферопатии, синдром Экарди-Гутьера, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), боковой амиотрофический склероз (ALS), воспалительное

20 заболевание кишечника (IBD), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена, болезнь Паркинсона, сердечную недостаточность и рак, системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно

прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический легочный фиброз (IPF).

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя системную красную волчанку (СКВ), интерферопатии, синдром Экарди-Гутьера, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), боковой амиотрофический склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена и болезнь Паркинсона.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше заболеваниям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') для применения в лечении фиброзирующего заболевания, выбранного из группы, включающей в себя системный склероз (SSc), интерферопатии, неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности идиопатический легочный фиброз (IPF).

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к упомянутым выше соединениям по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), сердечную недостаточность, инфекцию COVID-19/SARS-CoV-2, воспаление почек, фиброз почек, нарушения обмена веществ, сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и рак.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное выше соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанное выше соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') в сочетании с одним или несколькими активными средствами, выбранными из

группы, включающей в себя противовоспалительные средства, противофиброзные средства, противоаллергические средства/антигистамины, бронходилататоры, бета-2-агонисты/бетаимиметики, адренергические агонисты, антихолинергические средства, метотрексат, микофенолата мофетил, модуляторы лейкотриенов, ингибиторы JAK, антитела против интерлейкина, неспецифические иммунотерапевтические средства, такие как интерфероны или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов, агонисты толл-подобных рецепторов, регуляторы иммунных контрольных точек, антитела против TNF, такие как Humira™ и антитела против BAFF, такие как белимумаб или этанерцепт.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой приведенное выше соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими противофиброзными средствами, выбранными из группы, включающей в себя пирфенидон и нинтеданиб.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой приведенное выше соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими противовоспалительными средствами выбранный из группы, включающей в себя НПВС и кортикостероиды.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой приведенное выше соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими активными средствами, выбранными из группы бронходилататоров, бета-2-агонистов/бетаимиметиков, адренергических агонистов и антихолинергических средств.

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, в которой приведенное выше соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими антителами против интерлейкина, выбранными из группы, включающей в себя антитела против IL-23, такие как рисанкизумаб, антитела против IL-17, антитела против IL-1, антитела против IL-4, антитела против IL-13, антитела против IL-5, антитела против IL-6, такие как Actemra™, антитела против IL-12 и антитела против IL-15.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по меньшей мере одной из формул (I), (I'), (I''), (II') или (II''), в сочетании с любым из приведенных выше активных средств.

5 3 Используемые термины и определения

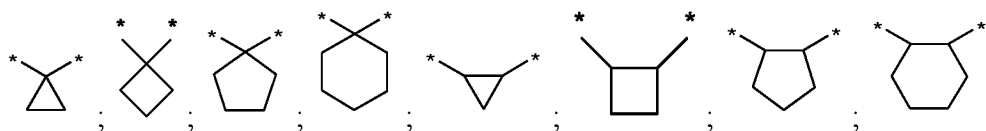
Если не указано иное, все заместители независимы друг от друга. Если, например, возможными заместителями в группе являются несколько C₁₋₆-алкильных групп, то в случае, например, трех заместителей, C₁₋₆-алкил может представлять собой независимо друг от друга метил, *n*-пропил и *трет*-бутил.

10 Под термином «C₁₋₆-алкил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1 - 6 атомами углерода и под термином «C₁₋₃-алкил» подразумевают разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1 - 3 атомами углерода. Соответственно «C₁₋₄-алкил» означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1 -
15 4 атомами углерода. Предпочтительны алкильные группы с 1 - 4 атомами углерода. Их примеры включают в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил и гексил. Аббревиатуры Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu и т.д. также необязательно могут быть использованы для вышеупомянутых групп. Если не
20 указано иное, определения пропил, бутил, пентил и гексил включают в себя все возможные изомерные формы рассматриваемых групп. Так, например, пропил включает в себя *n*-пропил и изопропил, бутил включает в себя изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил и т. д.

Под термином «C₁₋₆-алкилен» (включая те, которые входят в состав других
25 групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1 - 6 атомами углерода, а под термином «C₁₋₄-алкилен» подразумевают разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1 - 4 атомами углерода. Предпочтительными являются алкиленовые группы с 1 - 4 атомами углерода. Их
30 примеры включают в себя метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, бутилен, 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен и гексилен. Если не указано иное, определения пропилен, бутилен, пентилен и гексилен включают в себя все возможные изомерные формы рассматриваемых групп с одинаковым числом атомов углерода. Так, например,

пропил включает в себя также 1-метилэтилен, а бутилен включает в себя 1-метилпропилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен и т. д.

Если углеродная цепь замещена группой, которая вместе с одним или двумя атомами углерода алкиленовой цепи образует карбоциклическое кольцо с 3, 4, 5 или 6 атомами углерода, то это включает в себя, среди прочего, следующие примеры колец:



Под термином «С₂₋₆-алкенил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкенильные группы с 2 - 6 атомами углерода, а под термином «С₂₋₄-алкенил» подразумевают разветвленные и неразветвленные алкенильные группы с 2 - 4 атомами углерода при условии, что они имеют хотя бы одну двойную связь. Предпочтительными являются алкенильные группы с 2 - 4 атомами углерода являются. Примеры включают в себя: этенил или винил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил. Если не указано иное, определения пропенил, бутенил, пентенил и гексенил включают в себя все возможные изомерные формы рассматриваемых групп. Так, например, пропенил включает в себя 1-пропенил и 2-пропенил, бутенил включает в себя 1-, 2- и 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и т. д.

Под термином «С₂₋₅-алкинил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкинильные группы с 2 - 5 атомами углерода, а под термином «С₂₋₄-алкинил» подразумевают разветвленные и неразветвленные алкинильные группы с 2 - 4 атомами углерода при условии, что они имеют хотя бы одну тройную связь. Предпочтительными являются алкинильные группы с 2 - 4 атомами углерода.

Под термином «С₂₋₆-алкенилен» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы с 2 - 6 атомами углерода и под термином «С₂₋₄-алкенилен» подразумевают разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы с 2 - 4 атомами углерода. Предпочтительными являются алкениленовые группы с 2 - 4 атомами углерода. Их примеры включают в себя: этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-

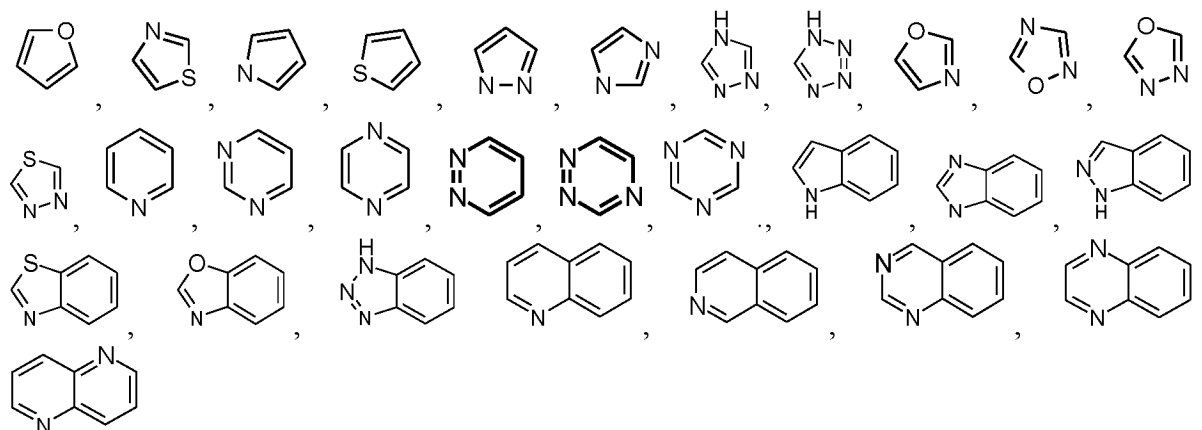
диметилэтилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен и гексенилен. Если не указано иное, определения пропенилен, бутенилен, пентенилен и гексенилен включают в себя все возможные изомерные формы рассматриваемых групп с одинаковым
5 числом атомов углерода. Так, например, пропенил включает в себя также 1-метилэтилен и бутенилен включает в себя 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтилен, 1, 2-диметилэтилен.

Под термином «арил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают ароматические кольцевые системы с 6 или 10 атомами углерода.
10 Примеры включают в себя фенил или нафтил, причем предпочтительной арильной группой является фенил. Если не указано иное, ароматические группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, гидроксид, фтора, хлора, брома и йода.

Под термином «арил-С₁₋₆-алкилен» (включая те, которые входят в состав
15 других групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1 - 6 атомами углерода, которые замещены ароматической кольцевой системой с 6 или 10 атомами углерода. Примеры включают в себя бензил, 1- или 2-фенилэтил и 1- или 2-нафтилэтил. Если не указано иное, ароматические группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из
20 метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, гидроксид, фтора, хлора, брома и йода.

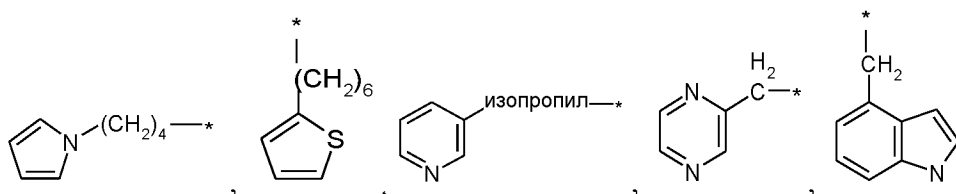
Под термином «гетероарил-С₁₋₆-алкилен» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают - даже если они уже включены в понятие «арил-С₁₋₆-алкилен» - разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1 - 6 атомами углерода, которые замещены гетероарилом.

Если не указано иное, гетероарил такого типа включает в себя пяти- или
25 шестичленные гетероциклические ароматические группы или 5 - 10-членные бициклические гетероарильные кольца, которые могут содержать один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и содержат так много сопряженных двойных связей, что образуется ароматическая система.
30 Ниже приведены примеры пяти- или шестичленных гетероциклических ароматических групп и бициклических гетероарильных колец:



5 Если не указано иное, эти гетероарилы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, гидроксигруппы, аминогруппы, нитрогруппы, алкоксигруппы, фтора, хлора, брома и йода.

Ниже приведены примеры гетероарил- C_{1-6} -алкиленов:



10

Под термином « C_{1-6} -галогеналкил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1 - 6 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Под термином « C_{1-4} -галогеналкил» подразумевают разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1 - 4 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Предпочтительными являются алкильные группы с 1 - 4 атомами углерода. Примеры включают в себя: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 .

15

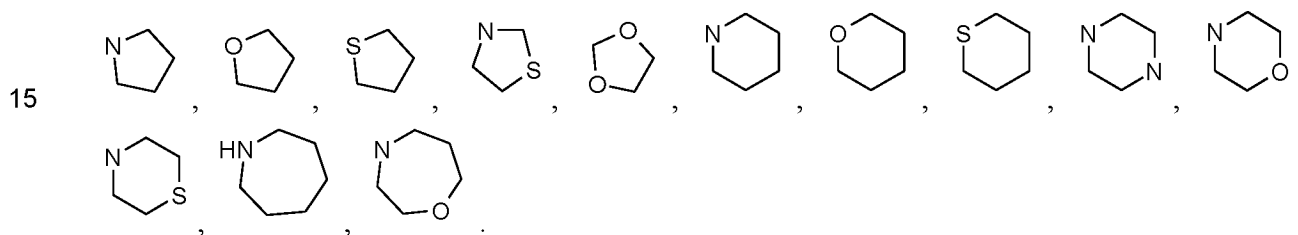
Под термином « C_{3-7} -циклоалкил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумевают циклические алкильные группы с 3 - 7 атомами углерода, если конкретно не указано иное. Примеры включают в себя: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Если не указано иное, циклические алкильные группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, гидроксигруппы, фтора, хлора, брома и йода.

20

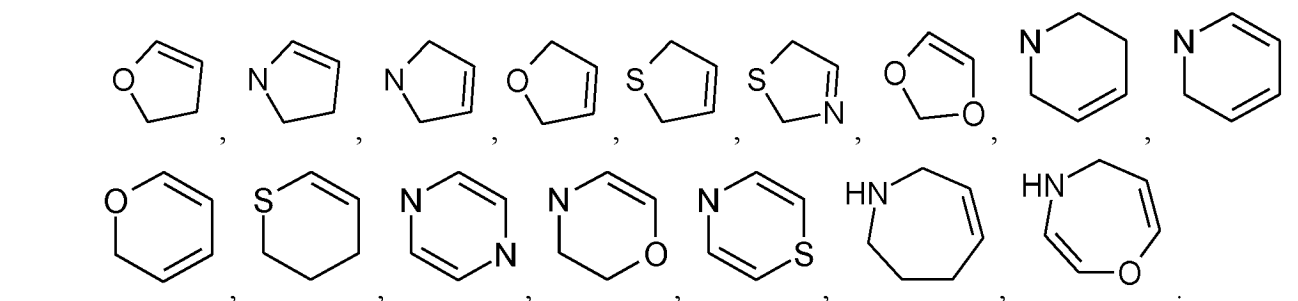
25

Если специально не указано иное, под термином «С₃₋₁₀-циклоалкил» также подразумевают моноциклические алкильные группы с 3 - 7 атомами углерода, а также бициклические алкильные группы с 7 - 10 атомами углерода, или моноциклические алкильные группы, которые соединены по меньшей мере одним С₁₋₃-углеродным мостиком.

Под термином «гетероциклические кольца» или «гетероцикл», если не указано иное, подразумевают пяти-, шести- или семичленные, насыщенные, частично насыщенные или ненасыщенные гетероциклические кольца, которые могут содержать один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, при этом кольцо может быть связано с молекулой через атом углерода или через атом азота, если он имеется. Хотя термин «насыщенное гетероциклическое кольцо» включен в термин «гетероциклические кольца» или «гетероциклы», он относится к пяти-, шести- или семичленным насыщенным кольцам. Примеры включают в себя:



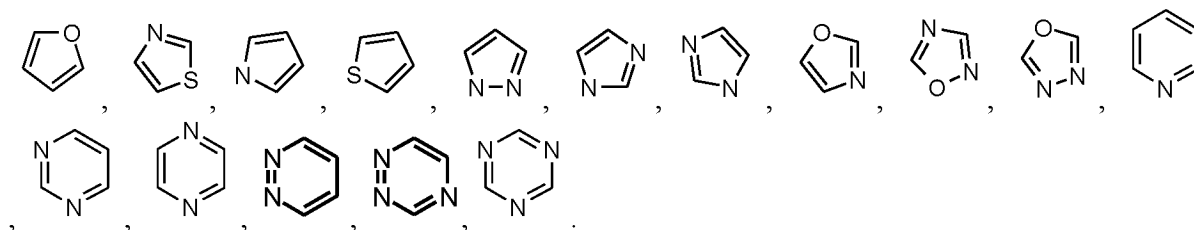
Хотя термин «частично насыщенная гетероциклическая группа» включен в термин «гетероциклические кольца» или «гетероциклическая группа», он относится к пяти-, шести- или семичленным частично насыщенным кольцам, которые содержат одну или две двойные связи, без образования такого количества двойных связей, при котором образуется ароматическая система, если специально не указано иное. Примеры включают в себя:



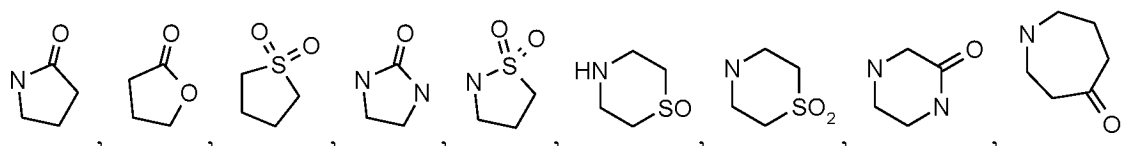
Хотя термин «гетероциклические ароматические кольца», «ненасыщенная гетероциклическая группа» или «гетероарил» включен в термин «гетероциклические кольца» или «гетероциклы», он относится к пяти- или

25

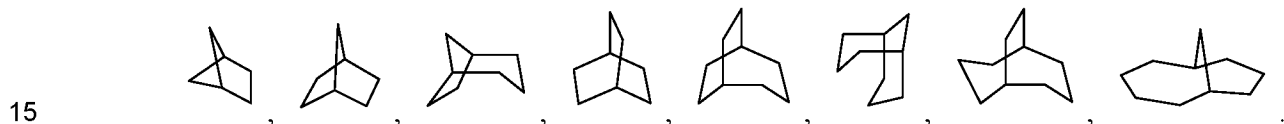
шестиленным гетероциклическим ароматическим группам или 5-10-членным бициклическим гетероарильным кольцам, которые могут содержать один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и содержат такое количество сопряженных двойных связей, что образуется ароматическая система, если конкретно не указано иное. Примеры пяти- или шестиленных гетероциклических ароматических групп включают в себя:



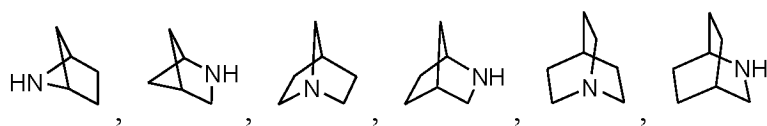
Если не указано иное, гетероциклическое кольцо (или гетероцикл) может быть снабжено кетогруппой. Примеры включают в себя:



Хотя термин «бициклические циклоалкилы» охватывается термином «циклоалкил», он обычно обозначает восьми-, девяти- или десятичленные бициклические углеродные кольца. Примеры включают в себя:



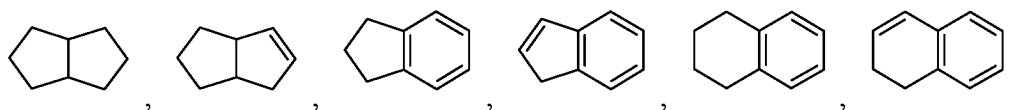
Хотя термин «бициклические гетероциклы» уже включен в термин «гетероцикл», он обычно обозначает восьми-, девяти- или десятичленные бициклические кольца, которые могут содержать один или несколько гетероатомов, предпочтительно 1-4, более предпочтительно 1-3, даже более предпочтительно 1-2, особенно один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, если не указано иное. Кольцо может быть связано с молекулой через атом углерода кольца или через атом азота кольца, если таковой имеется. Примеры включают в себя:



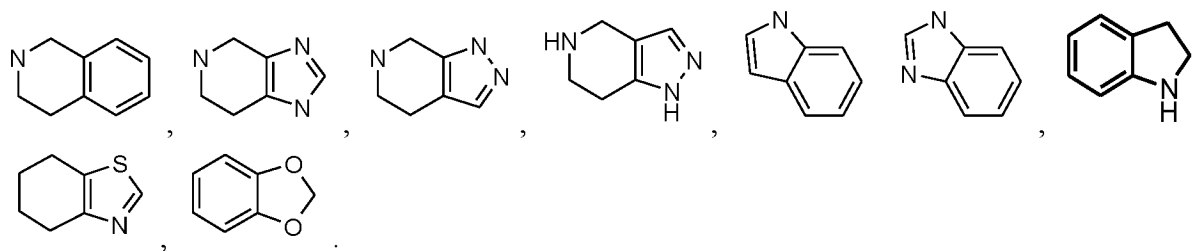
Хотя термин «бициклический арил» уже включен в термин «арил», он обозначает 5-10-членное бициклическое арильное кольцо, которое содержит достаточное количество сопряженных двойных связей для образования ароматической системы. Одним примером бициклического арила является нафтил.

Хотя термин «бициклический гетероарил» уже включен в термин «гетероарил», он обозначает 5–10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, которое может содержать один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и содержит достаточное количество сопряженных двойных связей. с образованием ароматической системы, если конкретно не указано иное.

Хотя термин «конденсированный циклоалкил» или «конденсированный арил» включен в термин «бициклические циклоалкилы» или «бициклический арил», он обозначает бициклические кольца, в которых мостик, разделяющий кольца, обозначает прямую одинарную связь. Ниже приведены примеры конденсированного бициклического циклоалкила:



Хотя термин «конденсированные бициклические гетероциклы» или «бициклические гетероарилы» включен в термин «конденсированные бициклические гетероциклы» или «конденсированные бициклические гетероарилы», он обозначает бициклические 5-10-членные гетерокольца, которые содержат один, два, три или четыре гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, причем мостик, разделяющий кольца, обозначает прямую одинарную связь. Кроме того, «конденсированные бициклические гетероарилы» содержат достаточное количество сопряженных двойных связей для образования ароматической системы. Примеры включают пирролизин, индол, индолизин, изоиндол, индазол, пурин, хинолин, изохинолин, бензимидазол, бензофуран, бензопиран, бензотиазол, бензотиазол, бензоизотиазол, пиридопиримидин, птеридин, пиримидопиримидин,



«Галоген» в рамках настоящего изобретения означает фтор, хлор, бром или йод. Если не указано иное, фтор, хлор и бром считаются предпочтительными галогенами.

Как упоминалось ранее, соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') могут быть превращены в их соли, особенно для фармацевтического применения, в их физиологически и фармакологически приемлемые соли. Фразу «фармацевтически приемлемый» используют в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Эти соли могут присутствовать, с одной стороны, в виде физиологически и фармакологически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') с неорганическими или органическими кислотами. С другой стороны, соединение формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') может быть превращено реакцией с неорганическими основаниями в физиологически и фармакологически приемлемые соли с катионами щелочных или щелочноземельных металлов в качестве противоиона. Кислотно-аддитивные соли могут быть получены, например, с использованием соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, уксусной кислоты, фумаровой кислоты, янтарной кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты или малеиновой кислоты. Также возможно использовать смеси вышеупомянутых кислот. Для получения солей щелочных и щелочноземельных металлов соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') предпочтительно использовать гидроксиды и гидриды щелочных и щелочноземельных металлов, из которых предпочтительными являются гидроксиды и гидриды щелочных

металлов, особенно натрия, калия, магния, кальция, цинка и диэтанолamina, тогда как особенно предпочтительными являются гидроксиды натрия и калия.

Изобретение относится к рассматриваемым соединениям, возможно, в форме отдельных оптических изомеров, диастереомеров, смесей

5 диастереомеров, смесей отдельных энантиомеров или рацематов, в форме таутомеров, а также в форме свободных оснований или соответствующие кислотно-аддитивные соли с фармакологически приемлемыми кислотами - такие как, например, кислотно-аддитивные соли с галоидоводородными кислотами - например, соляной или бромистоводородной кислотой - или органическими
10 кислотами - такими как, например, щавелевая, фумаровая, дигликолевая или метансульфоновая кислота.

Соединения формулы (I), (I'), (I''), (II') и (II'') в соответствии с изобретением необязательно могут присутствовать в виде смесей диастереомерных изомеров, но также могут быть получены в виде чистых
15 диастереоизомеров. Предпочтительными являются соединения со специфической стереохимией формул (I'), (I''), (II') и (II'').

4 Способы синтеза

Соединения в соответствии с изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов, описанных в
20 последующих примерах, которые также могут быть объединены для этой цели со способами, известными специалистам в данной области техники и известными из литературных источников.

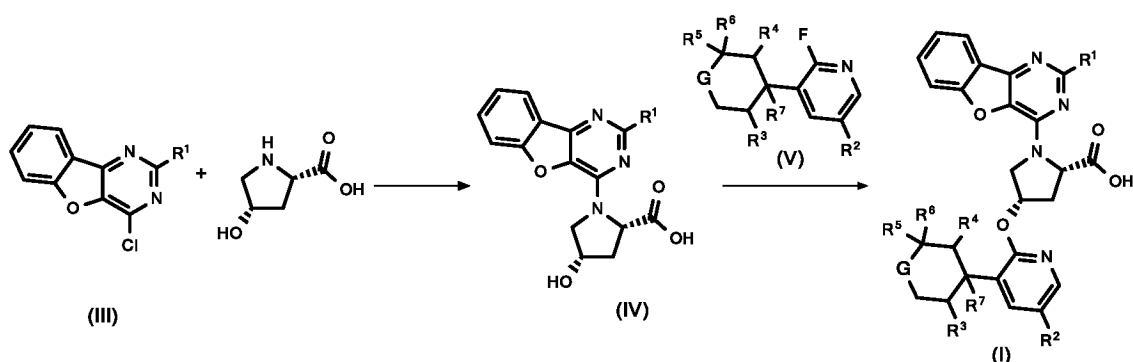
В частности, изобретение предлагает способы получения соединений любой из формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'').

25 Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области. Конкретные процедуры представлены в разделе «Примеры синтеза». Обычно ход реакции можно
30 контролировать с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС), если это желательно, и промежуточные соединения, и продукты можно очищать с помощью хроматографии на силикагеле, ВЭЖХ и/или перекристаллизации. Следующие ниже примеры являются иллюстративными, и, как понятно

специалисту в данной области, конкретные реагенты или условия могут быть модифицированы по мере необходимости для отдельных соединений без ненужных экспериментов. Исходные материалы и промежуточные соединения, используемые в приведенных ниже способах, либо коммерчески доступны, либо можно легко получить из коммерчески доступных материалов специалистами в данной области.

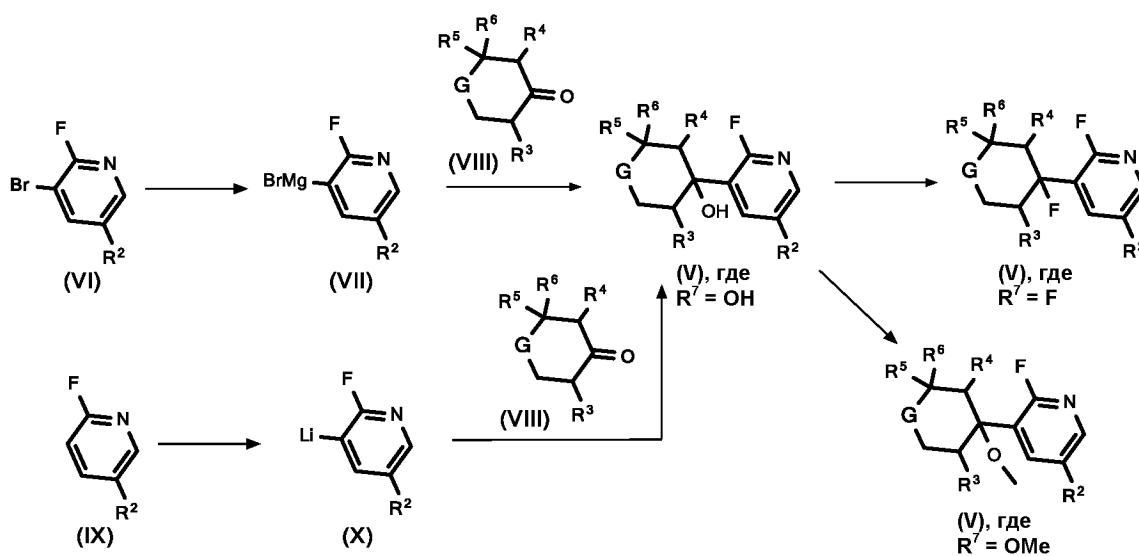
Соединение любой из формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') может быть получено способами, изложенными на схемах 1- 3, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и G определены как в п. 1:

10 Схема 1:



Как показано на схеме 1, реакция хлорпиримидина (III) с (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислотой в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA, K₂CO₃ или NaH в подходящем растворителе, таком как ДМСО или DMF дают производное гидрокси-пролина формулы (IV). Реакция производного гидрокси-пролина (IV) с производным пиридина формулы (V) в присутствии подходящего основания, такого как NaH в подходящем растворителе, таком как DMA, DMF или NMP обеспечивает соединение формулы (I).

Схема 2:



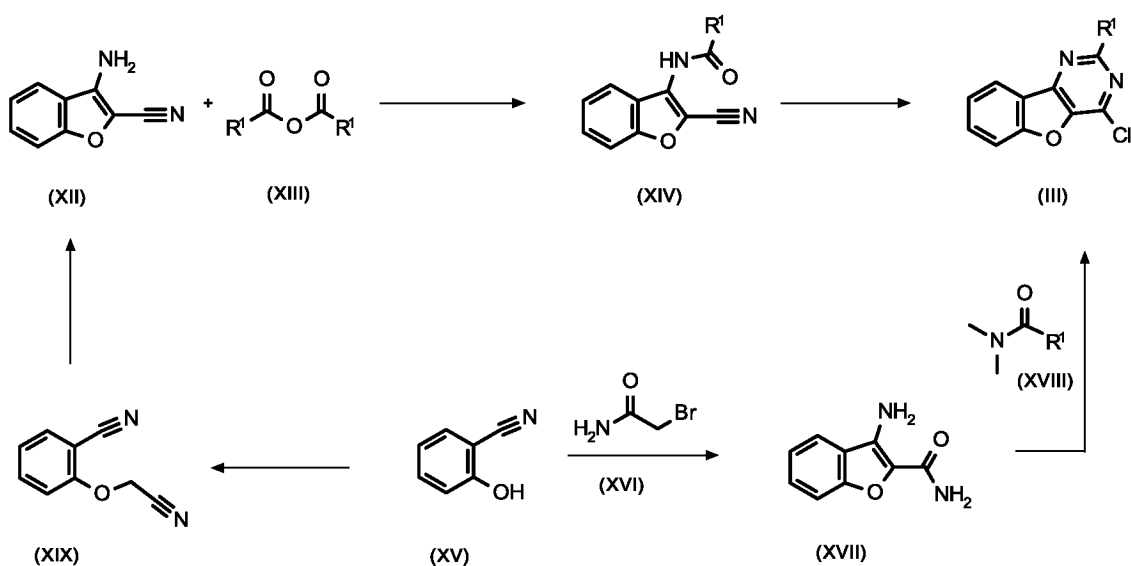
Как показано на схеме 2, реакция производного 3-бром-2-фторпиридина (VI) с комплексом изопропилмагнийхлорида и хлорида лития в подходящем растворителе, таком как ТГФ, обеспечивает магнийорганическое производное (VII). Реакция магнийорганического производного (VII) в присутствии кетонового производного формулы (VIII) в растворителе, таком как ТГФ, дает производное формулы (V), где $R^7 = OH$. Альтернативно, реакция производного 2-фторпиридина (IX) с основанием, таким как диизопропиламид лития, в растворителе, таком как ТГФ, дает литийорганическое производное (X). Реакция литийорганического производного (X) в присутствии кетонового производного формулы (VIII) в растворителе, таком как ТГФ, дает соединение формулы (V), где $R^7 = OH$.

Замещение спиртовой функциональной группы ($R^7 = OH$) соединения формулы (V) в присутствии фторирующих агентов, таких как трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (Deохо-Fluor®) или трифторид диэтиламиносеры (DAST) в растворителе, таком как дихлорметан обеспечивает соединение формулы (V), где $R^7 = F$.

Алкилирование спиртовой функциональной группы ($R^7 = OH$) соединения формулы (V) в присутствии алкилирующего реагента, такого как метилйодид, основанием, таким как NaH, в растворителе, таком как DMF, обеспечивает соответствующее соединение формулы (V), где $R^7 = OMe$.

Соединение формулы (III) может быть получено, как показано на Схеме 3.

Схема 3:



Реакция 3-амино-1-бензофурана-2-карбонитрила (XII) с ангидридом формулы (XIII) (или соответствующей кислотой) в подходящем растворителе, таком как пиридин, дает амид (XIV). При реакции с подходящим реагентом хлорирования, таким как пентахлорид фосфора, в подходящем растворителе, таком как сульфолан, амид (XIV) циклизуется с образованием соединения формулы (III).

В альтернативной синтетической последовательности 2-гидроксибензонитрил (XV) реагирует с 2-бромацетамидом (XVI) в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 или KOH в подходящем растворителе, таком как этанол, с образованием 3-амино-1-бензофуран-2-карбоксамида (XVII). Соединение (XVII) реагирует с диметиламидом формулы (XVIII) в присутствии подходящего реагента хлорирования, такого как оксихлорид фосфора, и образует соединение формулы (III).

В другой альтернативной синтетической последовательности 2-гидроксибензонитрил (XV) реагирует с бромацетонитрилом в присутствии подходящего основания, такого как K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как DMF, с получением 2-(цианометокси)бензонитрила (XIX). Это соединение циклизуется в присутствии подходящего основания, такого как *трет*-бутоксид, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, с образованием 3-амино-1-бензофуран-2-карбонитрила (XII), и может быть превращено в соединение формулы (XIV), а затем в соединение формулы (III), как описано выше.

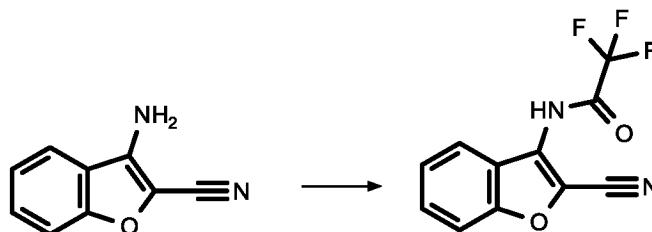
Синтез промежуточных соединений

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1 (общая процедура)

N-(2-Циано-1-бензофуран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид

5



Пром. соед. 1.1

10

ТФАА (5,31 г, 25,3 ммоль) добавляли к смеси 3-амино-1-бензофуран-2-карбонитрила (4,00 г, 25,3 ммоль) в пиридине (40,0 мл) при КТ. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч., затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с 20 мл воды и экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель; PE/EtOAc = от 20/1 до 5/1).

15

ЭРИ-МС: 254,9 [M+H]⁺

В_у (ВЭЖХ): 0,56 мин (метод А)

Нижеследующее промежуточное соединение получали в соответствии с общей процедурой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1), описанной ниже:

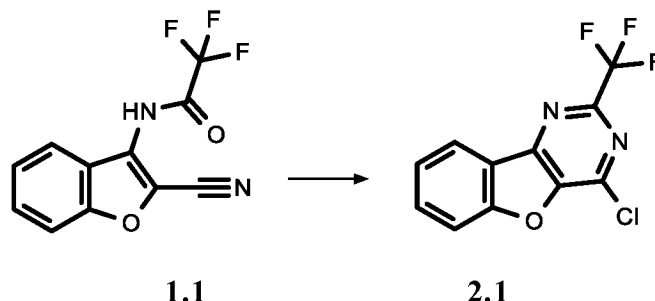
| Пром. соед. | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | В _у (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ): |
|-------------|-------------------|-----------|---------------------------|---|
| 1.2 | | | 237 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0,6 (PE/EtOAc = 2/1) |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.1 (общая процедура)

6-Хлор-4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен

5



10

К раствору N-(2-циано-1-бензофуран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1., 4,00 г, 15,7 ммоль) в сульфолане (10,0 мл) добавляли пентахлорид фосфора (13,1 г, 63,0 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель; PE/EtOAc = от 20/1 до 10/1).

15

ЭРИ-МС: 273 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,71 мин (метод А)

Нижеследующее промежуточное соединение получали в соответствии с общей процедурой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.1), описанной выше:

| Пром. соед. | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ): |
|-------------|------------------------|-----------|------------------------------|--|
| 2.2 | <p>Пром. соед. 1.2</p> | | 255 / 257 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.6 (PE/EtOAc = 5/1) |

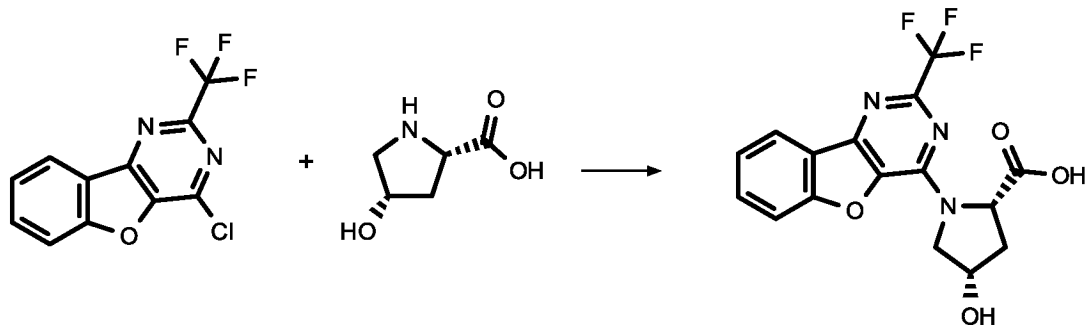
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1 (общая процедура)

(2S,4S)-4-Гидрокси-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-

дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-

5 ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Пром. соед. 2.1

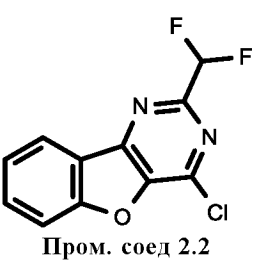
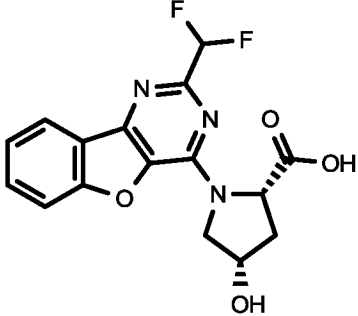
Пром. соед. 3.1

К предварительно нагретой смеси (2S,4S)-4-гидрокси-1-карбоновой кислоты (1,44 г, 11,0 ммоль) в ДМСО (25,0 мл) при 110 °С добавляли DIPEA (3,90 г, 30,0 ммоль) и 6-хлор-4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.1, 2,73 г, 10,0 ммоль). Перемешивание продолжали при 110 °С в течение 10 мин. Нагревание убирали, и реакционную смесь добавляли по каплям в воду и подкисляли посредством 4М HCl. Осадок фильтровали и сушили.

ЭРИ-МС: 368 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,50 мин (метод А)

Нижеследующее промежуточное соединение получали в соответствии с общей процедурой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1), описанной ниже:

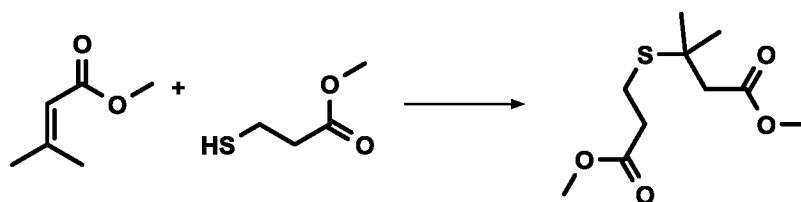
| Пром. соед. | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|---|---|---------------------------|-------------------------|--|
| 3.2 |  Пром. соед 2.2 |  | 350 [M+H] ⁺ | 0.26 (F) | растворитель: ДМСО, 110 °С, 10 мин |

Получение предшественников кетонов

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4

Метил 3-[(3-метокси-3-оксопропил)сульфанил]-3-метилбутаноат



Пром. соед. 4

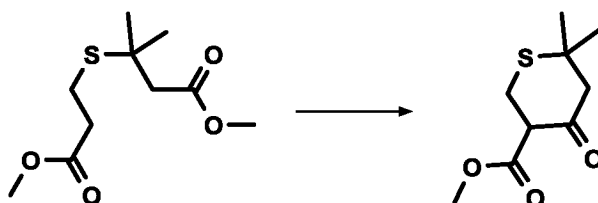
- 10 Охлажденную льдом смесь метилового эфира 3-метил-бут-2-еновой кислоты (14,2 г, 124 ммоль), раствора гидроксида бензилтриметиламмония в MeOH (40 % в MeOH, 1,0 г, 6,2 ммоль) и пиперидина (8,5 г, 99,8 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. После этого по каплям добавляли метил-3-меркаптопропионат (15,0 г, 125 ммоль) при 0 °С.
- 15 Реакционную смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 24 ч. После охлаждения до КТ добавляли диэтиловый эфир (50 мл) и смесь выливали в 10 % водный раствор H₂SO₄ и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желаемого промежуточного соединения, которое использовали как таковое на следующей стадии.
- 20

R_f (ТСХ): 0.5 (PE/EtOAc = 1/0)

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) в част. на млн.: 3.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.79 – 2.71 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 1.37 (s, 6H).

5 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5

Метил-6,6-диметил-4-оксотиап-3-карбоксилат



Пром. соед. 4

Пром. соед. 5

10 К раствору LDA (82,3 г, 768 ммоль) при -78 °С медленно добавляли раствор метил-3-[(3-метокси-3-оксопропил)сульфанил]-3-метилбутаноата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4, 60,0 г, 256 ммоль) в ТГФ (300 мл). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с 10 % водным раствором H₂SO₄, затем экстрагировали посредством петролейного 15 эфира. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт перегоняли при пониженном давлении при 120 °С.

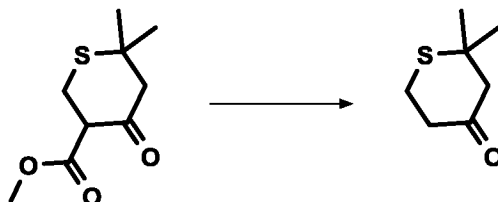
R_f (ТСХ): 0,7 (PE/EtOAc = 5/1)

ЭРИ-МС: 203 [M+H]⁺

20 В_y (ЖХ-МС): 1,014 мин (метод X)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6

2,2-Диметилтиан-4-он



Пром. соед. 5

Пром. соед. 6

25

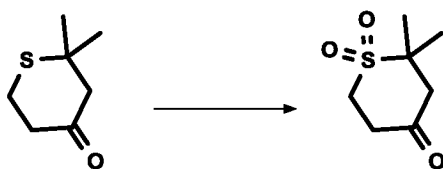
Смесь метил 6,6-диметил-4-оксотиаин-3-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5, 40,0 г, 98,9 ммоль) в 10 % водном растворе H₂SO₄ (900 мл) перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали посредством петролейного эфира, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, от 100:0 до 85:15) с получением соответствующего промежуточного соединения.

ЭРИ-МС: 144 [M]⁺

10 R_f (ТСХ): 0,4 (PE/EtOAc = 5/1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7

2,2-Диметил-1-л-6-тиан-1,1,4-трион



15 Пром. соед. 6

Пром. соед. 7

К смеси 2,2-диметилтиан-4-она (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6, 9.00 g, 62.4 ммоль) в EtOH (90 мл) добавляли mCPBA (16,2 г, 93,9 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч., затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc, от 85:15 до 65:35) с получением соответствующего промежуточного соединения.

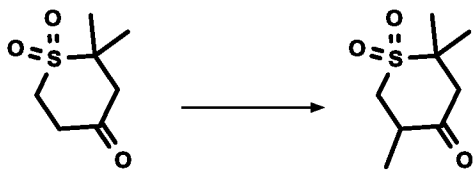
20 R_f (ТСХ): 0.3 (PE/EtOAc = 1/1)

¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) в част. на млн.: 3.33-3.40 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 1.45 (s, 6H).

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8

2,2,5-Триметил-1-л-6-тиан-1,1,4-трион



Пром. соед. 7

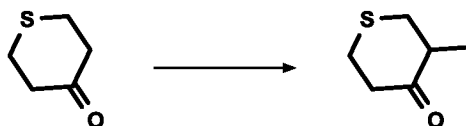
Пром. соед. 8

К раствору LDA (1М в ТГФ/гексан, 14,8 мл, 14,8 ммоль) в 10,0 мл ТГФ, охлажденному при -78 °С, медленно добавляли смесь 2,2-диметил-1-1-6-тиан-1,1,4-триона (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7, 2,0 г, 11,4 ммоль) и НМРА (2,6 мл, 14,8 ммоль) в ТГФ (15 мл), удерживая температуру реакционной смеси ниже -60 °С. После завершения добавления смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 мин., после чего медленно добавляли раствор метилйодида (1,4 мл, 22,7 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при -78 °С в течение 2 ч., затем оставляли достичь КТ и перемешивали при КТ в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали при 0 °С путем добавления водного раствора NH₄Cl (20 мл), затем водного раствора 4М HCl (10 мл). После разделения фаз органический слой промывали рассолом, а органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (СН/EtOAc, от 90:10 до 0:100).

ЭРИ-МС: 191 [M+H]⁺
ГХ-МС: 3,57 мин (метод GC01)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9

20 3-Метилтиан-4-он



Пром. соед. 9

К смеси тиан-4-онана (20.0 г, 172 ммоль) и НМРА (39 мл, 224 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °С добавляли раствор LDA (2М в ТГФ/гептан, 100 мл, 200 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -60 °С в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям метилйодид (16,1 мл, 258 ммоль) и смеси давали достичь КТ при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления полунасыщенного водного раствора NH₄Cl (150 мл), и ее подкисляли до рН приблизительно 5 посредством добавления 4 н. водного раствора HCl. После экстракции посредством EtOAc, Объединенные органические фазы промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc, градиент 6-22 %).

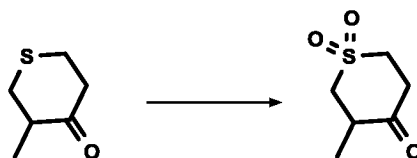
ЭРИ-МС: 130 [M]⁺

R_f (ТСХ): 0,65 (циклогексан/EtOAc = 3/1)

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10

3-Метил-1-1-6-тиан-1,1,4-трион



Пром. соед. 9

Пром. соед. 10

10

К смеси 3-метилтиан-4-она (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9, 1,3 г, 8.64 ммоль) в 11,0 мл ACN добавляли водный раствор 0,00057M Na₂.EDTA (7,5 мл, 0,00428 ммоль). К этой смеси порциями добавляли в течение 20 мин. смесь оксона (15,9 г, 51,9 ммоль) и NaHCO₃ (6,9 г, 82,1 ммоль) в деионизированной воде (7,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней. Добавляли DCM (80 мл) и смесь фильтровали и промывали посредством DCM. Фильтрат сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

15

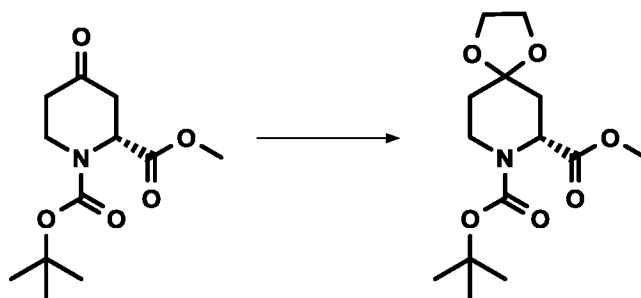
ЭРИ-МС: 161 [M-H]⁻

20

R_f (ТСХ): 0,4 (PE/EtOAc = 1/1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11

8-трет-Бутил-7-метил (7R)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7,8-дикарбоксилат



25

Пром. соед. 11

В круглодонную колбу, снабженную ловушкой Дина-Старка, загружали 1-*трет*-бутил-2-метил-(2R)-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилат (3,00 г, 11,7 ммоль), 30,0 мл толуола, этиленгликоль (2,30 мл, 41,1 ммоль) и *p*-TOSOH*H₂O (220 мг, 1,16 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч.

5 Реакционную смесь охлаждали до КТ и промывали нас. раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали посредством EtOAc и органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

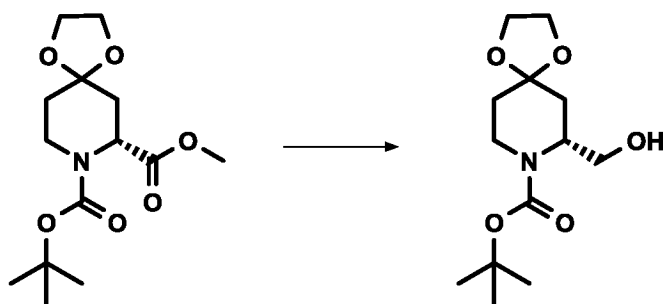
ЭРИ-МС: 302 [M+H]⁺

10 Ву (ВЭЖХ): 0,54 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12

(7R)-8-[(*трет*-Бутокси)карбонил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновая кислота

15



Пром. соед. 11

Пром. соед. 12

LiAlH₄ (1M в ТГФ, 8,30 мл, 8,30 ммоль) помещали в круглодонную колбу в атмосфере аргона. Смесь 8-*трет*-бутил-7-метил (7R)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]-декан-7,8-дикарбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11, 1,00 г, 3,32 ммоль) добавляли в 20,0 мл ТГФ и полученную реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. Осторожно добавляли воду (0,35 мл), после чего 4M водный раствор гидрида натрия (1,05 мл), и снова воду (1,35 мл).
25 Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем фильтровали через целит, промывали посредством ТГФ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель; CH/EtOAc = от 60/40 до 40/60).

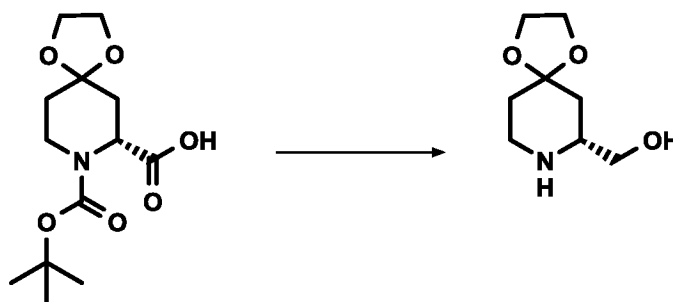
ЭРИ-МС: 274 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,43 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13

(7R)-1,4-Диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновая кислота

5



Пром. соед. 12

Пром. соед. 13

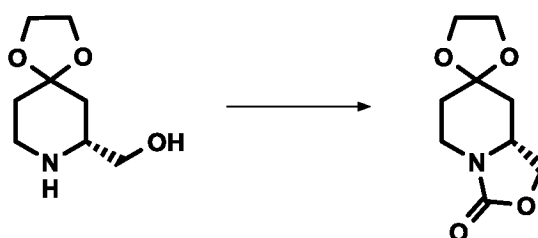
К (7R)-8-[(*tert*-бутоксикарбонил)]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-
карбоновой кислоте (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12, 270 мг, 0,990
10 ммоль) добавляли HCl (4M в диоксане, 5,00 мл, 20.0 ммоль) и смесь
перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали,
ресуспендировали в диэтиловом эфире и повторно концентрировали. Остаток
использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЭРИ-МС: 174 [M+H]⁺
15 Ву (ВЭЖХ): 0,15 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14

(8aR)-Гексагидроспиро[[1,3]оксазоло[3,4-а]пиридин-7,2'-
[1,3]диоксолан]-3-он

20



Пром. соед. 13

Пром. соед. 14

К (7R)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-карбоновой кислоте
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13, 200 мг, 0.95 ммоль) в 3,00 мл ТГФ
25 добавляли DIPEA (332 мкл, 1,91 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (160 мг,

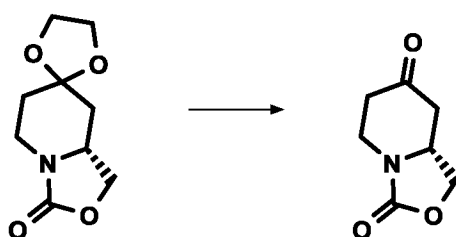
0.99 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с диэтиловым эфиром и промывали разбавленной водной HCl. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали.

5 ЭРИ-МС: 200 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 0,26 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15

(8aR)-Гексагидро-1H-[1,3]оксазоло[3,4-a]пиридин-3,7-дион

10



Пром. соед. 14

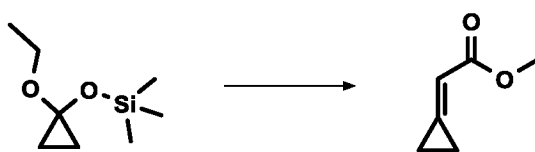
Пром. соед. 15

Концентрированную серную кислоту (750 мл, 14.0 ммоль) добавляли по каплям к смеси (8aR)-гексагидроспиро[[1,3]оксазоло[3,4-a]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-она (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14, 600 мг, 3,01 ммоль) в 7,00 мл ацетона и 7,00 мл воды, и смесь перемешивали при 70 °С в течение ночи. Ацетон удаляли в вакууме, и остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали два раза посредством EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали азеотропной обработке с *n*-гептаном.

15 ЭРИ-МС: 156 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 0,14 мин (метод А)

25 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16

Метил 2-циклопропилиденацетат



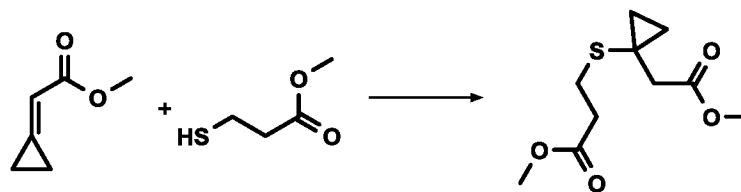
Пром. соед. 16

Это промежуточное соединение получали как описано в WO 2007/107243, с. 78. Смесь [(1-этоксциклопропил)окси]триметилсилана (2,00 г, 11,5 ммоль) в толуоле (4,0 мл) медленно добавляли к смеси метил- (трифенилфосфоранилиден)ацетата (5,00 г, 15,0 ммоль) и бензойной кислоты (0,200 г, 1,49 ммоль) в толуоле (28,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После тщательного выпаривания растворителя смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/DCM, от 100:0 до 0:100).

10 ЭРИ-МС: 112 [M]⁺
R_f (ТСХ): 0,66 (CH/EtOAc = 70/30)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 17

Метил-3-{{1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопропил}сульфанил}пропаноат



15

Пром. соед. 16

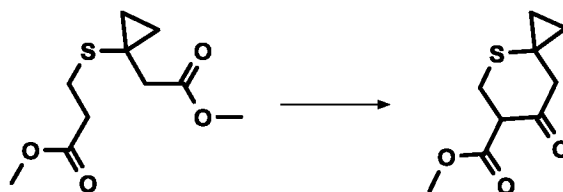
Пром. соед. 17

Метил-3-меркаптопропионат (1,31 г, 10,9 ммоль) добавляли по каплям к смеси метил 2-циклопропилиденацетата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16, 1,55 г, 11,5 ммоль) и триэтиламина (112 мг, 1,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции под контролем ГХ/МС, смесь разбавляли с DCM и циклогексаном и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc, от 93:7 до 40:60).

20 ЭРИ-МС: 233 [M+H]⁺
25 В_y (GC/МС): 3,80 мин (метод GC01)
R_f (ТСХ): 0,53 (CH/EtOAc = 70/30)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 18

Метил 7-оксо-4-тиаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат



Пром. соед. 17

Пром. соед. 18

5

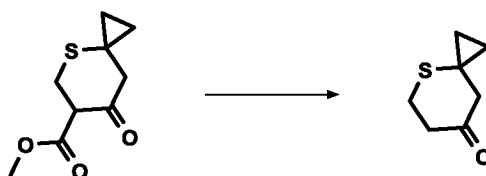
В атмосфере аргона смесь трихлорида алюминия (2,15 г, 15,3 ммоль) и 19,0 мл DCM охлаждали до 0 °С. Медленно в течение 5 мин. добавляли триэтиламин (2,15 мл, 15,3 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -5 °С с помощью бани ацетон/лед, и раствор метил-3-{[1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклопропил]-сульфанил}пропаноата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 17, 1,25 г, 5,11 ммоль) медленно в течение 5 мин. добавляли в 6.00 мл DCM, при поддержании температуры реакции между -5 °С и 0 °С. После полного добавления реагентов, реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч., затем при КТ в течение еще 1,5 ч. После завершения реакции под контролем ГХ/МС, смесь выливали в воду, затем подкисляли водным раствором 1 н. H₂SO₄. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы промывали водой и рассолом, и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, СН/EtOAc, от 93:7 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения.

20

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| ЭРИ-МС: | 201 [M+H] ⁺ |
| V _y (GC/МС): | 3,65 мин (метод GC01) |
| R _f (ТСХ): | 0,59 (СН/EtOAc = 70/30) |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 19

4-Тиаспиро[2.5]октан-7-он



5

Пром. соед. 18

Пром. соед. 19

Смесь метил-7-оксо-4-тиаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 18, 600 мг, 2,85 ммоль) в водном растворе 1М H₂SO₄ (25,0 мл) перемешивали при 110 °С в течение 5,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, нейтрализовали путем добавления водного насыщенного раствора NaHCO₃ и три раза экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего промежуточного соединения.

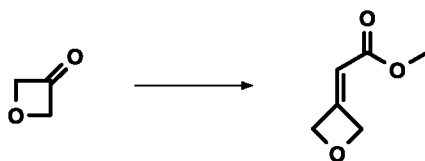
15

ЭРИ-МС: 143 [М-Н]⁺

R_f (ТСХ): 0,50 (CH/EtOAc = 70/30)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 20

Метил 2-(оксетан-3-илиден)ацетат



20

Пром. соед. 20

Раствор оксетан-3-она (10,2 г, 142 ммоль) в 20,0 мл DCM при 0 °С добавляли по каплям к предварительно охлажденному раствору метил (трифенилфосфоранилиден)ацетата (49,7 г, 149 ммоль) в 180 мл DCM. После перемешивания при КТ в течение 90 мин, смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли диэтиловый эфир (400 мл) и смесь обрабатывали ультразвуком при температуре кипения с обратным холодильником в течение нескольких минут. Впоследствии, смесь перемешивали

25

при 0 °С в течение 15 мин, охлаждали до – 15 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем, суспензию фильтровали, и твердое вещество тщательно промывали ледяным диэтиловым эфиром. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (СН/ЕtОAc, 75:25).

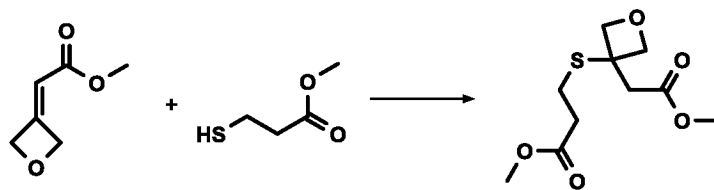
5

ЭРИ-МС: 129 [M+H]⁺
Ву (ВЭЖХ): 0,26 мин (метод А)
R_f (ТСХ): 0,42 (СН/ЕtОAc = 70/30)

10

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 21

Метил 3-{{3-(2-метокси-2-оксоэтил)оксетан-3-ил}сульфанил}пропаноат



Пром. соед. 20

Пром. соед. 21

15

Метил 3-меркаптопропионат (3,74 г, 29,6 ммоль) добавляли по каплям к смеси метил 2-(оксетан-3-илиден)ацетата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 20, 4,19 г, 31.1 ммоль) и триэтиламина (302 мг, 2,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции под контролем ГХ/МС, смесь разбавляли с DСM и циклогексаном, и непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (СН/ЕtОAc, от 93:7 до 40:60).

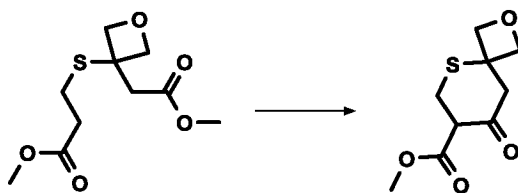
20

ЭРИ-МС: 249 [M+H]⁺
Ву (GC/MS): 4,21 мин (метод GC01)
R_f (ТСХ): 0,15 (СН/ЕtОAc = 70/30)

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 22

Метил 8-оксо-2-окса-5-тиаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат



Пром. соед. 21

Пром. соед. 22

5

10

15

20

В атмосфере аргона смесь трихлорида алюминия (17,7 г, 132 ммоль) и 173 мл дегазированного DCM охлаждали до 0 °С. Медленно в течение 20 мин. добавляли триэтиламин (18,6 мл, 132 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -5 °С с помощью бани ацетон/лед, и медленно в течение 20 мин. добавляли раствор метил 3-{{[3-(2-метокси-2-оксоэтил)оксетан-3-ил]сульфанил}-пропаноата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 21, 11,5 г, 44,1 ммоль) в 58,0 мл DCM, при поддержании температуры реакции между -5 °С и 0 °С. После полного добавления реагентов, реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч., затем при КТ в течение еще 2 ч. После завершения реакции под контролем ГХ/МС, смесь выливали в воду, затем подкисляли водным раствором 1 н. H₂SO₄ и перемешивали в течение 30 мин. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы промывали водой и рассолом и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc, от 93:7 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения.

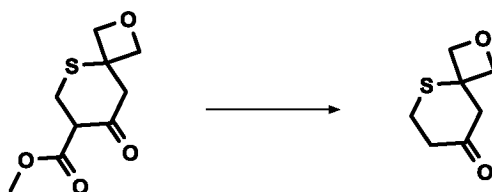
ЭРИ-МС: 217 [M+H]⁺

V_y (GC/МС): 3,33 мин (метод GC01)

R_f (ТСХ): 0,66 (CH/EtOAc = 50/50)

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 23



Пром. соед. 22

Пром. соед. 23

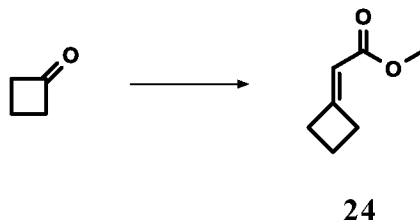
К раствору метил 8-оксо-2-окса-5-тиаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 22, 1,00 г, 4,39 ммоль) в 10,0 мл ДМСО добавляли хлорид натрия (282 мг, 4,83 ммоль) и деионизированную воду (0,28 мл, 13,2 ммоль), и полученную смесь сразу нагрели при 130 °С в течение 4 ч. После охлаждения до КТ, добавляли диэтиловый эфир (100 мл) и 5 % водный раствор LiCl (100 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. После разделения фаз водный слой экстрагировали посредством диэтилового эфира, и объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc, от 90:10:12 до 0:100).

ЭРИ-МС: 157 [M-H]⁻

R_f (ТСХ): 0,47 (CH/EtOAc = 50/50)

15 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 24

Метил 2-циклобутилиденацетат



20 Это промежуточное соединение получали как описано в EP2192109, стр. 52. Смесь, содержащую метиловый эфир фосфоноксусной кислоты (7,3 г, 40,0 ммоль) и гидрид натрия (1,7 г, 38,0 ммоль) в ТГФ (120 мл) перемешивали при 0 °С в течение 1 ч., затем добавляли по каплям раствор циклобутанона (2,1 г, 28,6 ммоль) в ТГФ (20 мл). После полного добавления смесь перемешивали при 25 КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления водного насыщенного раствора NH₄Cl (100 мл), и смесь экстрагировали посредством гексана. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, осторожно концентрировали при пониженном давлении (водяная баня 200 мбар при 45 °С), и очищали колоночной 30 хроматографией на силикагеле (CH/DCM, от 75:25 до 0:100).

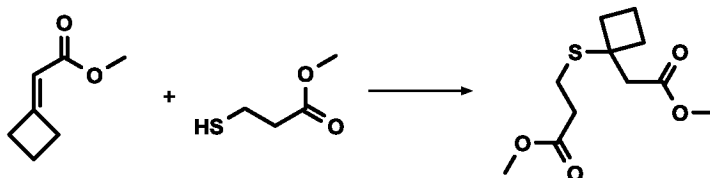
ЭРИ-МС: 127 [M+H]⁺

R_f (ТСХ): 0,20 (СН/ДСМ = 50/50)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 25

Метил 3-{{1-(2-метокси-2-оксоэтил)циклобутил}сульфанил}пропаноат

5



Пром. соед. 24

Пром. соед. 25

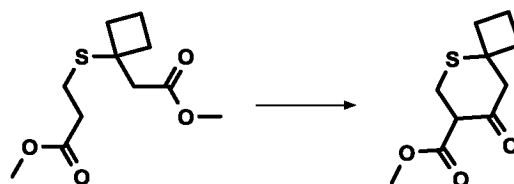
К смеси, содержащей метил 2-циклобутилиденацетат (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 24, 3,23 г, 24,3 ммоль), пиперидин (0,32 мл, 3,23 ммоль), метанол (0,322 мл, 7,98 ммоль) и бензил-триметиламмония гидроксид (40 % в МеОН, 0,32 мл, 0,70 ммоль) при 0 °С добавляли метил 3-меркаптопропионат (2,85 мл, 24,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. После завершения реакции под контролем ГХ/МС, смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (СН/ЕtОАс, от 93:7 до 40:60).

15 ЭРИ-МС: 247 [M+H]⁺
Vu (GC/МС): 4,12 мин (метод GC01)
R_f (ТСХ): 0,49 (СН/ЕtОАс = 70/30)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 26

Метил 8-оксо-5-тиаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат

20



Пром. соед. 25

Пром. соед. 26

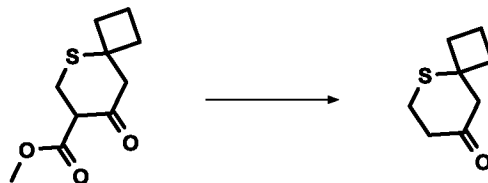
25 В атмосфере аргона смесь трихлорида алюминия (7,50 г, 53,5 ммоль) и 70,0 мл ДСМ охлаждали до 0 °С. Медленно в течение 10 мин. добавляли триэтиламин (7,51 мл, 53,5 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -5 °С посредством бани ацетон/лед, и медленно в течение 10 мин. добавляли раствор метил-3-{{1-(2-

метокси-2-оксоэтил)циклобутил]сульфанил}пропаноата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 25, 4,6 г, 17,8 ммоль) в DCM (22,0 мл), при поддержании температуры реакции между -5 °С и 0 °С. После полного добавления реагентов реакцию смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч., затем при КТ в течение 1 ч. Смесь выливали в воду и подкисляли водным раствором 1 н. H₂SO₄. Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы промывали водой и рассолом и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc, от 95:5 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

ЭРИ-МС: 215 [M+H]⁺
Vy (GC/МС): 3,15 мин (метод GC01)
R_f (ТСХ): 0,65 (CH/EtOAc = 70/30)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 27

5-Тиаспиро[3.5]нонан-8-он



Пром. соед. 26

Пром. соед. 27

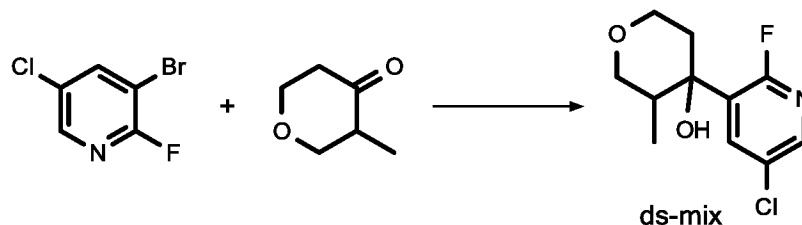
Раствор метил 8-оксо-5-тиаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 26, 3,0 г, 13,4 ммоль) в водном растворе 1 н. H₂SO₄ (121 мл, 121 ммоль) перемешивали при 110 °С в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали водным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

ЭРИ-МС: 155 [M]⁺
R_f (ТСХ): 0,56 (CH/EtOAc = 70/30)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28.01 (общая процедура)

4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-3-метиолксан-4-ол



28.01

5

10

15

20

25

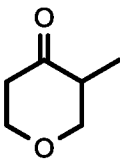
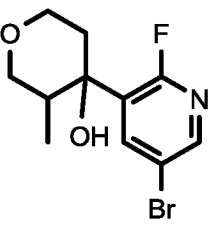
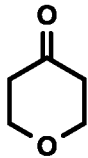
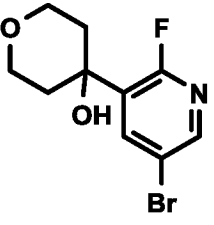
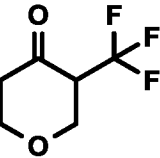
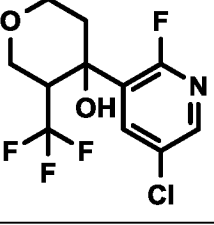
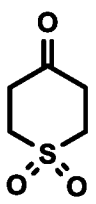
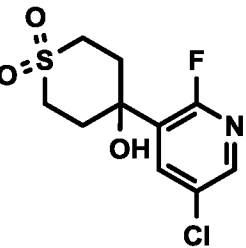
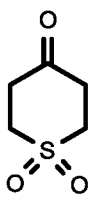
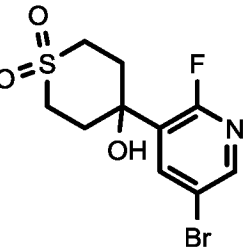
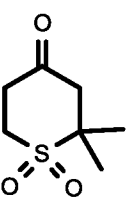
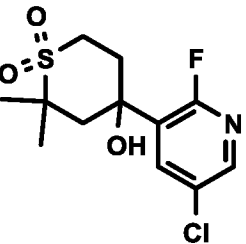
1) Образование промежуточного соединения Гриньяра: в атмосфере аргона дегазированный раствор 3-бром-5-хлор-2-фторпиридина (950 мг, 4,29 ммоль) в 9.00 мл ТГФ охлаждали до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. По каплям добавляли комплекс

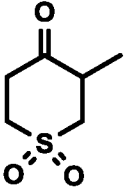
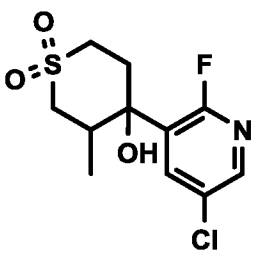
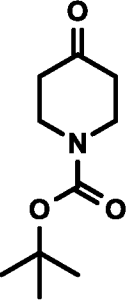
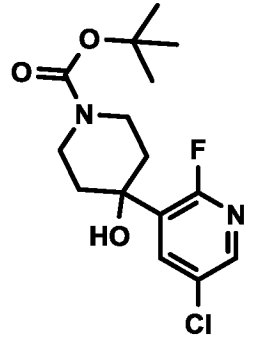
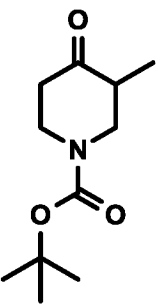
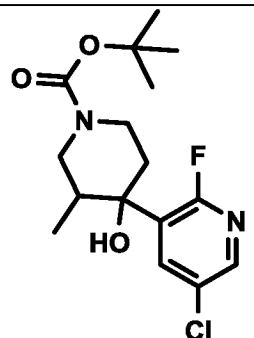
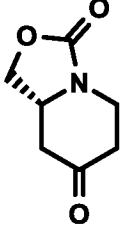
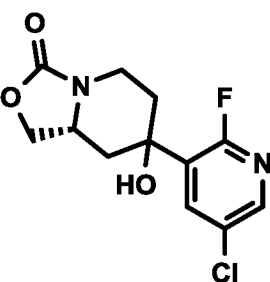
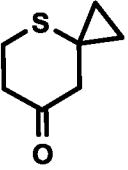
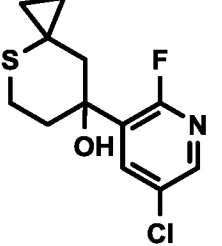
2) Добавление кетона: затем добавляли по каплям раствор 3-метилтетрагидропиранона (0,68 мл, 6,00 ммоль) в 3,0 мл ТГФ и после завершения добавления, перемешивание при $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь осторожно обрабатывали посредством 7.0 мл 1.0 М водного раствора соляной кислоты при $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем охлаждение убрали, и смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. После разделения фаз ТГФ удаляли при пониженном давлении. Водную фазу два раза экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Sunfire, ACN/H₂O/TFA), чтобы получить смесь цис/транс-диастереоизомеров.

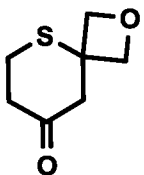
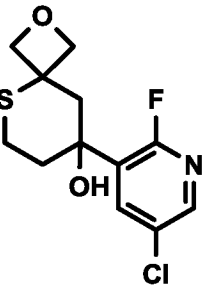
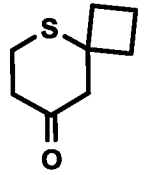
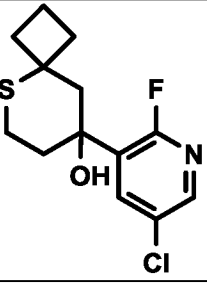
ЭРИ-МС: 246 /248 [M+H]⁺

V_y (ВЭЖХ): 0,42 / 0,46 мин (метод А)

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28.01), описанной выше, исходя из соответствующих арилгалогенидов (3-бром-5-хлор-2-фторпиридин или 3,5-дибром-2-фторпиридин):

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции * |
|-------------|-------------|--|---|-------------------------------|---|---|
| 28.02 | ds-mix |  |  | 290/292 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,43/0,48 мин метод А | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -15 °С 2) 30 мин, -15 °С |
| 28.03 | |  |  | 276/278 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,39 мин метод А | Растворитель: ТГФ 1) 30 мин, -78 °С 2) 30 мин, -78 °С |
| 28.04 | ds-mix |  |  | - | R _f (ТСХ): 0,4 (PE/EtOAc = 3/1) | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -15 °С 2) 24 ч., от -30 °С до КТ |
| 28.05 | |  |  | 280/282 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0.75 мин метод С | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -15 °С 2) 15 мин, -15 °С |
| 28.06 | |  |  | 324/326 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,36 мин метод А | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -15 °С 2) 30 мин, -15 °С |
| 28.07 | рац |  Пром. соед. 7 |  | 308 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,82 мин метод С | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -50 °С 2) 10 мин, -50 °С |

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции * |
|-------------|-------------|---|---|-----------------------------------|---|--|
| 28.08 | ds-mix |  Пром. соед. 10 |  | 293/295 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,80 мин метод С | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -50 °С 2) от -50 °С до КТ |
| 28.09 | |  |  | 274/276 [M+H-tBu] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 1,01 мин метод С | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -50 °С 2) от -50 °С до КТ |
| 28.10 | ds-mix |  |  | 289/291 [M+H-tBu] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,64/0,68 мин (А) | Растворитель: ТГФ 1) 55 мин, -78 °С 2) 0,1 экв. комплекса LaCl ₃ *LiCl, от -65 °С до КТ |
| 28.11 | ds-рац |  Пром. соед. 15 |  | 287/289 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,33/0,37 мин. метод А | Растворитель: ТГФ 1) 15 мин, -10 °С 2) 30 мин, -10 °С |
| 28.12 | рац |  Пром. соед. 19 |  | 274/276 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,61 мин метод А | Растворитель: ТГФ 1) от -78 °С до -15 °С, 10 мин 2) от -15 °С до КТ |

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции * |
|-------------|-------------|---|---|-------------------------------|------------------------------------|--|
| 28.13 | рац |  Пром. соед. 23 |  | 290/292 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,48 мин метод А | Растворитель: ТГФ 1) 10 мин, -78 °С 2) 15 мин, -78 °С и 15 мин, -15 °С |
| 28.14 | рац |  Пром. соед. 27 |  | 288/290 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,64 мин (А) | Растворитель: ТГФ 1) 1 ч, -78 °С и 10 мин, КТ 2) 30 мин, от -78 °С до КТ |

* 1) Образование промежуточного соединения Гриньяра; 2) добавление кетона

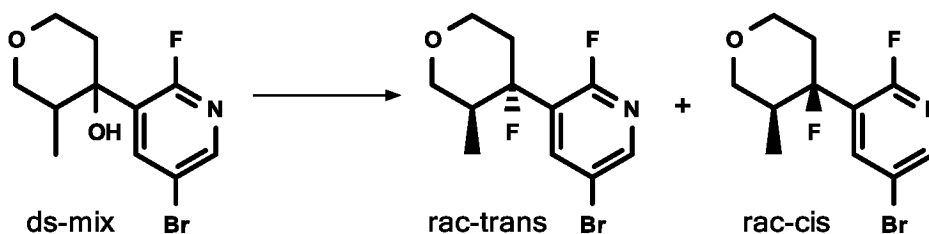
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29

5 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.01 и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.02 (общая процедура)

рацемический транс-5-Бром-2-фтор-3-[4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридин

и

10 рацемический цис-5-Бром-2-фтор-3-[4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридин



Пром. соед. 28.0

Пром. соед. 29.01

Пром. соед. 29.02

15

К раствору 4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)-3-метиолксан-4-ола (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28.02, 455 мг, 1,57 ммоль) в DCM (8.00

мл) при 0 °С добавляли по каплям трифторид бис(2-метоксиэтил) аminosеры (DeохоFluor) (50 % в толуоле, 867 мкл, 2,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч., и затем выливали в водный раствор NaHCO₃. После разделения фаз, водную фазу экстрагировали посредством DCM, и объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xbridge, ACN/H₂O/TFA), чтобы получить оба диастереоизомера Пром. соед. **29.01** и Пром. соед. **29.02**.

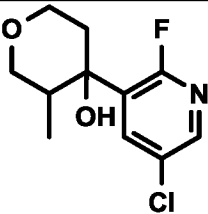
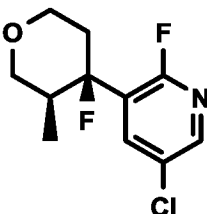
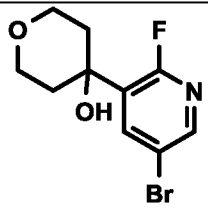
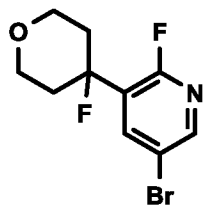
Пром. соед. 29.01

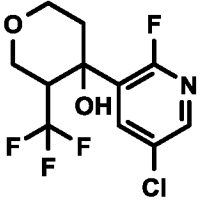
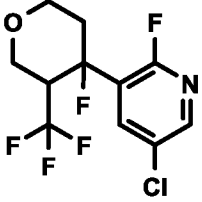
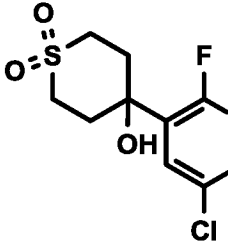
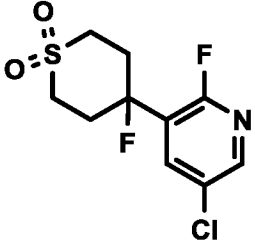
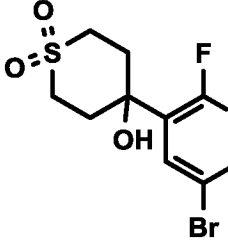
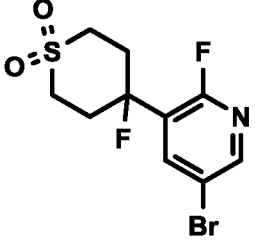
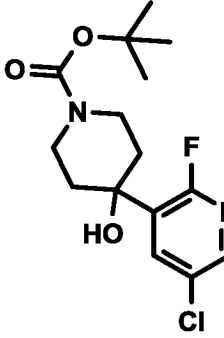
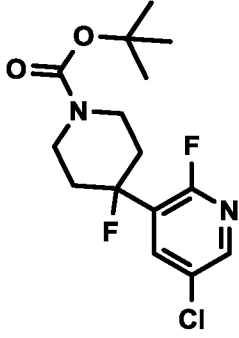
10 ЭРИ-МС: 292/294 [M+H]⁺
 Ву (ВЭЖХ): 0,57 мин (метод А)

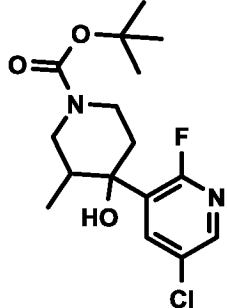
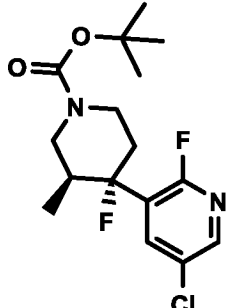
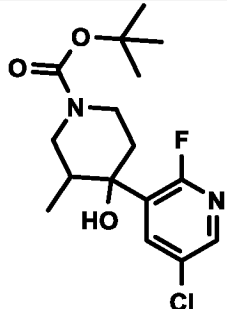
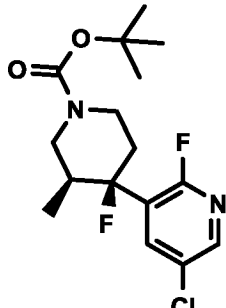
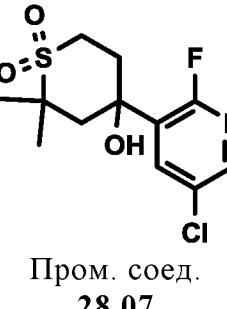
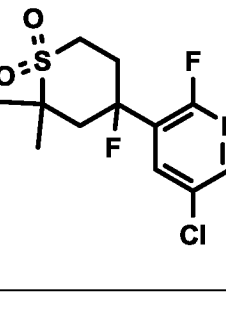
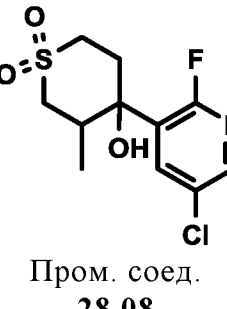
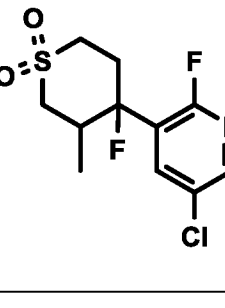
Пром. соед. 29.02

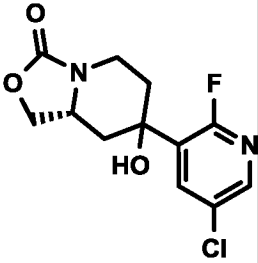
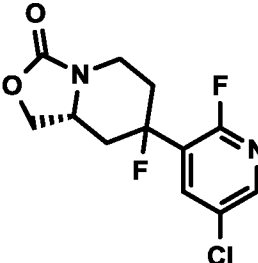
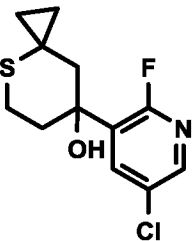
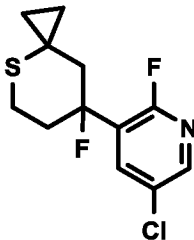
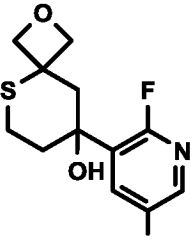
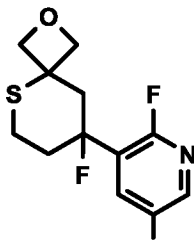
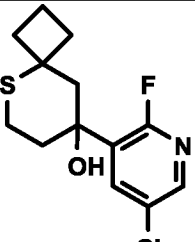
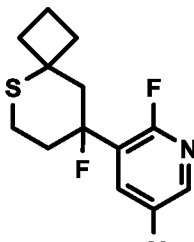
ЭРИ-МС: 292/294 [M+H]⁺
 Ву (ВЭЖХ): 0,62 мин (метод А)

15 Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **29.02**), описанной ниже:

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции |
|-------------|-------------|---|---|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| 29.03 | рац-цис |  Пром. соед. 28.01 |  | 248/ 250 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,90 мин метод Z | Реагент: DeохоFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |
| 29.04 | |  Пром. соед. 28.03 |  | 278/ 280 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,55 мин метод А | Реагент: DeохоFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |

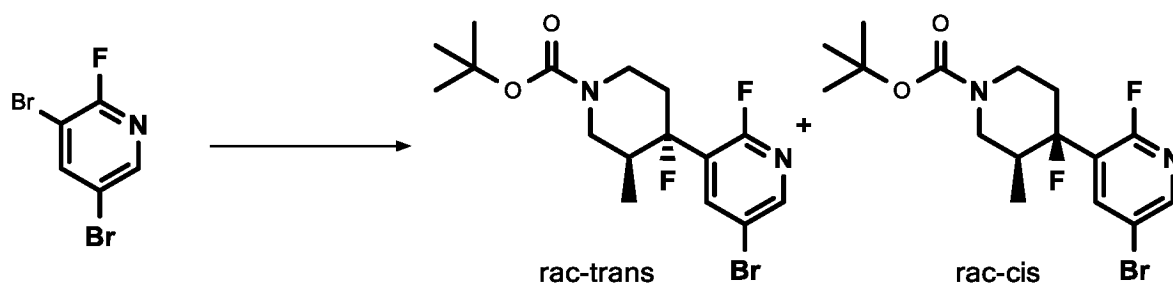
| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции |
|-------------|-------------|--|---|-----------------------------------|--|---|
| 29.05 | ds-mix |  <p>Пром. соед. 28.04</p> |  | 302/ 304 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.7 (PE/EtOA с = 3/1) | Реагент: DAST Растворитель: DCM 12 ч, КТ |
| 29.06 | |  <p>Пром. соед. 28.05</p> |  | 282/ 284 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,43 мин метод А | Реагент: DeoxoFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |
| 29.07 | |  <p>Пром. соед. 28.06</p> |  | 326/32 8 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,44 мин метод А | Реагент: DeoxoFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |
| 29.08 | |  <p>Пром. соед. 28.09</p> |  | 277 [M+H- tBu] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 1,18 мин метод С | Реагент: DeoxoFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции |
|-------------|-------------|--|--|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| 29.09 | рац-транс |  Пром. соед. 28.10 |  Пром. соед. 28.10 | 291/29 3 [M+H-tBu] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,75 мин метод А | Реагент: DAST Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |
| 29.10 | рац-цис |  Пром. соед. 28.10 |  Пром. соед. 28.10 | 291/29 3 [M+H-tBu] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,80 мин метод А | Реагент: DAST Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |
| 29.11 | рац |  Пром. соед. 28.07 |  Пром. соед. 28.07 | 310/31 2 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,93 мин метод С | Реагент: DeoxyFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |
| 29.12 | ds-mix |  Пром. соед. 28.08 |  Пром. соед. 28.08 | 296/29 8 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,80 мин метод С | Реагент: DeoxyFluor Растворитель: DCM 1 ч, 0 °С |

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ) | Условия реакции |
|-------------|-------------|--|---|-----------------------------------|---|--|
| 29.13 | ds-mix |  <p>Пром. соед. 28.11</p> |  | 289/29 1 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,44/0.47 мин метод А | Реагент: DeoxyFluor Растворитель: DCM 3 ч., КТ |
| 29.14 | рац |  <p>Пром. соед. 28.12</p> |  | 276/27 8 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,74 мин метод А | Реагент: DAST Растворитель: DCM 40 мин, 0 °С |
| 29.15 | рац |  <p>Пром. соед. 28.13</p> |  | 292/29 4 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,58 мин метод А | Реагент: DAST Растворитель: DCM 1,5 ч, 0 °С |
| 29.16 | рац |  <p>Пром. соед. 28.14</p> |  | 290/29 2 [M+H] ⁺ | Ву (ВЭЖХ): 0,78 мин метод А | Реагент: DAST Растворитель: DCM 2 ч., 0 °С |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.18

Рацемический транс-*трет*-бутил-4-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



5 **Пром. соед. 29.17** **Пром. соед. 29.18**

Эти два промежуточных соединения были получены, исходя из 3,5-дибром-2-фторпиридина и N-Вос-3-метил-4-пиперидион в две стадии синтеза с последующим разделением ВЭЖХ до получения Пром. соед. 29.09 / 29.10.

10 Пром. соед. 29.17

ЭРИ-МС: 335/337 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,75 мин (метод А)

Пром. соед. 29.18

ЭРИ-МС: 335/337 [M+H]⁺

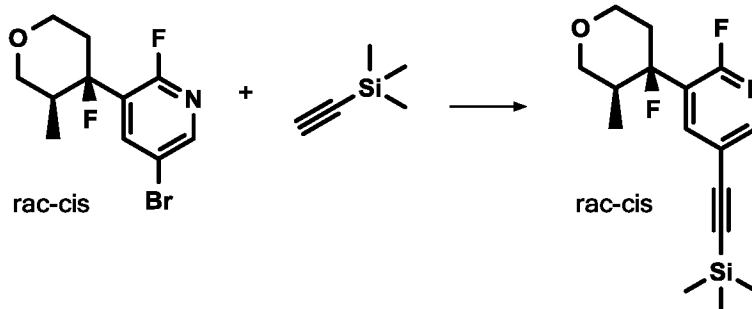
15 Ву (ВЭЖХ): 0,62 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 30

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 30.1 (общая процедура)

2-Фтор-3-[4-фтор-3-метилпиперидин-4-ил]-5-[2-(триметилсилил)этинил]-

20 пиридин



29.02

30.1

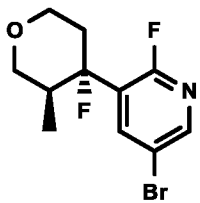
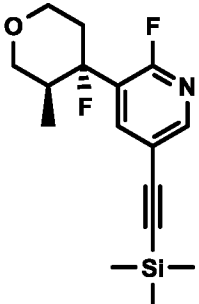
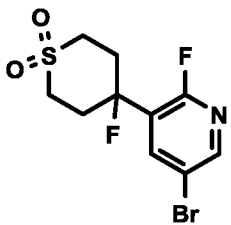
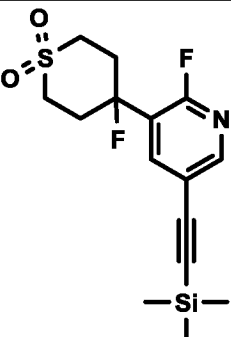
К раствору 5-бром-2-фтор-3-[4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.02, 175 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) в атмосфере аргона добавляли DIPEA (813 мкл, 4,49 ммоль), этинилтриметилсилан (356 мкл, 2,40 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (42,0 мг, 0,06 ммоль) и йодид меди(I) (34,2 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь подкисляли посредством TFA, разбавляли с ACN/H₂O, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (Xbridge, ACN/H₂O/TFA).

ЭРИ-МС: 310 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,81 мин (метод А)

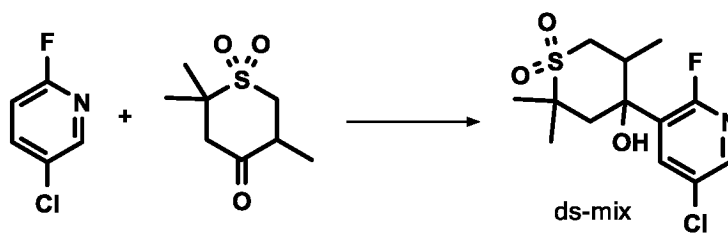
10

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 30.1) описанной ниже:

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|---------------|---|---|---------------------------|-------------------------|----------------------|
| 30.2 | рац-тран с |  Пром. соед. 29.01 |  | 310 [M+H] ⁺ | 0.78 (А) | ТГФ, 4 ч, 80 °С |
| 30.3 | |  Пром. соед. 29.07 |  | 344 [M+H] ⁺ | 0.67 (А) | ТГФ, 2,5 ч, 80 °С |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31

4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-гидрокси-2,2,5-триметил-1-1-6-тиан-1,1-дион



5

Пром. соед. 8

Пром. соед. 31

К раствору 5-хлор-2-фторпиридина (210 мг, 1,60 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота предварительно охлажденный при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли раствор LDA (2М в ТГФ/гептан, 878 мкл, 1,76 ммоль) и смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин. После этого добавляли раствор 2,2,5-триметил-1-1-6-тиан-1,1,4-триона (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8, 305 мг, 0,83 ммоль) в 10,0 мл ТГФ и смесь перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 45 мин. Реакционной смеси давали достичь КТ, затем ее перемешивали в течение еще 45 мин. Реакционную смесь гасили посредством водного раствора 1М HCl (20 мл), затем последовательно добавляли насыщенный раствор NaCl (40 мл) и EtOAc (50 мл). После разделения фаз водную фазу экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc = от 90/10 до 0/100) с получением смеси цис/транс диастереоизомеров.

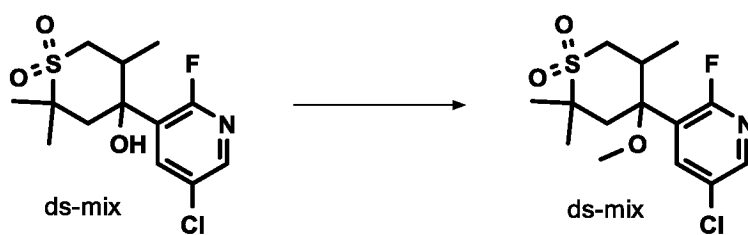
20

ЭРИ-МС: 322/324 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ву (ВЭЖХ): 0,77 мин (метод В)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 32

4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-метокси-2,2,5-триметил-1-*l*-6-тиан-1,1-дион



5

Пром. соед. 31

Пром. соед. 32

К 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-гидрокси-2,2,5-триметил-1-*l*-6-тиан-1,1-диону (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31, 107 мг, 0,33 ммоль) в 2,5 мл DMF в атмосфере аргона добавляли NaN (50,8 мг, 1,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин., затем добавляли йодметан (51,8 мкл, 0,830 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли еще порцию йодметана (51,8 мкл, 0,830 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение еще 1 ч. Смесь разбавляли с 10 мл полунасыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали посредством EtOAc. Объединенные органические фазы промывали рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc = от 90/10 до 0/100) с получением смеси *цис*-/*транс*-диастереоизомеров.

15

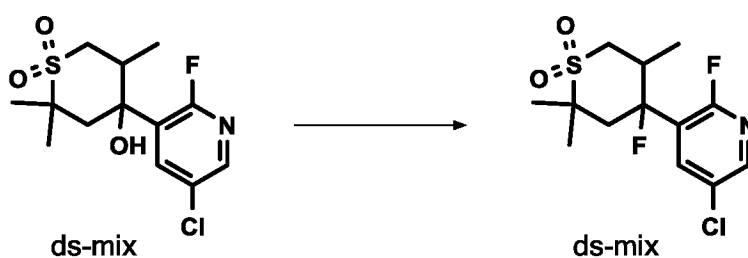
ЭРИ-МС: 336 / 338 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,84 мин (метод С)

20

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 33

4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-2,2,5-триметил-1-*l*-6-тиан-1,1-дион



25

Пром. соед. 31

Пром. соед. 33

Смесь 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-гидрокси-2,2,5-триметил-1-*l*-6-тиан-1,1-диона (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 31, 1,25 г, 3,88 ммоль) в 20,0 мл дихлорметана обрабатывали посредством тригидрофторида триэтиламина (633 мкл, 3,88 ммоль) и последовательно охлаждали до -78 °С. Добавляли по каплям раствор DAST (2,05 мл, 15,5 ммоль) в 10,0 мл DCM. После полного добавления реакционной смеси давали достичь КТ в течение 1 ч. при интенсивном перемешивании. Добавляли еще порцию DAST (2,05 мл, 15,5 ммоль), затем смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч. при КТ. Реакционную смесь нейтрализовали при 0 °С путем медленного добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (150 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин., добавляли DCM и фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc = от 95/5 до 50/50) с получением смеси цис-/транс-диастереоизомеров.

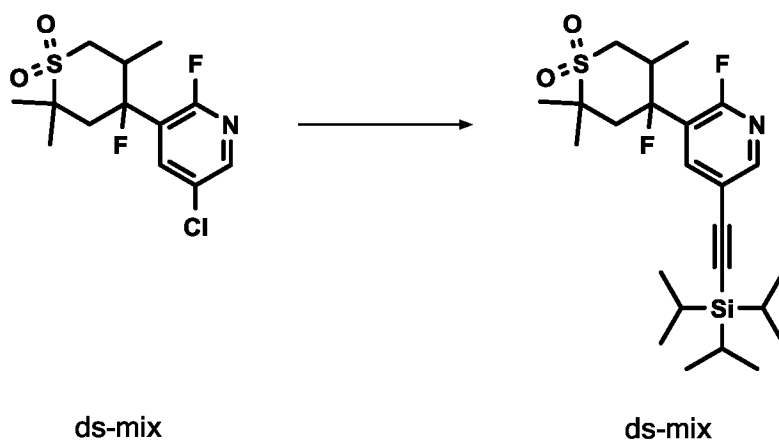
ЭРИ-МС: 324 / 326 [M+H]⁺

Вы (ВЭЖХ): 0,87 мин (метод В)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 34

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 34.1 (общая процедура)

4-Фтор-4-(2-фтор-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силлил]этинил}пиридин-3-ил)-2,2,5-триметил-1-*l*-6-тиан-1,1-дион



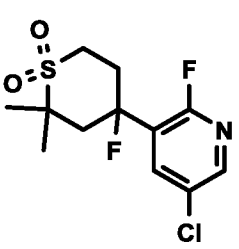
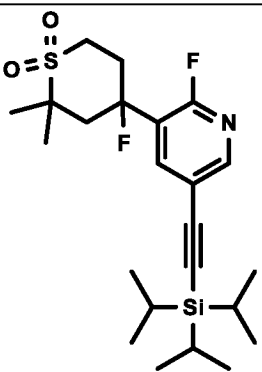
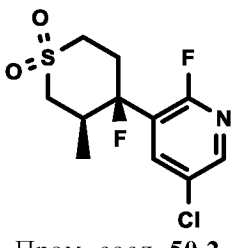
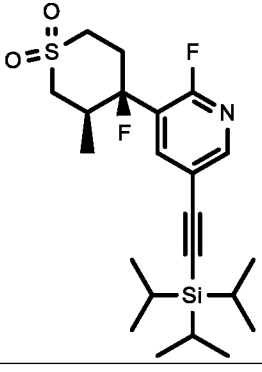
25

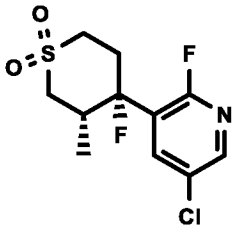
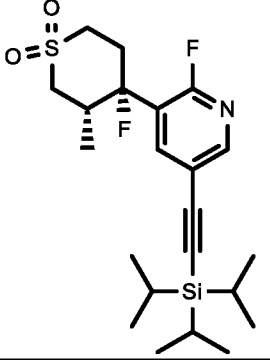
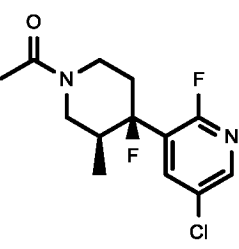
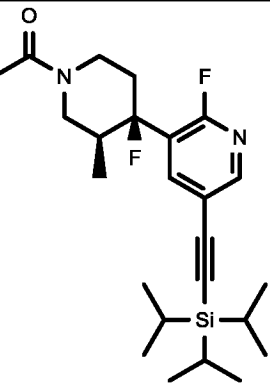
Пром. соед. 33

Пром. соед. 34.1

К 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-2,2,5-триметил-116-тиан-1,1-диону (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 33, 150 мг, 0.44 ммоль) в АСN (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (172 мг, 0,53 ммоль), этинилтрис(пропан-2-ил)силан (296 мкл, 1,32 ммоль), Brettphos (20,9 мг, 0,04 ммоль) и бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) (5,71 мг, 0,02 ммоль).
 5 Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2,5 ч., затем её охлаждали при КТ, разбавляли с 10,0 мл АСN, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (СН/ЕtОАс = от 95/5 до 0/100) с получением смеси цис-/транс-диастереоизомеров.
 10 ЭРИ-МС: 470 [M+H]⁺
 Ву (ВЭЖХ): 1,27 мин (метод В)

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 34.1) описанной ниже:

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|-------------|--|---|------------------------|-------------------------|--|
| 34.2 | рац |  Пром. соед. 29.11 |  | 456 [M+H] ⁺ | 1.25 (В) | Растворитель: АСN, 2 ч. 90 °С |
| 34.3 | энт |  Пром. соед. 50.2 |  | 442 [M+H] ⁺ | 0.95 (А) | Растворитель: АСN, 1 ч. 20 мин., 90 °С |

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Бу (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|-------------|---|--|---------------------------|-------------------------|---|
| 34.4 | ЭНТ |  Пром. соед. 50.1 |  | 442 [M+H] ⁺ | 0.95 (A) | Растворитель: ACN, 1 ч 20 мин 90 °С |
| 34.5 | ЭНТ |  |  | 435 [M+H] ⁺ | 0.98 (A) | Растворитель: ACN, 1 ч, 90 °С |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35

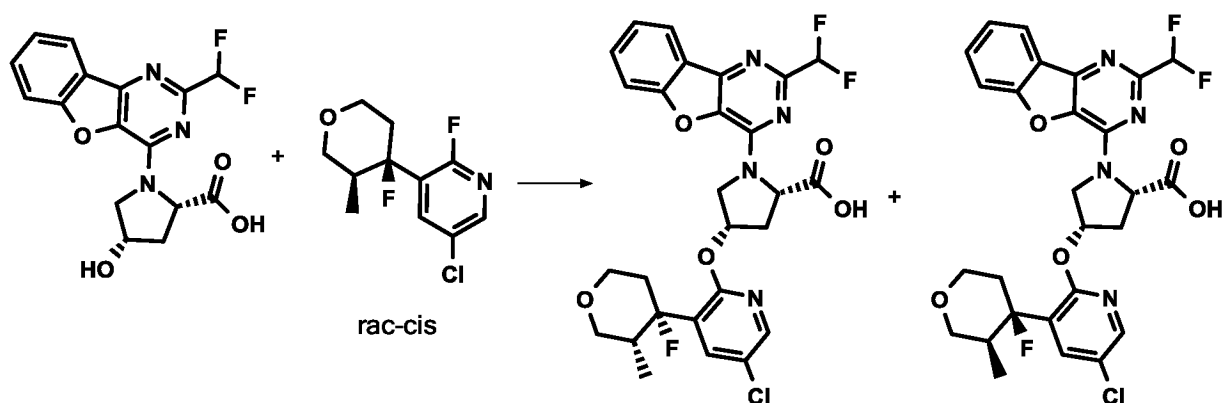
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35.01 и

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35.02 (общая процедура)

5 **(2S,4S)-4-({5-хлор-3-[(3R,4S)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота**

и

10 **(2S,4S)-4-({5-хлор-3-[(3S,4R)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота**



Пром. соед. 3.2 Пром. соед. 29.03 Пром. соед. 35.01 Пром. соед. 35.02

К смеси (2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0.2,7]-
тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой
5 кислоты (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.2, 404 мг, 1,10 ммоль) в 6,0 мл
NMP добавляли NaH (132 мг, 3,30 ммоль) и 5-хлор-2-фтор-3-[4-фтор-3-
метиолксан-4-ил]пиридин (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.03, 272 мг,
1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч., затем
10 разбавляли с АСN/вода, подкисляли посредством TFA, фильтровали и очищали с
помощью препаративной ВЭЖХ (АСN/Н₂О/TFA) с получением двух
диастереомеров Пром. соед. 35.01 и Пром. соед. 35.02. Абсолютную стереохимию
ретроспективно оценивали методом рентгеновской сокристаллизации Примера
3.01.

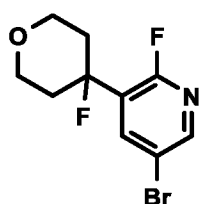
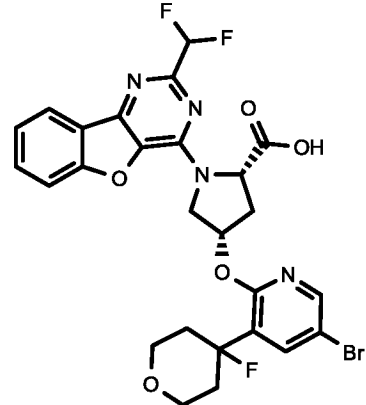
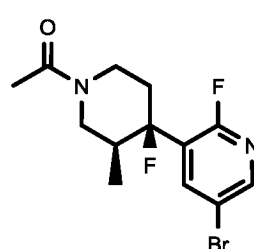
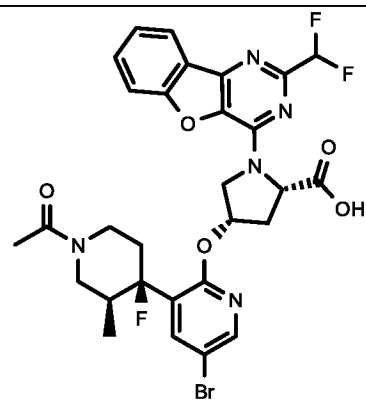
Пром. соед. 35.01

15 ЭРИ-МС: 577/579 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 0,77 мин (метод А)

Пром. соед. 35.02

20 ЭРИ-МС: 577/579 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 0,78 мин (метод А)

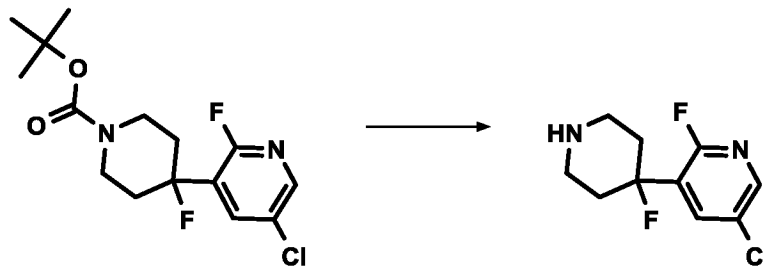
Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35) описанной ниже:

| Пром. соед. | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|---|--|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 35.03 |  Пром. соед. 29.04 |  | 607 / 609 [M+H] ⁺ | 0,75 (A) | Растворитель : DMF, 1 ч. КТ |
| 35.04 |  Пром. соед. 38.01 |  | 662 [M+H] ⁺ | 0.76 (A) | Растворитель : DMF, 2 ч. КТ |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36

5 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36.01

5-Хлор-2-фтор-3-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридин



Пром. соед 29.08

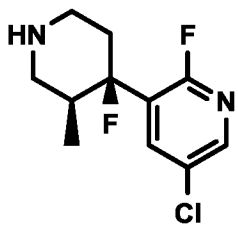
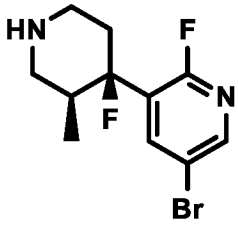
Пром. соед. 36.01

10 К *tert*-бутил 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.08, 100 мг, 0,30 ммоль) в

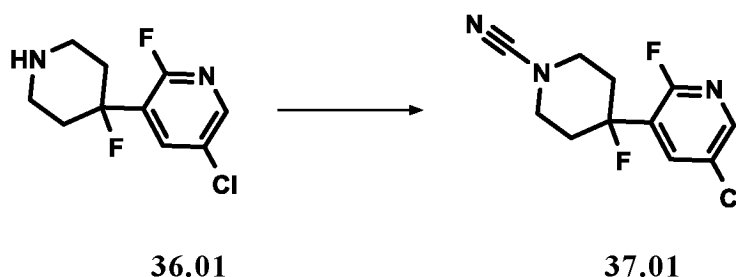
DCM (10 мл) добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем ее концентрировали и использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЭРИ-МС: 233/235 [M+H]⁺
 5 Ву (ВЭЖХ): 0,64 мин (метод С)

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36.01) описанной ниже:

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|-------------|-------------------|---|------------------------------|-------------------------|---|
| 36.02 | рацис | Пром. соед. 29.10 |  | 247/249 [M+H] ⁺ | 0.36 (А) | Растворитель: 4 н. HCl в диоксане, 45 мин. КТ |
| 36.03 | | Пром. соед. 29.18 |  | 291 / 293 [M+H] ⁺ | 0.36 (А) | Растворитель: 4N HCl в диоксане, КТ |

10 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 37
 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 37.01 (общая процедура)
 4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-1-карбонитрил



15 К раствору 5-хлор-2-фтор-3-(4-фторпиперидин-4-ил)пиридина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36.01, 100 мг, 0,29 ммоль) в DCM (5,0 мл)

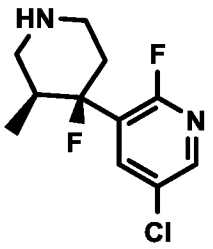
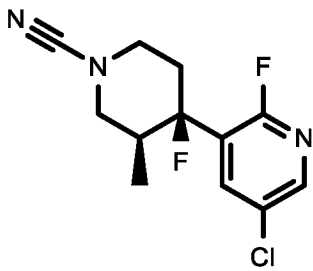
добавляли DIPEA (0,40 мл, 2,31 ммоль), затем по каплям добавляли цианогенбромид (3М в DCM, 0,144 мл, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем её разбавляли с DCM и экстрагировали посредством воды. Комбинированные водные фазы экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы выпаривали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACN/H₂O/TFA).

ЭРИ-МС: 258 / 260 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,92 мин (метод С)

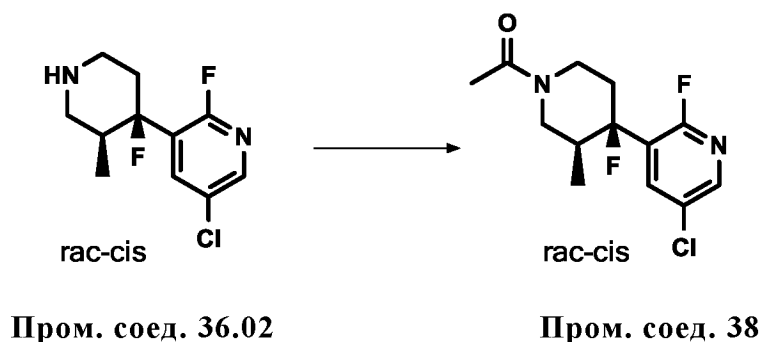
10

Нижеследующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 37.01), описанной ниже:

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|-------------|---|---|-----------------------------------|-------------------------|--|
| 37.02 | рац-цис |  Пром. соед 36.02 |  | 272/ 274 [M+H] ⁺ | 0.59 (A) | Растворитель: DCM, DIPEA, 1,5 ч КТ |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 38

15 **Рацемический цис-1-[4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]этан-1-он**

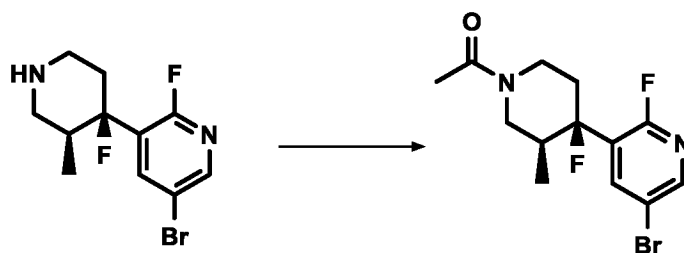


К раствору гидрохлорида 5-хлор-2-фтор-3-[4-фтор-3-метилпиперидин-4-ил]пиридина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **36.02**, 110 мг, 0,37 ммоль) в DCM (4.0 мл) добавляли уксусный ангидрид (88,0 мкл, 0,89 ммоль) и триэтиламин (155 мкл, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч., затем нейтрализовали водой и экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали.

ЭРИ-МС: 289 / 291 [M+H]⁺
10 Vu (ВЭЖХ): 0,55 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **38.01**

Рацемический цис-1-[4-(5-Бром-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]этан-1-он



15

Пром. соед. **36.03**

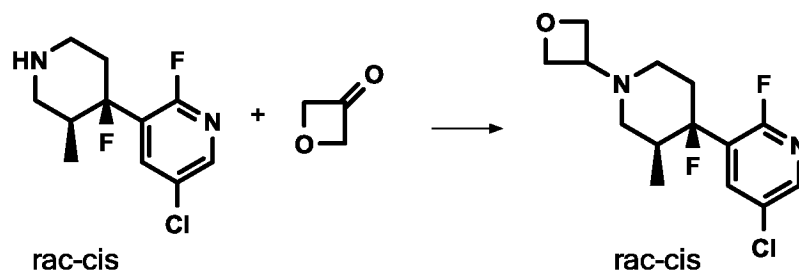
Пром. соед. **38.01**

К раствору ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ **36.03** (800 мг, 2,44 ммоль) и DIPEA (1,28 мл, 7,33 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ацетилхлорид (192 мкл, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч., затем разбавляли с DCM и экстрагировали посредством раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, концентрировали в вакууме и переводили на следующую стадию без дальнейшей очистки.

ЭРИ-МС: 333 / 335 [M+H]⁺
25 Vu (ВЭЖХ): 0,53 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 39

Рацемический цис-5-Хлор-2-фтор-3-[4-фтор-3-метил-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]пиридин



5

Пром. соед. 36.02

Пром. соед. 39

К раствору гидрохлорида 5-хлор-2-фтор-3-[4-фтор-3-метилпиперидин-4-ил]пиридина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 36.02, 110 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) добавляли оксетан-3-он (49,7 мкл, 0,85 ммоль) и триацетоксибгидрид натрия (234 мг, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч., затем её подкисляли водным раствором 1 н. HCl (2,0 мл), разбавляли с водой и DCM, и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. После разделения фаз, водную фазу нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали.

15

ЭРИ-МС: 303 [M+H]⁺

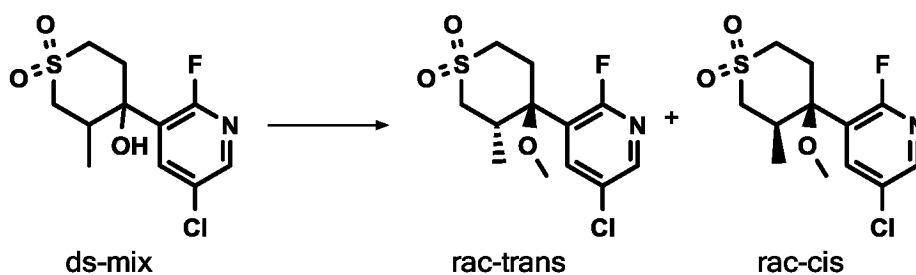
Ву (ВЭЖХ): 0,35 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 40

20 **ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 40.01 и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 40.02**

Рацемический транс-4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-метокси-3-метил-1-1-6-тиан-1,1-дион и

25 **Рацемический цис-4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-метокси-3-метил-1-1-6-тиан-1,1-дион**



Пром. соед. 28.08

Пром. соед. 40.01

Пром. соед. 40.02

К раствору 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-гидрокси-3-метил-1-1-6-тиан-
5 1,1-диона (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28.08, 100 мг, 0,34 ммоль) и
йодметана (52,9 мкл, 0,85 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли гидрид натрия (52
мг, 1,19 ммоль), и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин.
добавляли этилацетат и органическую фазу экстрагировали посредством
10 полунасыщенного водного раствора NaHCO_3 и рассола. Объединенные
органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.
Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$) с
получением цис- и транс-диастереоизомеров в виде рацемических смесей.

Пром. соед. 40.01 (рац-транс):

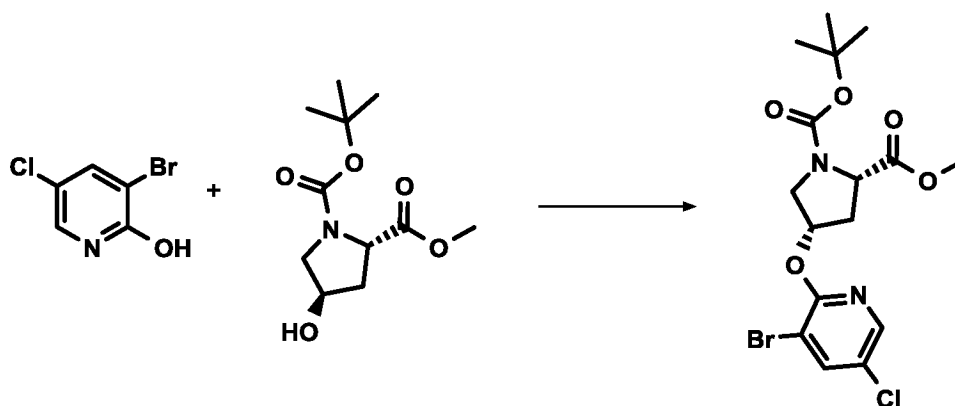
ЭРИ-МС: 308/310 $[\text{M}+\text{H}]^+$
15 Ву (ВЭЖХ): 0,85 мин (метод С)

Пром. соед. 40.02 (рац-цис):

ЭРИ-МС: 308/310 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Ву (ВЭЖХ): 0,88 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 41

1-*трет*-Бутил-2-метил (2S,4S)-4-[(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилат



Пром. соед. 41

5

Смесь, содержащую 3-бром-5-хлорпиридин-2-ол (500 мг, 2,40 ммоль), 1-*трет*-бутил-2-метил-(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат (706 мг, 2,88 ммоль) и трифенилфосфин (755 мг, 2,88 ммоль) в ТГФ (14 мл) охлаждали при 0 °С. После этого добавляли по каплям DIAD (565 мкл, 2,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток ресуспендировали в DMF/ACN и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACN/H₂O/TFA) с получением соответствующего промежуточного соединения.

10

ЭРИ-МС: 435/437 [M+H]⁺

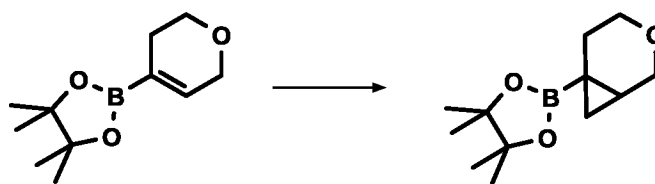
15

Ву (ВЭЖХ): 1,18 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 42

4,4,5,5-Тетраметил-2-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-1,3,2-диоксаборолан

20



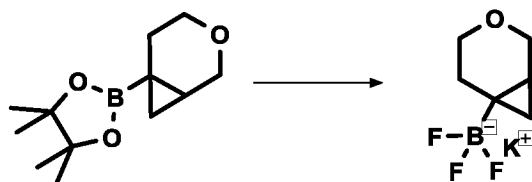
Пром. соед. 42

Это промежуточное соединение было получено в соответствии с процедурой, адаптированной из Hobbs и соавт., J. Med. Chem. 2019, 62, сс. 6972-6984. К раствору 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (10,0 г, 47,6 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденного до -5 °С добавляли по каплям 2М раствор диэтилцинка в толуоле (119 мл, 238 ммоль). Смесь еще перемешивали при -5 °С в течение 5 мин., затем добавляли по каплям раствор хлорйодметана (84,0 г, 476 ммоль) в DCM (100 мл). Эту смесь перемешивали при -5 °С в течение 10 мин, затем перемешивали при 15 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой и экстрагировали посредством EtOAc, и объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали колоночной хроматографией через силикагель (PE/EtOAc: от 100:0 до 95:5).

ЭРИ-МС: 224 [M+H]⁺
15 Ву (ВЭЖХ): 1,02 мин (метод W)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 43

Трифтор{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}боранид калия



20 Пром. соед. 42 Пром. соед. 43

Это промежуточное соединение было получено в соответствии с процедурой, адаптированной из Hobbs и соавт., J. Med. Chem. 2019, 62, сс. 6972-6984. В атмосфере аргона готовили раствор ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ 42 (0,8 г, 3.66 ммоль) в 9,3 мл MeOH и 9,3 мл ACN, затем добавляли водный раствор фторида калия (0,9 г, 14,6 ммоль) в деионизированной воде (3,4 мл). Эту суспензию перемешивали при КТ в течение 10 мин. После этого добавляли L-(+)-винную кислоту (1,1 г, 7,32 ммоль), затем ТГФ (0,4 мл) и смесь перемешивали КТ в течение 75 мин, затем оставляли стоять в течение ночи. Осадок фильтровали и промывали посредством ACN. 25 Фильтрат концентрировали досуха, затем трижды подвергали азеотропной перегонке с толуолом и трижды растирали в порошок с диэтиловым эфиром,

получая желаемое промежуточное соединение, которое использовали непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

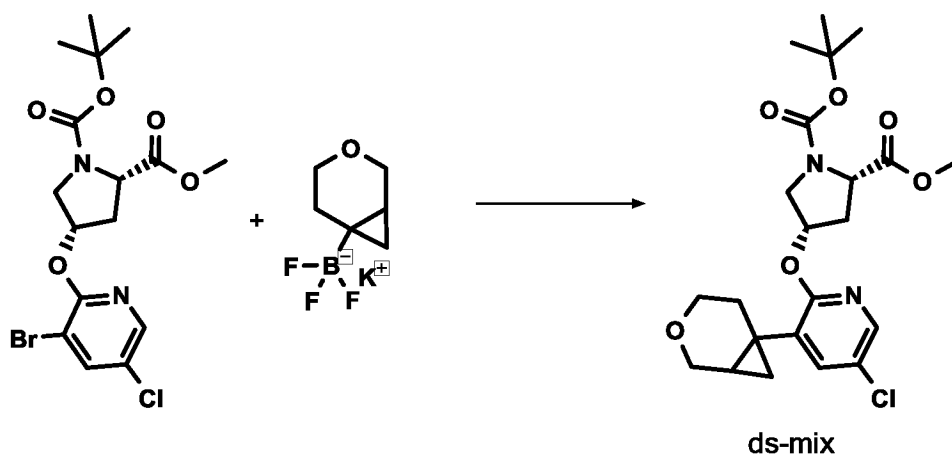
ЭРИ-МС: 165 [M-H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 1,03 мин (метод W)

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 44

1-*tert*-Бутил 2-метил-(2S,4S)-4-[(5-хлор-3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}пиридин-2-ил)окси]-пирролидин-1,2-дикарбоксилат



10

Пром. соед. 41

Пром. соед. 43

Пром. соед. 44

15

К раствору 1-*tert*-бутил-2-метил (2S,4S)-4-[(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 41, 300 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (10 мл) последовательно добавляли трифтор(3-оксабицикло[4.1.0]-гептан-6-ил)боранид калия (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 43, 140 мг, 0,69 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (56,2 мг, 0,07 ммоль), K₂CO₃ (190 мг, 1,38 ммоль) и воду (500 мкл). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (ACN/H₂O/TFA) с получением соответствующего чистого промежуточного соединения.

20

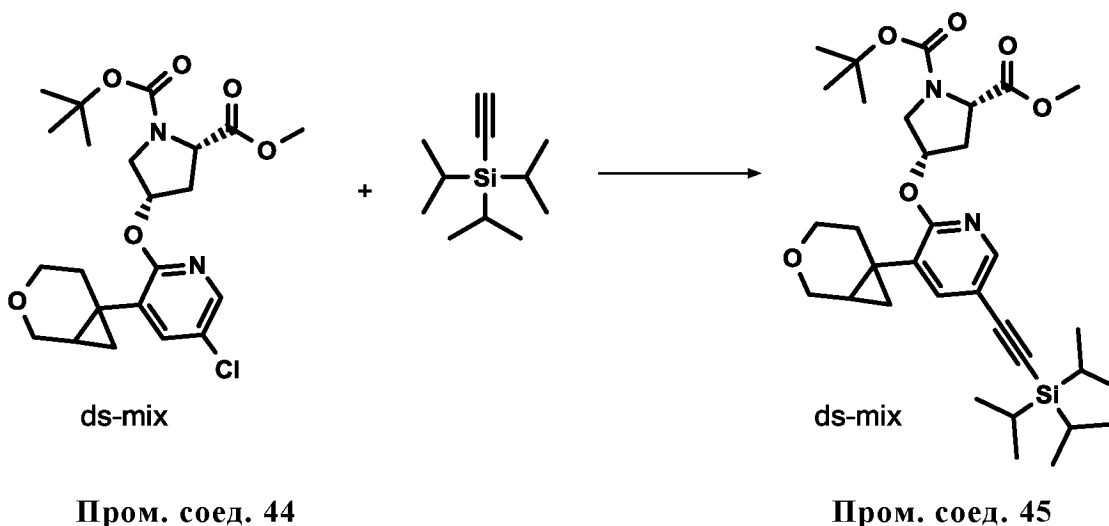
ЭРИ-МС: 453/455 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 1,04 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 45

1-*tert*-Бутил-2-метил (2S,4S)-4-[(3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]-этинил}пиридин-2-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилат

5



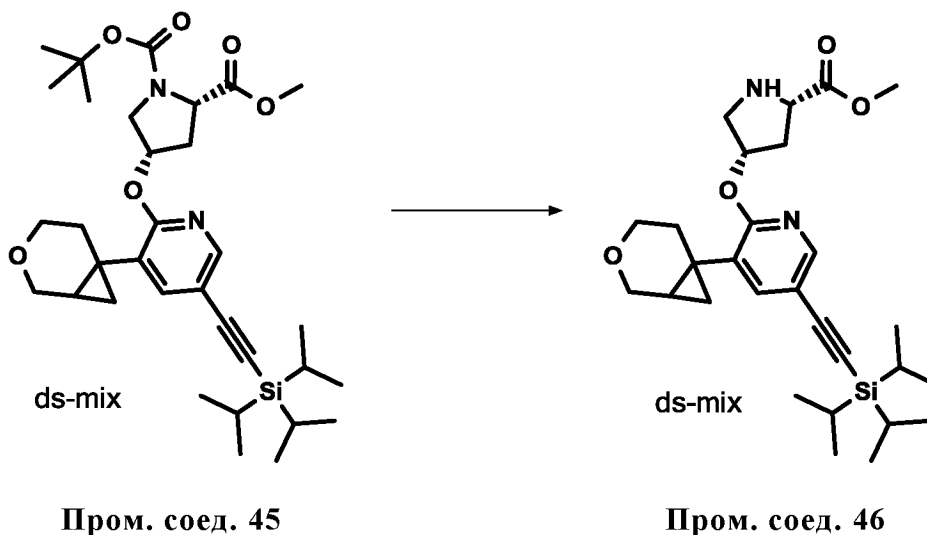
К 1-*tert*-бутил 2-метил (2S,4S)-4-[(5-хлор-3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}пиридин-2-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 44, 200 мг, 0,44 ммоль) в 4,00 мл АСN добавляли в атмосфере аргона этинилтрис(пропан-2-ил)силан (396 мкл, 1,77 ммоль), Xphos (21.0 мг, 0,04 ммоль), бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) (5,73 мг, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (172 мг, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 ч., затем разбавляли с АСN и очищали колоночной хроматографией (силикагель; СН/EtOAc = от 88/12 до 45/55).

ЭРИ-МС: 599 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 1,31 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 46

Метил (2S,4S)-4-[(3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}пиридин-2-ил)окси]пирролидин-2-карбоксилат



5

К раствору 1-*трет*-бутил-2-метил (2S,4S)-4-[(3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}пиридин-2-ил)окси]пирролидин-1,2-дикарбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 45, 200 мг, 0,33 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли TFA (130 мкл, 1,69 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и без дальнейшей очистки использовали в следующей стадии.

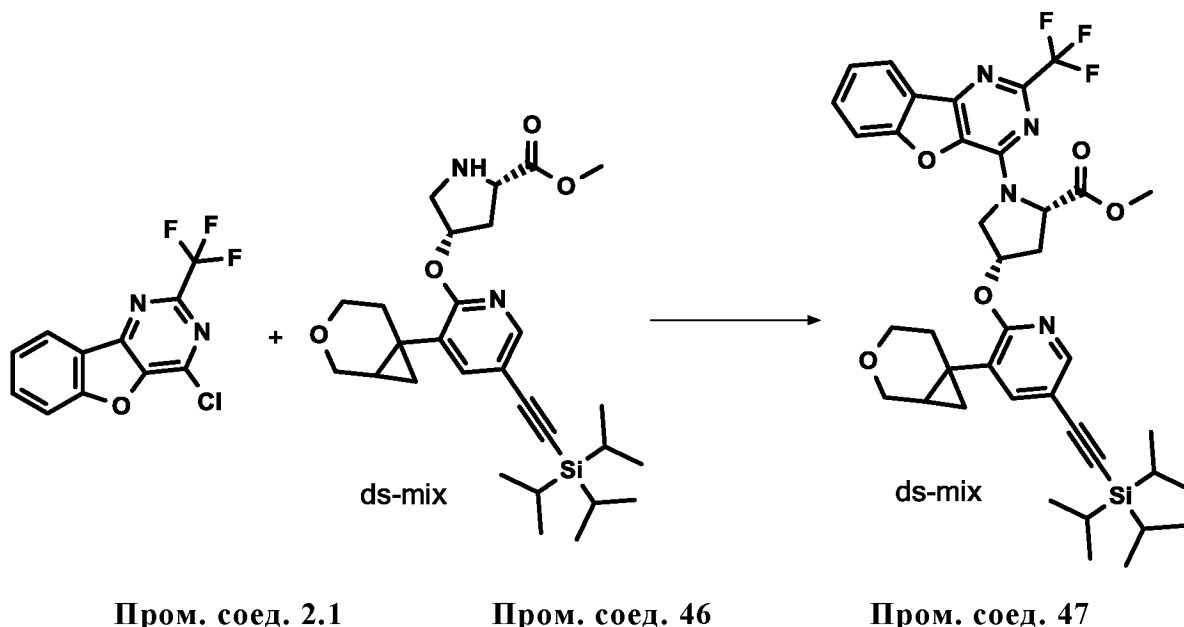
ЭРИ-МС: 499 [M+H]⁺

15 Ву (ВЭЖХ): 1,00 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 47

Метил-(2S,4S)-4-[(3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}пиридин-2-ил)окси]-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло-[7.4.0.02,7]тридека-1(13),2(7),3,5,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоксилат

5

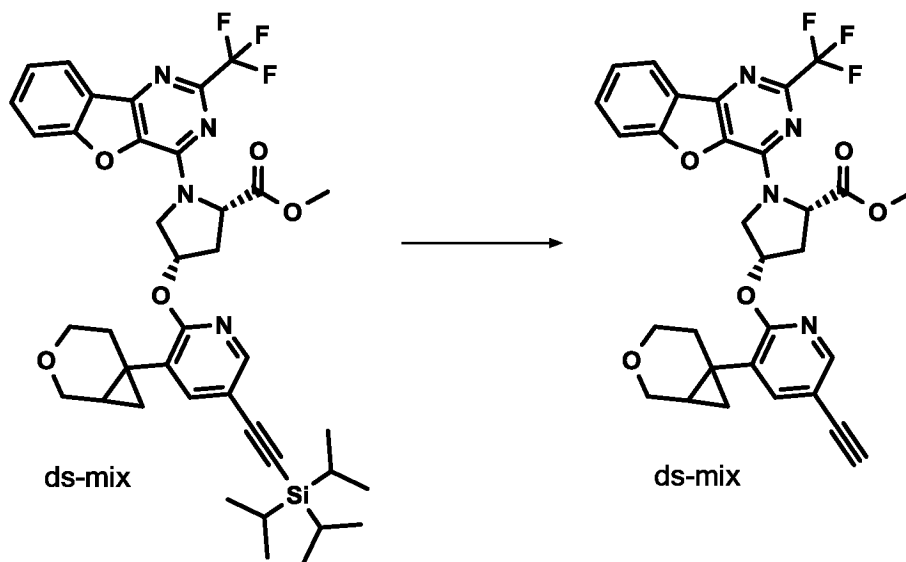


К раствору 6-хлор-4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.02,7] тридека-1(9),2,4,6,10,12-гексаена (**ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.1**, 60.0 мг, 0,22 ммоль) в DMF (2.0 мл) добавляли метил (2S,4S)-4-[(3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}пиридин-2-ил)окси]-пирролидин-2-карбоксилат (**ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 46**, 110 мг, 0,22 ммоль) и K₂CO₃ (121 мг, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь гасили ледяной водой и подкисляли TFA. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. EtOAc добавляли к смеси и фазы разделяли. Органическую фазу сушили, концентрировали в вакууме и использовали без дальнейшей очистки.

ЭРИ-МС: 735 [M+H]⁺
20 Vu (ВЭЖХ): 1,33 мин (метод W)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 48

Метил-(2S,4S)-4-[(5-этинил-3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил} пиридин-2-ил)окси]-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2(7),3,5,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоксилат



Пром. соед. 47

Пром. соед. 48

К раствору метил (2S,4S)-4-[(3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}-5-{2-
10 [трис(пропан-2-ил)силил]этинил} пиридин-2-ил)окси]-1-[4-(трифторметил)-8-
окса-3,5-дiazа-трицикло-[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2(7),3,5,9,11-гексаен-6-
ил]пирролидин-2-карбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 47, 90,0
мг, 0,12 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуран (2,0 мл) добавляли TBAF (183 мкл,
0,18 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь
15 концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле
(СН/EtOAc = от 88/12 до 40/60) с получением соответствующего
промежуточного соединения.

ЭРИ-МС: 579 [M+H]⁺

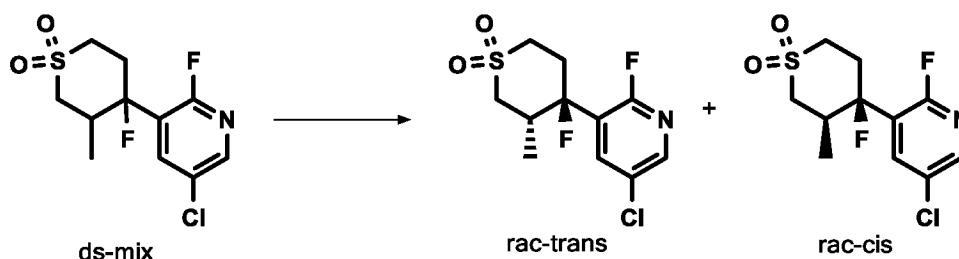
Ву (ВЭЖХ): 1,11 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 49

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 49.1 и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ
СОЕДИНЕНИЕ 49.2

5 **Рацемический транс-4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1λ⁶-тиан-1,1-дион и**

Рацемический цис-4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1λ⁶-тиан-1,1-дион



10 **Пром. соед. 29.12**

Пром. соед. 49.1

Пром. соед. 49.2

4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1λ⁶-тиан-1,1-дион
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.12, 277 мг, 0,94 ммоль) очищали с
помощью препаративной ОФ-ВЭЖХ (АСN/Н₂O/ТФА).

15 Пром. соед. 49.1 (рац-транс)

ЭРИ-МС: 296/298 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,75 мин (метод С)

Пром. соед. 49.2 (рац-цис)

20 ЭРИ-МС: 296/298 [M+H]⁺

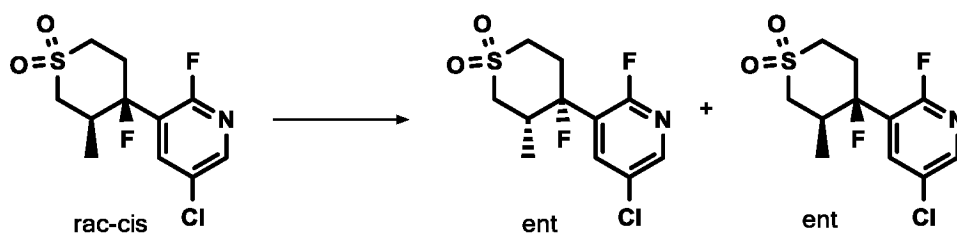
Ву (ВЭЖХ): 0,77 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 50

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 50.1 и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ
25 СОЕДИНЕНИЕ 50.2

(3S,4S)-4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1λ⁶-тиан-1,1-дион и

(3R,4R)-4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1λ⁶-тиан-1,1-дион



Пром. соед. 49.2

Пром. соед. 50.1

Пром. соед. 50.2

5 Рацемический цис-4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метил-1 λ^6 -тиан-1,1-дион (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 49.2, 830 мг, 2,81 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ для разделения обоих цис-энантиомеров. Абсолютную стереохимию ретроспективно оценивали по сокристаллической структуре примера 1.13, связанной с cGAS человека.

10 Подготовительный отчет СФХ: Колонка Chiralpak® IG_20 x 250 мм_5 мкм, растворители: scCO₂ (90 %), MeOH+20 mM NH₃ (10 %), BPR: 150 бар, СТ: 40 °С, Поток: 60 мл/мин, Device Sepiatec 1 Prep СФХ 100.

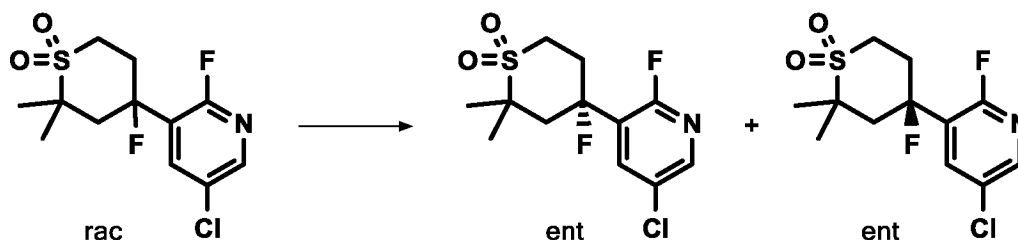
Пром. соед. 50.1: В_у (СФХ): 1,02 мин (метод E)

Пром. соед. 50.2: В_у (СФХ): 1,34 мин (метод E)

15 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 51
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 51.1 и ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 51.2

(4S)-4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-2,2-диметил-1 λ^6 -тиан-1,1-дион и

20 (4R)-4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-2,2-диметил-1 λ^6 -тиан-1,1-дион



Пром. соед. 29.11

Пром. соед. 51.1

Пром. соед. 51.2

25 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-2,2-диметил-1 λ^6 -тиан-1,1-дион (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 29.11, 100 мг, 0,32 ммоль) очищали с

помощью хиральной СФХ, чтобы получить чистые диастереомеры (Колонка CHIRAL ART® Cellulose-SC_10 x 250 мм_5 мкм, растворители: scCO₂ (90 %), MeOH+20 mM NH₃ (10 %), ВРР: 150 бар, СТ: 40 °С, Поток: 10 мл/мин, устройство Mini Gram). Абсолютную стереохимию ретроспективно оценивали по

5 сокристаллической структуре примера **2.08**, связанной с сGAS человека.

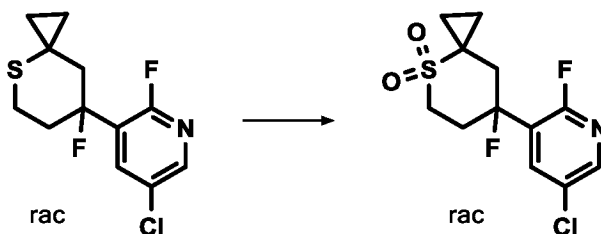
Пром. соед.51.1 : Ву (ВЭЖХ): 0,84 мин (метод С)

Пром. соед.51.2 : Ву (ВЭЖХ): 1,06 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 52

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **52.1** (общая процедура)

10 **7-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-7-фтор-4-1-6-тиаспиро[2.5]октан-4,4-дион**



Пром. соед. **29.14**

Пром. соед. **52.1**

15 К 5-хлор-2-фтор-3-{7-фтор-4-тиаспиро[2.5]октан-7-ил}пиридину (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **29.14**, 100 мг, 0.34 ммоль) в 1,00 мл уксусной кислоты добавляли пероксид водорода (30 % водн. раствор, 173 мкл, 1,72 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Вновь добавляли

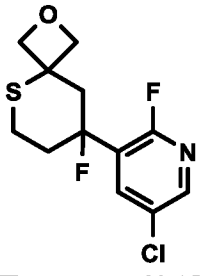
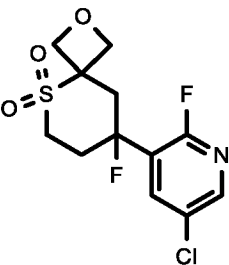
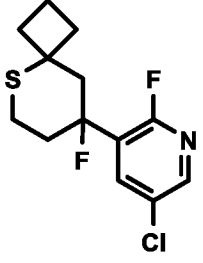
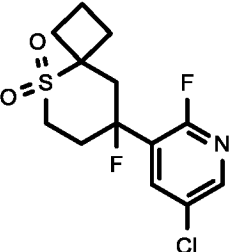
20 пероксид водорода (30 % водн. раствор, 173 мкл, 1,72 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с 1,0 мл уксусной кислоты и перемешивали при КТ в течение 17 ч., затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали посредством DCM. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

25 выпаривали.

ЭРИ-МС: 308 / 310 [M+H]⁺

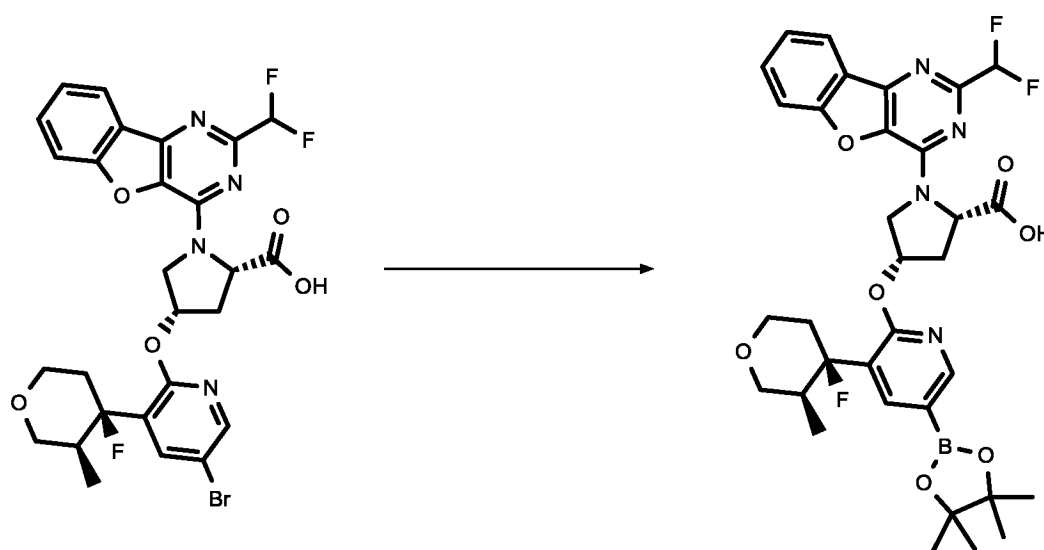
Ву (ВЭЖХ): 0,51 мин (метод А)

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 52.1) описанной ниже:

| Пром. соед. | Стереохимия | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|-------------|---|--|----------------------------|-------------------------|--|
| 52.2 | рац |  Пром. соед. 29.15 |  | 324/326 [M+H] ⁺ | 0.45 (A) | Растворитель: уксусная кислота, КТ 3,5 ч., КТ 18 ч., КТ 7 ч. |
| 52.3 | рац |  Пром. соед. 29.16 |  | 322/324 [M+H] ⁺ | 0.17 (A) | Растворитель: уксусная кислота, КТ 24 ч., КТ 3 ч. |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 53

- 5 (2S,4S)-1-[4-(Дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-({3-[(3S,4R)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота

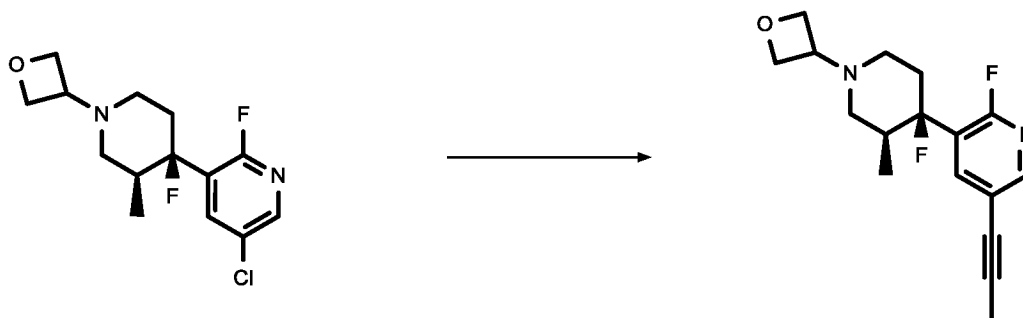


К дегазированной смеси ПРОМЕЖУТОЧНОГО СОЕДИНЕНИЯ **35.04** (1,50 г, 2,29 ммоль), бис-(пинаколато)диборона (675 мг, 2,52 ммоль), ацетата калия (475 мг, 4,60 ммоль) и диоксана (30 мл) добавляли (1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен)-дихлорпалладий(II) (175 мг, 0,228 ммоль). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Добавляли по каплям ледяную воду, затем продукт экстрагировали посредством диэтилового эфира/ТГФ. Органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт фильтровали через силикагель (EtOAc/MeOH=10:1) и выпаривали.

ЭРИ-МС: 669 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 0,81 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **60**

2-Фтор-3-[(3S,4R)-4-фтор-3-метил-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин



Пром. соед. **39**

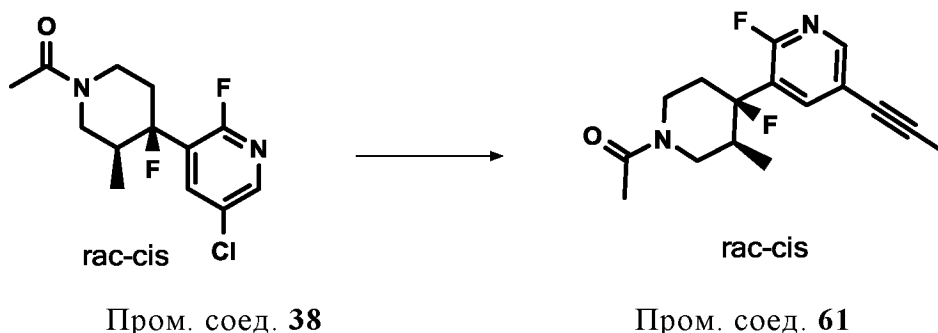
Пром. соед. **60**

В атмосфере аргона пропин (1 моль/л в ТГФ, 1,17 мл, 3,00 экв.), Xphos (18,6 мг, 10 моль. %), дихлорид бис(ацетонитрил)палладия(II) (5,06 мг, 5 моль. %) и карбонат цезия (152 мг, 1.20 экв.) последовательно добавляли к дегазированному раствору рацемического цис-5-Хлор-2-фтор-3-[4-фтор-3-метил-1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил]пиридина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **39**, 124 мг, 0,39 ммоль) в ACN. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1,5 ч, затем концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CH/EtOAc = от 80/20 до 0/100).

ЭРИ-МС: 307 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 0,38 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 61

Рацемический цис 1-[4-фтор-4-[2-фтор-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]-3-метилпиперидин-1-ил]этан-1-он



К дегазированному раствору рацемического цис-1-[4-(5-Хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-3-метилпиперидин-1-ил]этан-1-она
10 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 38, 166 мг, 0,500 ммоль) в безводном АСN (3,0 мл) последовательно добавляли пропин (1 моль/л в ТГФ, 1,50 мл, 1,50 ммоль), Xrphos (23,8 мг, 0,050 ммоль), дихлорид бис(ацетонитрил)палладия(II) (6,5 мг, 0,025 ммоль) и карбонат цезия (195 мг, 0,600 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при 90 °С, затем охлаждали до КТ, разбавляли с
15 АСN, фильтровали и выпаривали досуха. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (СН /EtOAc 20 % -> 100 %)

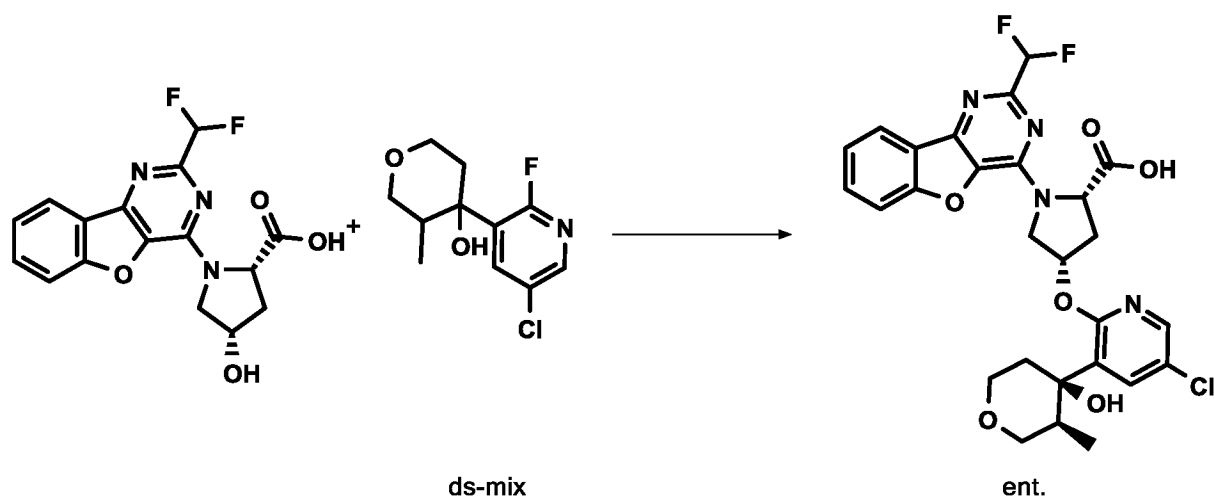
ЭРИ-МС: 293 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,55 мин (метод А)

20 Получение конечных соединений

Пример 1.01 (общий способ)

(2S,4S)-4-({5-Хлор-3-[(3S,4R)-4-гидрокси-3-метиолксан-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифтор-метил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Пром. соед. 3.2

Пром. соед. 28.01

Пр. 1.01

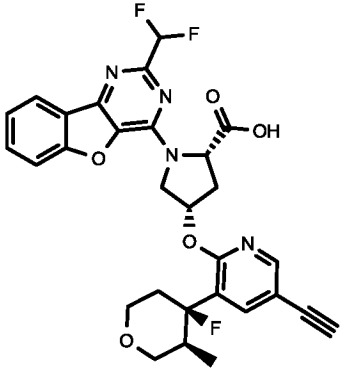
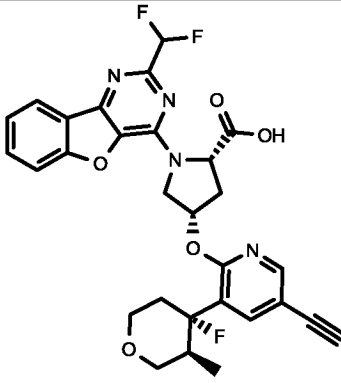
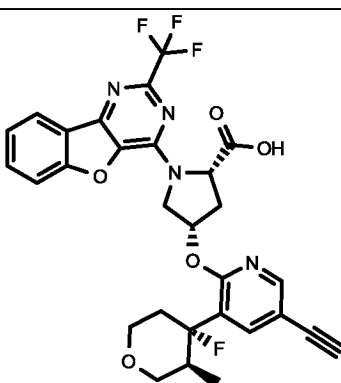
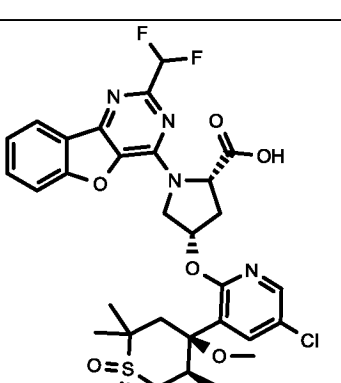
К (2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-
5 1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоте
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.2, 147 мг, 0,40 ммоль) в 2,00 мл DMA
добавляли NaN (48,0 мг, 1.20 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 30
мин. Добавляли смесь 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-3-метиолксан-4-ола
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 28.01, 147 мг, 0.60 ммоль) в 2,00 мл DMA
10 и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем разбавляли с
ACN/водой, подкисляли посредством TFA, фильтровали и очищали с помощью
ОФ-ВЭЖХ (XBridge C-18, ACN/H₂O/TFA), чтобы получить сырой продукт в
виде смеси всех четырех диастереоизомеров. После очистки в условиях СФХ
(колонок: VEN_2-EP, 10x250 мм, 5 мкм; MeOH/CO₂ = 10/90, СТ: 40 °С, BPR: 120
15 бар, Поток: 10 мл/мин) Пример 1.01 был получен в виде чистого энантиомера.
Абсолютную стереохимию оценивали по сокристаллу ПРИМЕРА 1.01,
связанному с cGAS человека.

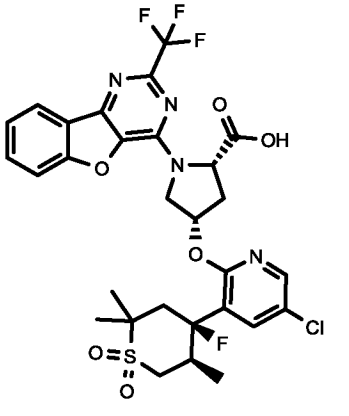
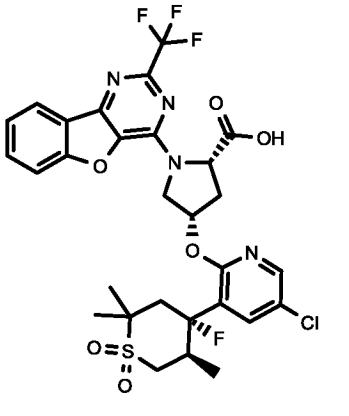
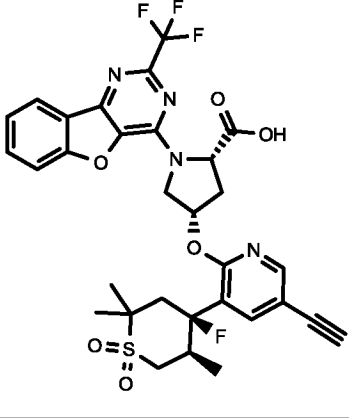
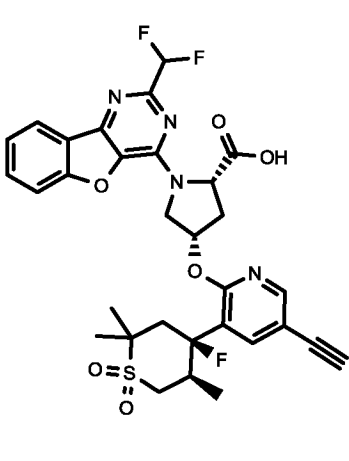
ЭРИ-МС: 575 [M+H]⁺

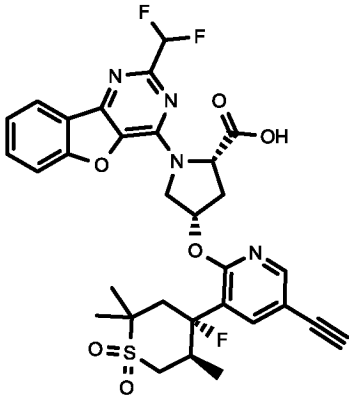
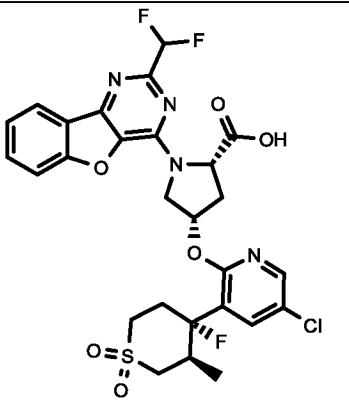
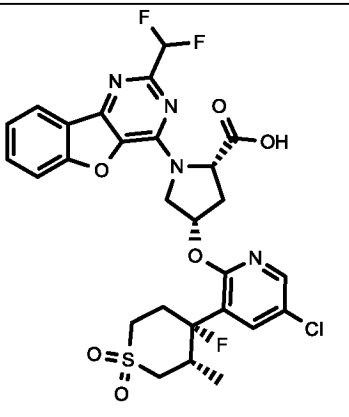
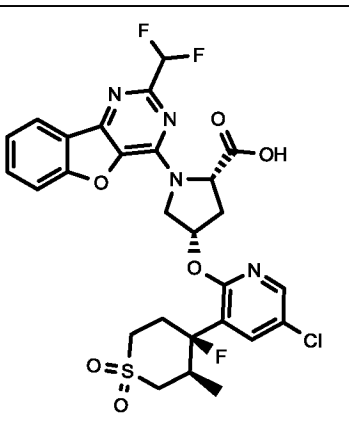
Ву (ВЭЖХ): 2,27 мин (метод I)

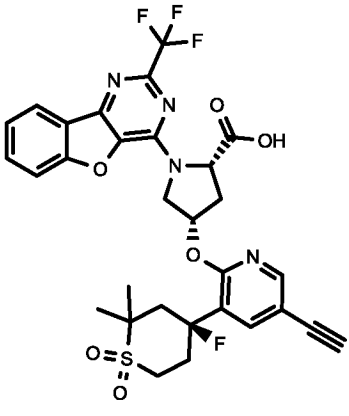
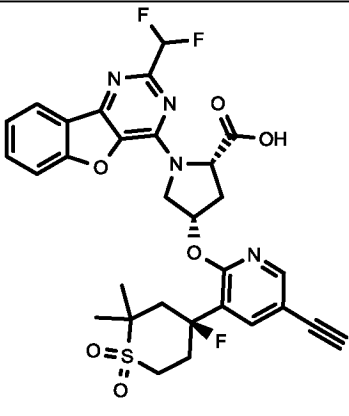
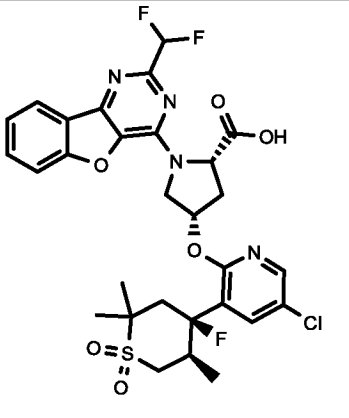
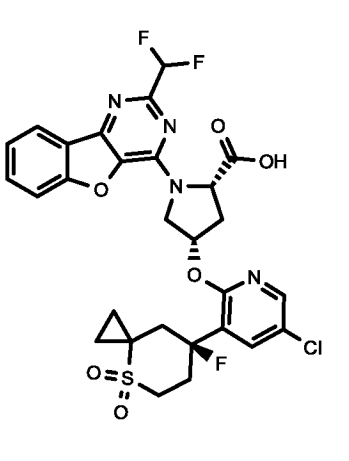
20

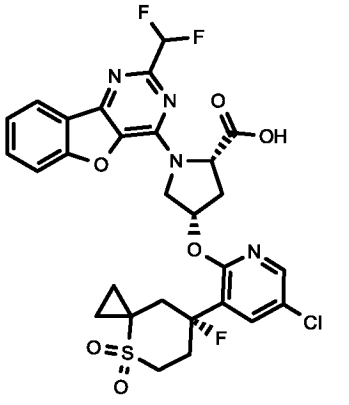
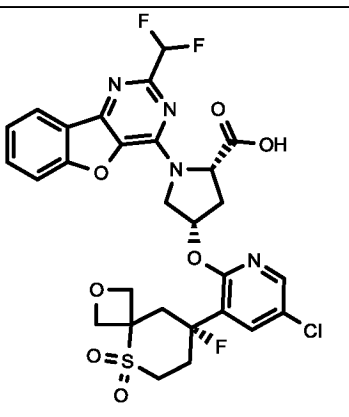
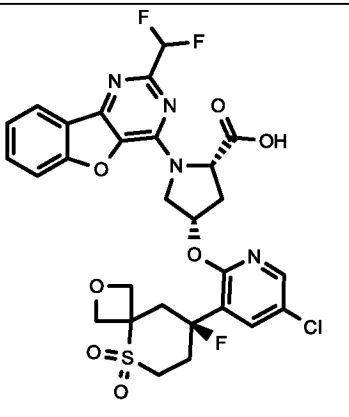
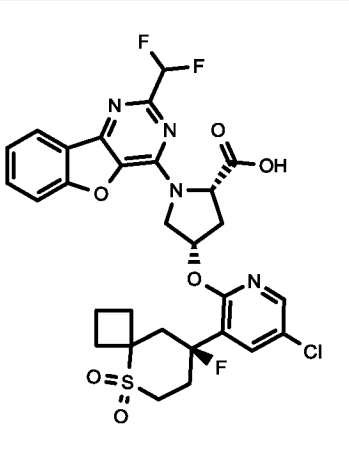
Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой
(ПРИМЕР 1.01), описанной ниже:

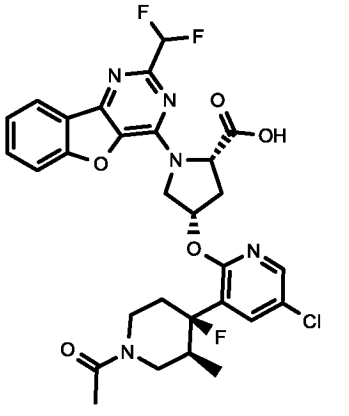
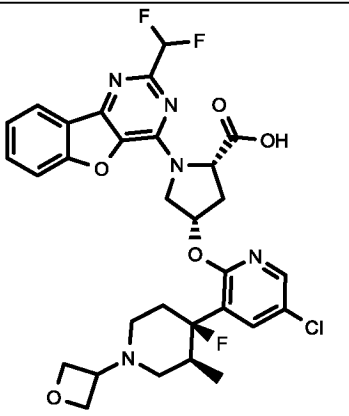
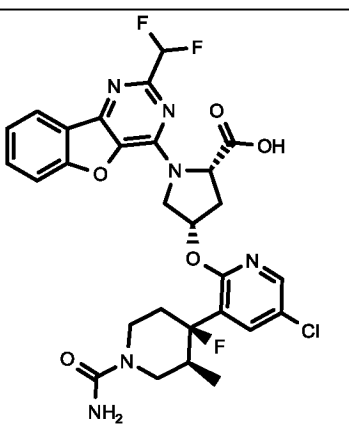
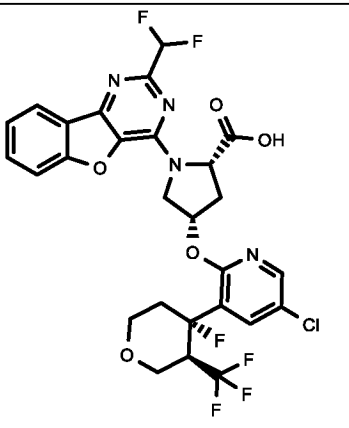
| Пр. | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|------|------------------------------------|---|--|-------------------------|-----------------|
| 1.02 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 30.1 |  | 567 [M+H] ⁺ | 0.54 (D) | NMP, КТ, 1 ч |
| | | | ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH ₃)/CO ₂ ; колонка: Torus-2-PIС, 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 120 бар, Поток: 10 мл/мин | | |
| 1.03 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 30.2 |  | 567 [M+H] ⁺ | 3.10 (G) | NMP, КТ, 1 ч |
| | | | ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: IPA(20 mM NH ₃)/CO ₂ = 25/75; колонка: Chiralpak® IG, 10x250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 140 бар, Поток: 10 мл/мин | | |
| 1.04 | Пром. соед. 3.1 + 30.2 |  | 585 [M+H] ⁺ | 1.17 (K) | NMP, КТ, 1 ч |
| | | | ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: IPA(20 mM NH ₃)/CO ₂ = 20/80; колонка: CHIRAL ART® Amylose-AC_N_10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин | | |
| 1.05 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 32 |  | 665 [M+H] ⁺ | 1.87 (M) | DMF, КТ, 2 ч. |
| | | | ОФ-ВЭЖХ: Agilent Zorbax SB C-18; СФХ: IPA(20 mM NH ₃)/CO ₂ = 30/70; колонка: CHIRAL ART® Amylose-C_neo_20 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин | | |

| | | | | | |
|-------------|---|---|--|---------------------|-----------------------------|
| <p>1.06</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 33</p> |  | <p>671 [M+H]⁺</p> | <p>2.93 (N)</p> | <p>DMF, КТ, 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Waters Sunfire C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 20/80; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 20 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.07</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 33</p> |  | <p>671 [M+H]⁺</p> | <p>3.41 (N)</p> | <p>DMF, КТ, 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Waters Sunfire C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 20/80; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 20 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.08</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 34.1</p> |  | <p>661 [M+H]⁺</p> | <p>2.06 (M)</p> | <p>NMP, 40 °С, 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Agilent Zorbax SB C-18; СФХ: IPA(20 mM NH₃)/CO₂ = 30/70; колонка: CHIRAL ART® Amylose- C_neo_20 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.09</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 34.1</p> |  | <p>643 [M+H]⁺</p> | <p>3.07 (O)</p> | <p>NMP, 40 °С, 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Agilent Zorbax SB C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 25/75; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |

| | | | | | |
|-------------|---|---|---|---------------------|----------------------------|
| <p>1.10</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 34.1</p> |  | <p>643 [M+H]⁺</p> | <p>3.63 (O)</p> | <p>NMP, 40 °C, 2 h</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Agilent Zorbax SB C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 25/75; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °C; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.11</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 49.1</p> |  | <p>625 [M+H]⁺</p> | <p>3.56 (Q)</p> | <p>DMF, КТ, 30 мин</p> |
| | | | <p>СФХ: MeOH(20 mM NH₃) /CO₂; колонка: Torus-2-PIС, 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °C; ВРР: 120 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.12</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 49.2</p> |  | <p>625 [M+H]⁺</p> | <p>3.45 (P)</p> | <p>DMF, КТ, 1 ч</p> |
| | | | <p>СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 30/70; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °C; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.13</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 49.2</p> |  | <p>625 [M+H]⁺</p> | <p>3.17 (P)</p> | <p>DMF, КТ, 1 ч</p> |
| | | | <p>СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 30/70; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °C; В PR: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |

| | | | | | |
|-------------|---|---|---|---------------------|------------------------------------|
| <p>1.14</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 34.2</p> |  | <p>647 [M+H]⁺</p> | <p>4.36 (Q)</p> | <p>NMP, КТ, в течение ночи</p> |
| | | | <p>СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 35/65; колонка: Chiralpak@ IG 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.15</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 34.2</p> |  | <p>629 [M+H]⁺</p> | <p>4.61 (R)</p> | <p>NMP, КТ, в течение ночи</p> |
| | | | <p>СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 40/60; колонка: Chiralpak@ IG 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.16</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 33</p> |  | <p>653 [M+H]⁺</p> | <p>2.62 (K)</p> | <p>DMF, КТ, 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Agilent Zorbax SB C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 20/80; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |
| <p>1.17</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 52.1</p> |  | <p>637 [M+H]⁺</p> | <p>4.09 (O)</p> | <p>NMP, КТ 1 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂ = 25/75; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 10 мл/мин</p> | | |

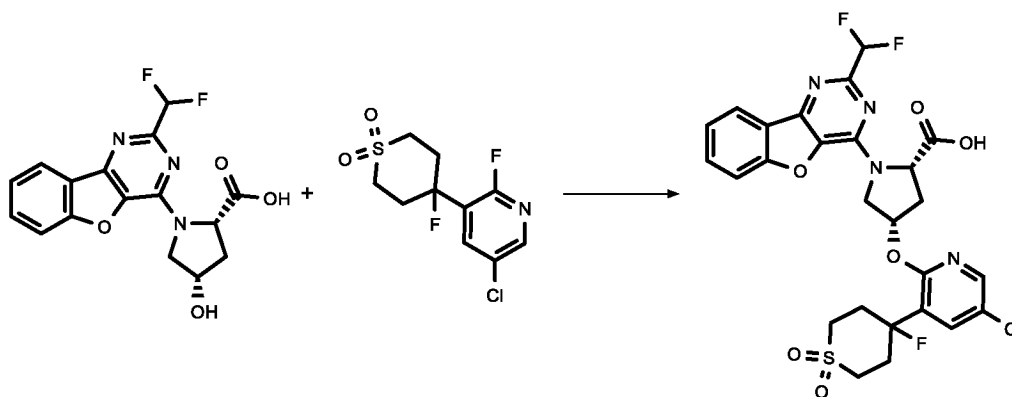
| | | | | | |
|-------------|---|---|---|---------------------|----------------------------|
| <p>1.18</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 52.1</p> |  | <p>637 [M+H]⁺</p> | <p>4.47 (O)</p> | <p>NMP, КТ 1 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: MeOH(20 мМ NH₃)/CO₂ = 25/75; колонка: CHIRAL ART® Cellulose-SC 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 15 мл/мин</p> | | |
| <p>1.19</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 52.2</p> |  | <p>653 [M+H]⁺</p> | <p>1.49 (Y)</p> | <p>NMP, КТ 1,5 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: EtOH (20 мМ NH₃)/CO₂ = 40/60; колонка: Chiralpak@ IG 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 60 мл/мин</p> | | |
| <p>1.20</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 52.2</p> |  | <p>653 [M+H]⁺</p> | <p>2.38 (Y)</p> | <p>NMP, КТ, 1,5 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: EtOH (20 мМ NH₃)/CO₂ = 40/60; колонка: Chiralpak@ IG 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 60 мл/мин</p> | | |
| <p>1.21</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 52.3</p> |  | <p>651 [M+H]⁺</p> | <p>2.23 (Y)</p> | <p>NMP, КТ, 1,5 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: EtOH (20 мМ NH₃)/CO₂ = 40/60; колонка: Chiralpak@ IG 10 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С; ВРР: 150 бар, Поток: 15 мл/мин</p> | | |

| | | | | | |
|-------------|--|---|--|---------------------|---------------------------------------|
| <p>1.22</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 38</p> |  | <p>618 [M+H]⁺</p> | <p>3.27 (U)</p> | <p>NMP, КТ, 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂; колонка: Torus-DEA, СТ: 40 °С; ВРР: 120 бар</p> | | |
| <p>1.23</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 39</p> |  | <p>632 [M+H]⁺</p> | <p>2.36 (T)</p> | <p>Растворитель: NMP, КТ 2 ч.</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂; колонка: ВЕН ; СТ: 40 °С; ВРР: 120 бар</p> | | |
| <p>1.24</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 37.02</p> |  | <p>619 / 621 [M+H]⁺</p> | <p>3.37 (L)</p> | <p>Растворитель: NMP, КТ 2 ч</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: XBridge C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂; колонка: Torus-2-PIC ; СТ: 40 °С; ВРР: 120 бар</p> | | |
| <p>1.25</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 29.05</p> |  | <p>631/633 [M+H]⁺</p> | <p>2.27 (V)</p> | <p>Растворитель: DMA, КТ 1 ч</p> |
| | | | <p>ОФ-ВЭЖХ: Sunfire C-18; СФХ: MeOH(20 mM NH₃)/CO₂; колонка: ВЕН_2-EP; СТ: 40 °С; ВРР: 120 бар</p> | | |

Пример 2.01 (общий способ)

(2S,4S)-4-{[5-Хлор-3-(4-фтор-1,1-диоксо-1-1-6-тиан-4-ил)пиридин-2-ил]окси}-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота

5



Пром. соед. **3.2**

Пром. соед. **29.06**

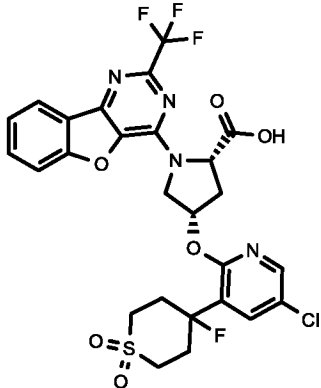
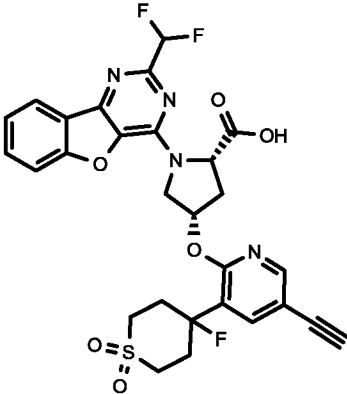
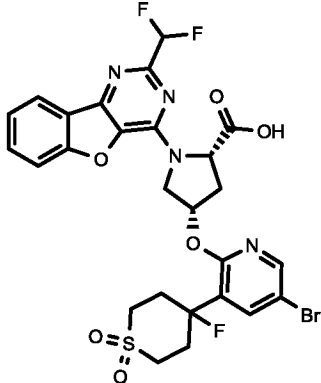
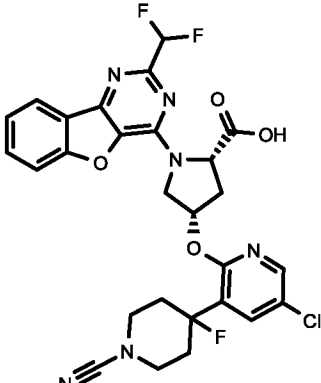
Пр. **2.01**

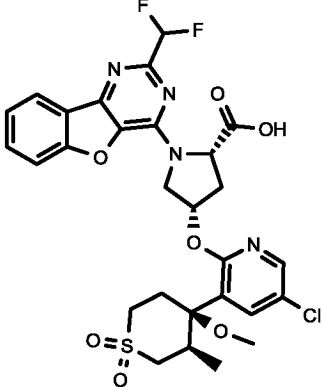
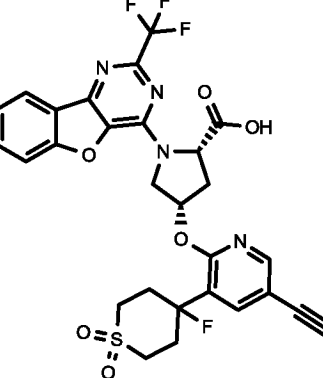
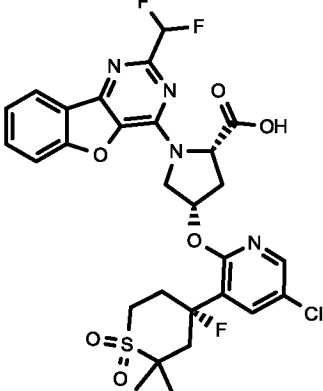
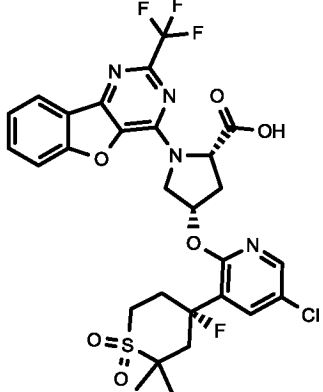
К (2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-
10 1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоте
добавляли (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **3.2**, 18,4 мг, 0,05 ммоль) в 2.00 мл DMA
добавляли 4-(5-хлор-2-фторпиридин-3-ил)-4-фтор-1-1-6-тиан-1,1-дион
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **29.06**, 14,1 мг, 0,05 ммоль) и NaH (6,00 мг,
0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при КТ, затем
15 разбавляли с АСN/водой, подкисляли TFA, фильтровали и очищали с помощью
ВЭЖХ (АСN/Н₂О/TFA).

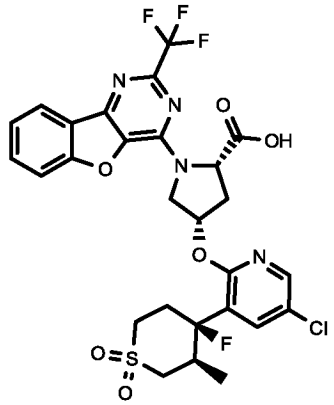
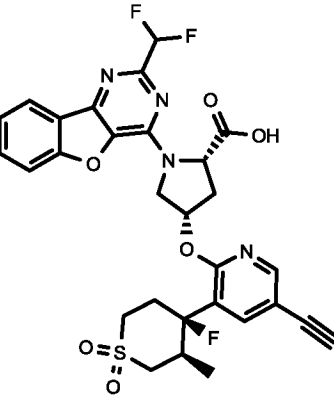
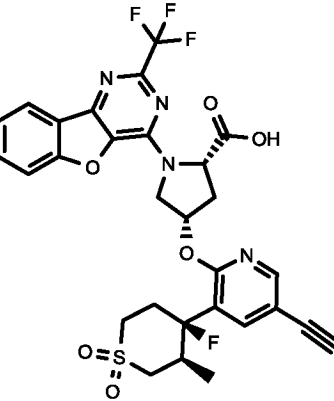
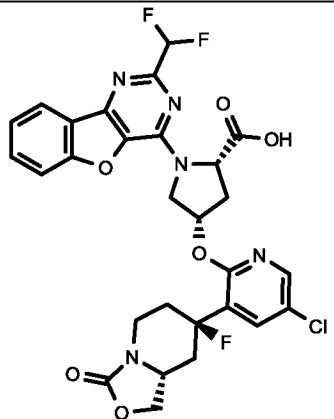
ЭРИ-МС: 611 [M+H]⁺

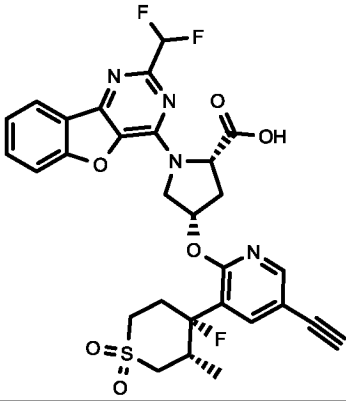
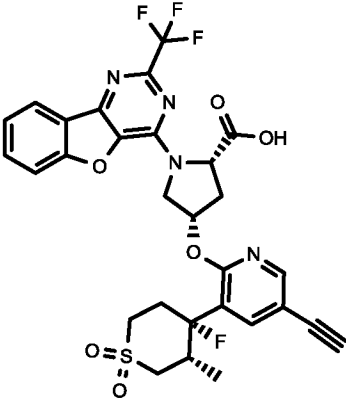
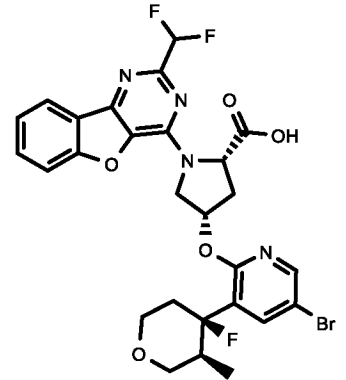
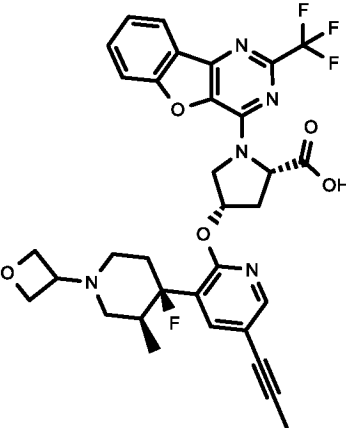
Ву (ВЭЖХ): 0,97 мин (метод Н)

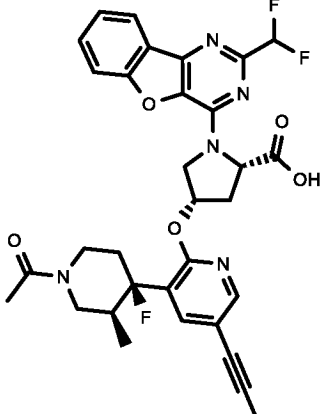
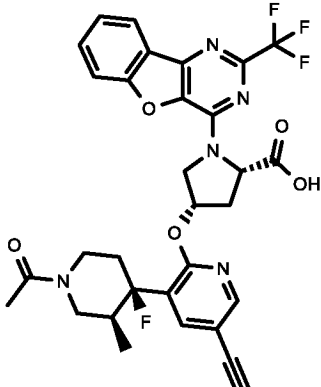
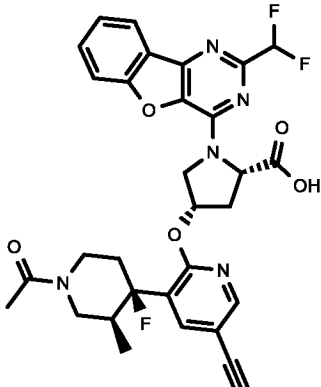
Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 2.01) описанной ниже:

| Пр. | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|------|-------------------------------------|---|---------------------------|-------------------------|-----------------|
| 2.02 | Пром. соед 3.1 + Пром. соед. 29.06 |  | 629 [M+H] ⁺ | 1.04 (H) | DMA, КТ, 1 ч |
| 2.03 | Пром. соед 3.2 + Пром. соед. 30.3 |  | 601 [M+H] ⁺ | 0.93 (J) | NMP, КТ, 2 ч |
| 2.04 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 29.07 |  | 655 [M+H] ⁺ | 0.52 (D) | DMA, КТ, 1 ч |
| 2.05 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 37.1 |  | 587 [M+H] ⁺ | 1.12 (C) | DMF, КТ, 1 ч |

| | | | | | |
|--------------------|--|---|----------------------------------|---------------------|---------------------|
| <p>2.06</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 40.02</p> |  | <p>637 [M+H]⁺</p> | <p>1.01 (W)</p> | <p>DMF, КТ, 1 ч</p> |
| <p>2.07</p> | <p>Пром. соед 3.1 + Пром. соед. 30.3</p> |  | <p>619 [M+H]⁺</p> | <p>1.02 (J)</p> | <p>NMP, КТ, 1 ч</p> |
| <p>2.08</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 51.1</p> |  | <p>639 [M+H]⁺</p> | <p>1.00 (W)</p> | <p>DMF, КТ, 1 ч</p> |
| <p>2.09</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 51.1</p> |  | <p>657 [M+H]⁺</p> | <p>1.04 (W)</p> | <p>DMF, КТ, 1 ч</p> |

| | | | | | |
|--------------------|--|---|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| <p>2.10</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 49.2</p> |  | <p>643 [M+H]⁺</p> | <p>0.56 (D)</p> | <p>NMP, КТ, 1 ч</p> |
| <p>2.11</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 34.3</p> |  | <p>615 [M+H]⁺</p> | <p>0.66 (A)</p> | <p>DMF, 60 °С, 15 мин</p> |
| <p>2.12</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 34.3</p> |  | <p>633 [M+H]⁺</p> | <p>1.13 (W)</p> | <p>DMF, КТ, 45 мин</p> |
| <p>2.13</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 29.13</p> |  | <p>616/618 [M+H]⁺</p> | <p>0.69 (A)</p> | <p>DMF, КТ, 1 ч.</p> |

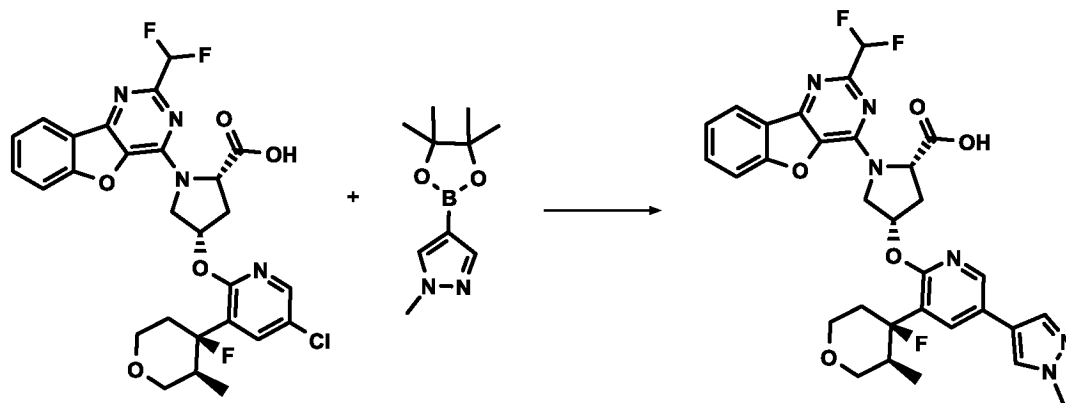
| | | | | | |
|--------------------|--|---|----------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| <p>2.14</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 34.4</p> |  | <p>615 [M+H]⁺</p> | <p>0.68 (A)</p> | <p>DMF, 60 °С, 15 мин</p> |
| <p>2.15</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 34.4</p> |  | <p>633 [M+H]⁺</p> | <p>0.73 (A)</p> | <p>DMF, 60 °С, 15 мин</p> |
| <p>2.16</p> | <p>Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 29.02</p> |  | <p>621 [M+H]⁺</p> | <p>1.16 (H)</p> | <p>NMP, КТ, 16 ч.</p> |
| <p>2.17</p> | <p>Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 60</p> |  | <p>654 [M+H]⁺</p> | <p>0.88 (H)</p> | <p>NMP, 50 °С, 10 мин</p> |

| | | | | | |
|------|---|---|---------------------------|-------------|-----------------------|
| 2.18 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 60 |  | 622 [M+H] ⁺ | 1.12 (Z) | NMP, 50 °C, 10 мин |
| 2.19 | Пром. соед. 3.1 + Пром. соед. 34.5 |  | 626 [M+H] ⁺ | 1.12 (H) | NMP, 50 °C, 10 мин |
| 2.20 | Пром. соед. 3.2 + Пром. соед. 34.5 |  | 608 [M+H] ⁺ | 1.04 (H) | NMP, 50 °C, 10 мин |

ПРИМЕР 3.01 (общий способ)

(2S,4S)-1-[4-(Дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]-4-({3-[(3S,4R)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота

5



Пром. соед. 35.01

Пр. 3.01

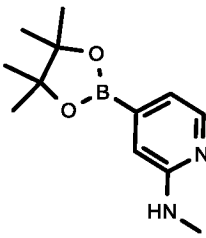
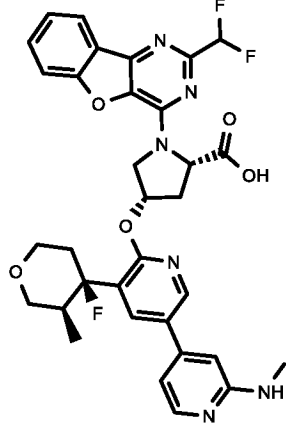
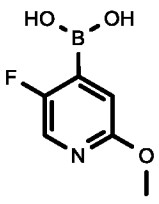
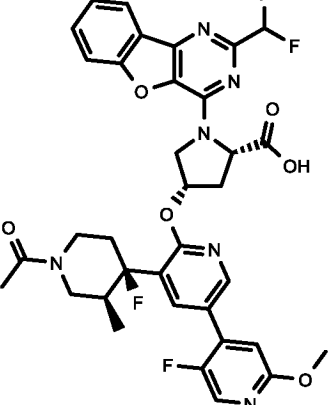
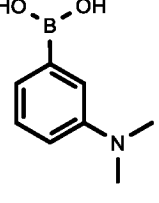
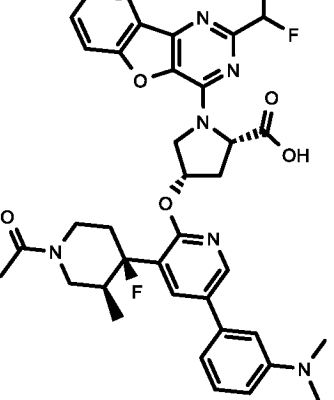
К (2S,4S)-4-({5-хлор-3-[(3S,4R)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоте (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 35.01, 50,0 мг, 0,09 ммоль) в 2,00 мл диоксана добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (63,0 мг, 0,30 ммоль) раствор карбоната натрия (0,11 мл, 0,22 ммоль), Xphos 3rd gen (7,00 мг, 0,01 ммоль) и Tetrakis (10,0 мг, 0,01 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 4 ч. при 100 °С. После охлаждения до КТ, реакционную смесь разбавляли с водой и экстрагировали три раза посредством DCM. Органические фазы сушили с использованием фазового сепаратора ISOLUTE ® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли с ACN/DMCO/TFA, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/TFA).

20

ЭРИ-МС: 623 [M+H]⁺

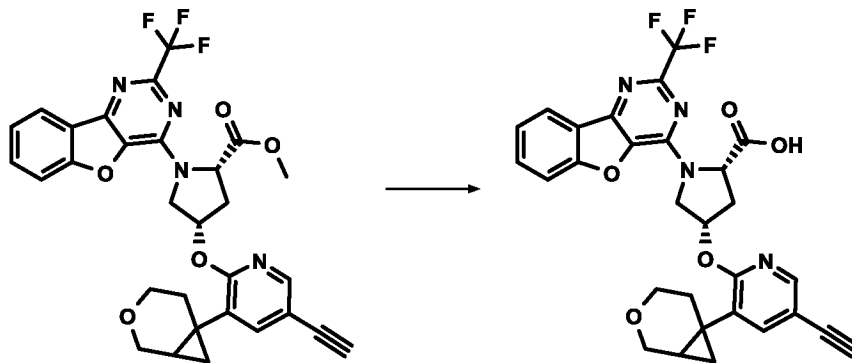
Ву (ВЭЖХ): 0,66 мин (метод А)

Нижеследующее соединение получали в соответствии с общей процедурой (ПРИМЕР 3.01), описанной ниже:

| Пр. | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|------|---|---|---------------------------|-------------------------|--|
| 3.02 | Пром. соед. 35.01 +  |  | 649 [M+H] ⁺ | 0.43 (F) | Растворитель: диоксан, 100 °С, 2 ч |
| 3.03 | Пром. соед. 35.04 +  |  | 709 [M+H] ⁺ | 1.13 (H) | Растворитель: диоксан, 100 °С, 2 ч |
| 3.04 | Пром. соед. 35.04 +  |  | 703 [M+H] ⁺ | 0.82 (H) | Растворитель: диоксан, 100 °С, 2 ч |

Пример 4.01 (общий способ)

(2S,4S)-4-[(5-этинил-3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}пиридин-2-ил)окси]-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Пром. соед. **48**

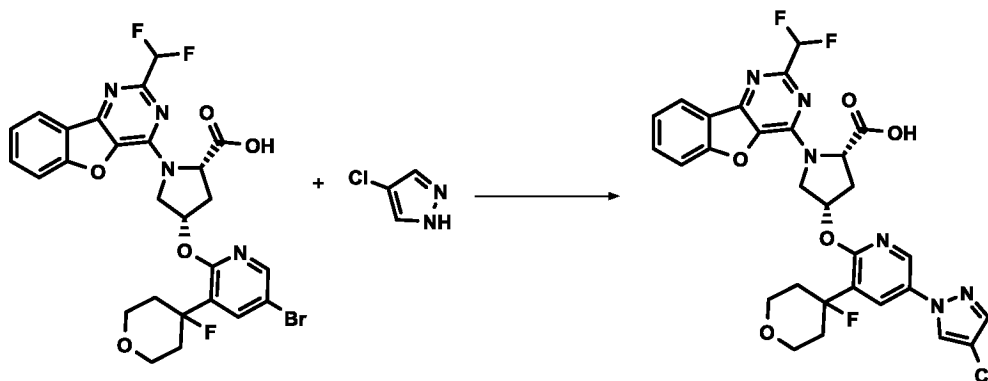
Пр. **4.01**

К метил (2S,4S)-4-[(5-этинил-3-{3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил}пиридин-2-ил)окси]-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **48**, 40.0 мг, 0,07 ммоль) в 1,50 мл метанола добавляли гидроксид лития (2,0 моль/л, 450 мл, 0,90 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/TFA).

ЭРИ-МС: 565 [M+H]⁺
Vu (ВЭЖХ): 1,03 мин (метод W)

Пример 5.01 (общий способ)

(2S,4S)-4-{{5-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-фторохап-4-ил)пиридин-2-ил}окси}-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



5

Пром. соед. **35.03**

Пр. **5.01**

К 4-хлор-1H-пиразолу (7,69 мг, 0,08 ммоль) добавляли в инертной атмосфере раствор (2S,4S)-4-{{5-бром-3-(4-фторохап-4-ил)пиридин-2-ил}окси}-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **35.03**, 30,4 мг, 0,05 ммоль) в 1,00 мл диоксана, затем Li(HMDS) (1 моль/л в ТГФ, 125 мкл, 0,13 ммоль) и tBu-Brett-Phos (3,91 мг, 0,01 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до КТ, смесь фильтровали, разбавляли с водой и АСН и очищали с помощью ВЭЖХ (АСН/Н₂О/ТФА).

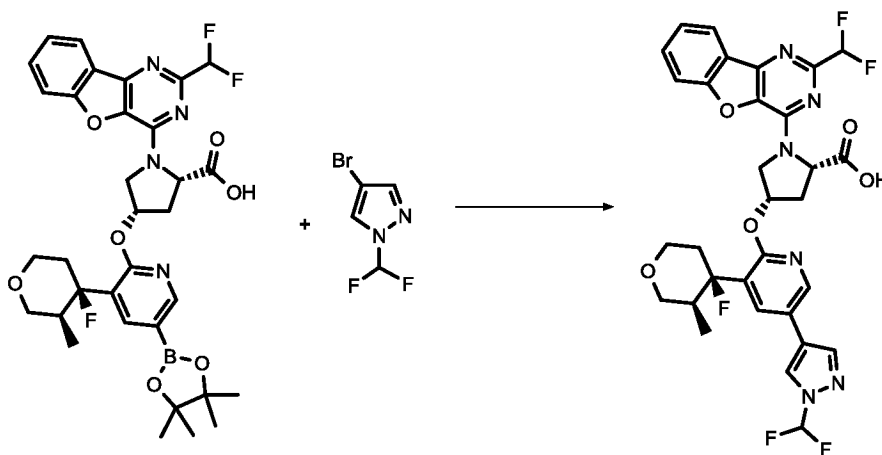
15

ЭРИ-МС: 629 [M+H]⁺

Вы (ВЭЖХ): 1,09 мин (метод J)

Пример 6.01 (общий способ):

(2S,4S)-4-({5-[1-(Дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-3-[(3S,4R)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



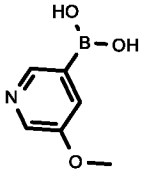
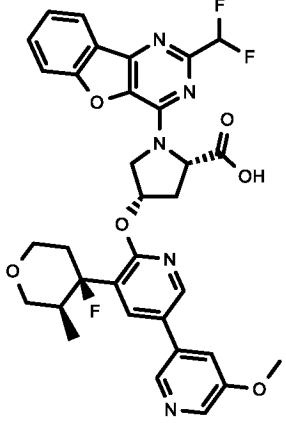
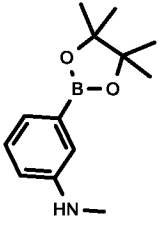
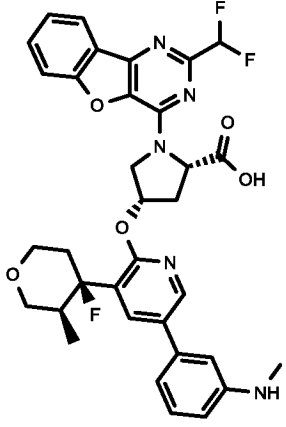
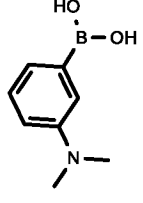
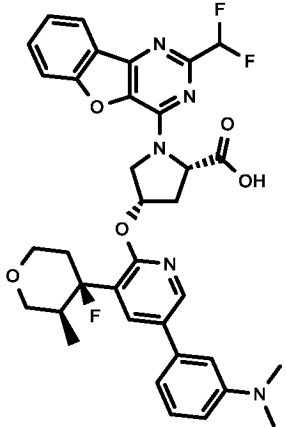
Пром. соед. **53**

Пр. **6.01**

К раствору (2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-
10 diaзатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-({3-
[(3S,4R)-4-фтор-3-метиолксан-4-ил]-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-
2-ил)-пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновой кислоты
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ **53**, 50 мг, 0,075 ммоль) в диоксане (3,0 мл)
в атмосфере азота добавляли 4-бром-1-(дифторметил)-1H-пиразол (39 мг, 0,20
15 ммоль), карбонат калия (2,0 моль/л водный раствор, 0,20 мл, 0,40 ммоль), и
Xrphos 3rd gen (6.33 мг, 0,00748 ммоль). Смесь нагревали при 100 °C в течение 2
ч. Смесь разбавляли с DMF, фильтровали и сырой продукт очищали с помощью
препаративной ВЭЖХ (колонка C18, ACN, H₂O-TFA, 60 °C).

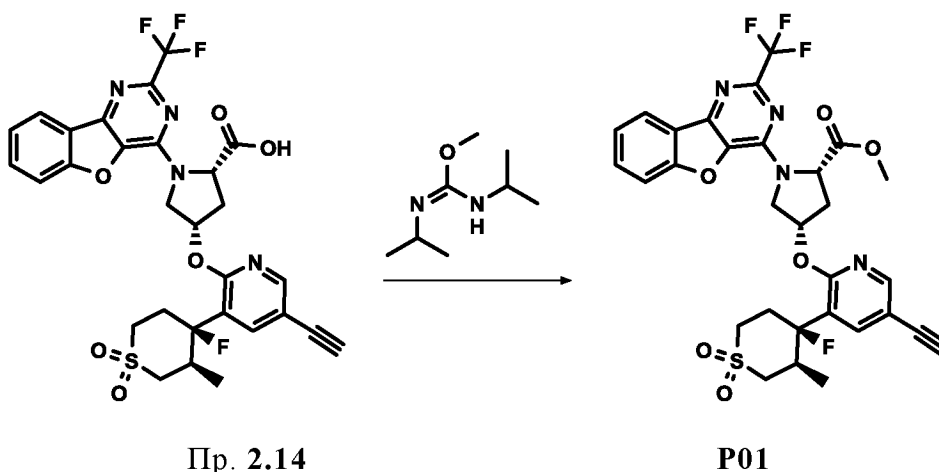
ЭРИ-МС: 709 [M+H]⁺
20 Ву (ВЭЖХ): 1,02 (метод Н)

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 6.01) описанной ниже:

| Пр. | Исходные вещества | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|------|--|---|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 6.02 | Пром. соед. 53 +  |  | 650 [M+H] ⁺ | 0.60 (A) | Диоксан, 90 °С, 3,5 ч. |
| 6.03 | Пром. соед. 53 +  |  | 648 [M+H] ⁺ | 0.84 (H) | Диоксан, 80 °С, 2 ч. |
| 6.04 | Пром. соед. 53 +  |  | 662 [M+H] ⁺ | 0.63 (D) | Диоксан, 80 °С, 2 ч. |

ПРОЛЕКАРСТВО P01 (общий способ)

**Метил-(2S,4S)-4-({5-циано-3-[(3R,4R)-4-фтор-3-метил-1,1-диоксо-1-*l*-6-тиан-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
5 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-
карбоксилат**

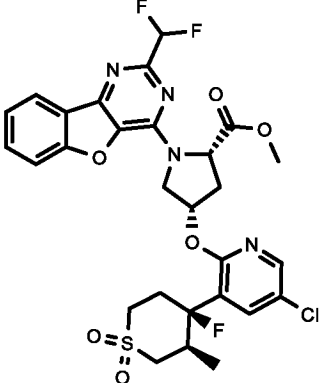
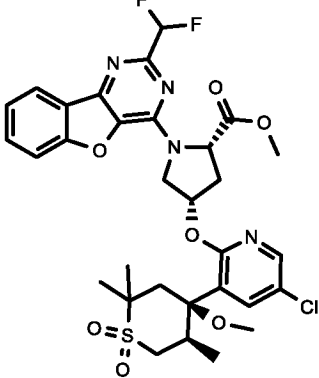


10 К (2S,4S)-4-({5-циано-3-[(3R,4R)-4-фтор-3-метил-1,1-диоксо-1-*l*-6-тиан-4-
ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
15 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен-6-ил]пирролидин-2-
карбоновой кислоте (ПРИМЕР 2.14, 15,0 мг, 0,02 ммоль) в 1,00 мл ТГФ
добавляли (Е)-N,N'-бис(пропан-2-ил)метокси-метанимидаид (43,1 мкл, 0,23
20 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 62 ч. Реакционную смесь разбавляли с
водой и ACN и очищали с помощью ВЭЖХ (ACN/H₂O/TFA).

ЭРИ-МС: 647 [M+H]⁺

Ву (ВЭЖХ): 0,99 мин (метод Н)

Следующие соединения были получены в соответствии с общей методикой
20 (PRODRUG P01) описанной ниже:

| № пролекарства | Исходное вещество | Структура | ЭРИ-МС | Ву (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|----------------|-------------------|--|---------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| P02 | Пр. 1.14 |  | 639 [M+H] ⁺ | 1.09 (H) | Растворитель: ТГФ, КТ 48 ч |
| P03 | Пр. 1.5 |  | 679 [M+H] ⁺ | 1.17 (H) | Растворитель: ТГФ, КТ, 62 ч |

ОБЩИЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Термины «температура окружающей среды» и «комнатная температура» используют взаимозаменяемо и обозначают температуру около 20 °С, например, от 15 до 25 °С.

Как правило, для полученных соединений получали спектры ¹H ЯМР и/или масс-спектры. Если не указано иное, все хроматографические операции проводили при комнатной температуре.

Список сокращений

| | |
|-----------|---|
| ACN | ацетонитрил |
| водн. | водный |
| Brettphos | 2-(дидецилгексилфосфино)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-триизопропил-1,1'-бифенил |
| BPR | регулятор обратного давления |
| °С | градус Цельсия |

| | |
|--------------|---|
| CH | циклогексан |
| CT | температура колонки |
| DA | диодная матрица |
| DAST | трифторид диэтиламиносеры |
| DBU | диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен |
| DCM | дихлорметан |
| Deoxo-Fluor® | трифторид бис-(2-метоксиэтил)-аминосеры |
| DIAD | диизопропилазодикарбоксилат |
| DIPEA | диизопропилэтиламин |
| DMA | диметилацетамид |
| DMAP | 4-диметиламинопиридин |
| DMF | N,N-диметилформамид |
| ds-mix | диастереоизомерная смесь цис/транс |
| ent | энантиочистый |
| ЭРИ-МС | масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением |
| EtOAc | этилацетат |
| экв. | эквивалент |
| Пр. | ПРИМЕР |
| FA | муравьиная кислота |
| ГХ/МС | газовая хроматография-масс-спектрометрия |
| ч | час |
| HCl | соляная кислота |
| HATU | [диметиламино-(1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-метиле́н]-диметил-аммония гексафторфосфат |
| HMPA | гексаметилфосфорамид |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| Пром. соед. | ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ |

| | |
|--|--|
| IPA | изопропиловый спирт |
| K ₂ CO | карбонат калия |
| KOH | гидроксид калия |
| л | литр |
| LDA | диизопропиламид лития |
| LiAlH ₄ | литий-алюминиевый гидрид |
| LiHMDS | гексаметилдисилазид лития |
| mCPBA | мета-хлорпербензойная кислота |
| MeOH | метанол |
| мин | минута(ы) |
| мл | миллилитр |
| МС | масс-спектр |
| NH ₃ | аммиак |
| NH ₄ OH | раствор NH ₃ в воде |
| NMP | <i>N</i> -метил-2-пирролидон |
| PE | петролейный эфир |
| PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид |
| Pd(dppf)Cl ₂ | (1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен)-дихлорпалладий (II) |
| Pd(PPh ₃) ₄ | тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) |
| Pd(OH) ₂ /C | гидроксид палладия на угле 20 % |
| psi | фунт на квадратный дюйм |
| pTsOH·H ₂ O | моногидрат <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты |
| рац | рацемическая смесь или рацемат |
| рац-цис | рацемическая смесь цис-диастереоизомера |
| рац-транс | рацемическая смесь транс-диастереоизомеров |
| КТ | комнатная температура (около 20 °С) |

| | |
|---------------------------|---|
| By | время удерживания (в минутах) |
| scCO ₂ | сверхкритический диоксид углерода |
| TBAF | фторид тетрабутиламмония |
| tBu-Brett-Phos | 2-(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил |
| TEAF | формиат триэтиламмония |
| Tetrakis | тетраakis(трифенилфосфин)-палладий-(0) |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| TFAA | ангидрид трифторуксусной кислоты |
| ТГФ | тетрагидрофуран |
| Xphos | 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил |
| Xphos 3 rd gen | (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат |
| Ziram | цинковая соль диметилдитиокарбаминовой кислоты |

Аналитические методы (ВЭЖХ/СФХ):

Метод А

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % TFA) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--------------------------------|---------|----------------|
| 0.00 | 99 | 1 | 1.6 |
| 0.02 | 99 | 1 | 1.6 |
| 1.00 | 0 | 100 | 1.6 |
| 1.10 | 0 | 100 | 1.6 |

колонка: Xbridge VEN C18_2.1 x 30 мм, 1,7 мкм; СТ: 60 °С

Метод В

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1% TFA) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------------|---------|----------------|
| 0.00 | 97 | 3 | 2.2 |
| 0.20 | 97 | 3 | 2.2 |
| 1.20 | 0 | 100 | 2.2 |
| 1.25 | 0 | 100 | 3.0 |
| 1.40 | 0 | 100 | 3.0 |

колонка: Stable Bond (Agilent) 1.8 мкм; 3.0 x 30 мм; СТ: 60 °С

Метод С (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 90 | 10 | 2.0 |
| 4.00 | 90 | 10 | 2.0 |

колонка: CHIRAL ART Cellulose_SC (YMC) 3.0 мкм; 3.0 x 100 мм; СТ: 40 °С, ВР: 2175 PSI, Прибор: Agilent 1260 Infinity II СФХ с DAD

Метод D

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % NH ₄ OH) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--|---------|----------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.5 |
| 1.30 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.50 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.60 | 95 | 5 | 1.5 |

колонка: Xbridge C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм (Waters); СТ: 60 °С

Метод E (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 90 | 10 | 2.0 |
| 4.00 | 90 | 10 | 2.0 |

колонка: Chiralpak IG (Daicel) 3.0 мкм; 3.0 x 100 мм; СТ: 40 °С

Метод F

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % NH ₃) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--|---------|----------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.3 |
| 0.02 | 95 | 5 | 1.3 |
| 1.00 | 0 | 100 | 1.3 |
| 1.30 | 0 | 100 | 1.3 |

колонка: Xbridge ВЕН (Waters) C18_2.1 x 30 мм, 2,5 мкм; СТ: 60 °С

Метод G (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % IPA 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|
|-------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|

| | | | |
|------|----|----|-----|
| 0.00 | 75 | 25 | 4.0 |
| 10.0 | 75 | 25 | 4.0 |

колонка: Chiralpak IG (Daicel) 4.6 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С

Метод Н

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % TFA) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--------------------------------|---------|----------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.5 |
| 1.30 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.50 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.60 | 95 | 5 | 1.5 |

колонка: Sunfire C18 (Waters) 2,5 мкм; 3.0 x 30 мм; СТ: 60 °С

Метод I (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|------------|----------------|
| 0.00 | 97 | 3 | 1.3 |
| 2.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.51 | 97 | 3 | 1.3 |
| 4.00 | 97 | 3 | 1.3 |

колонка: Acquity UPC2 VEN 2-EP (Waters) 3.0 x 100 мм, 1.7 мкм; СТ: 30 °С

Метод J

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % TFA) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--------------------------------|---------|----------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.5 |
| 1.30 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.50 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.60 | 95 | 5 | 1.5 |

5 колонка: Sunfire C18 (Waters) 2,5 мкм; 3.0 x 30 мм; СТ: 60 °С

Метод K (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % IPA 20 mM NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|
| 0.00 | 80 | 20 | 2.0 |
| 4.00 | 80 | 20 | 2.0 |

колонка: Chiral Art Amylos-C Neo (YMC) 3,0 мкм; 3.0 x 100 мм; СТ: 40 °С

Метод L (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % метанол | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|---------------|----------------|
| 0.00 | 97 | 3 | 1.3 |
| 2.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.51 | 97 | 3 | 1.3 |
| 4.00 | 97 | 3 | 1.3 |

колонка: Acquity UPC2 Torus 2-PIС (Waters) 1,7 мкм; 3.0 x 100 мм; СТ: 30 °С

Метод M (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % IPA 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|
| 0.00 | 70 | 30 | 2.0 |
| 4.00 | 70 | 30 | 2.0 |

колонка: Chiral Art Amylos-C Neo (YMC) 3,0 мкм; 3,0 x 100 мм; СТ: 40 °С

Метод N (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 80 | 20 | 4.0 |
| 10.00 | 80 | 20 | 4.0 |

колонка: CHIRAL ART Cellulose_SC (YMC) 5,0 мкм; 4,6 x 250 мм; СТ: 40 °С

Метод O (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 75 | 25 | 4.0 |
| 10.00 | 75 | 25 | 4.0 |

колонка: CHIRAL ART Cellulose_SC (YMC) 5,0 мкм; 4,6 x 250 мм; СТ: 40 °С

Метод P (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 70 | 30 | 4.0 |
| 10.00 | 70 | 30 | 4.0 |

колонка: CHIRAL ART Cellulose_SC (YMC) 5,0 мкм; 4,6 x 250 мм; СТ: 40 °С

Метод Q (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 mM NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 65 | 35 | 4.0 |
| 10.0 | 65 | 35 | 4.0 |

колонка: Chiralpak IG (Daicel) 4.6 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С

Метод R (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 mM NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 60 | 40 | 4.0 |
| 10.0 | 60 | 40 | 4.0 |

колонка: Chiralpak IG (Daicel) 4.6 x 250 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С

Метод S (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 mM NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|----------------|
| 0.00 | 60 | 40 | 2.0 |
| 4.0 | 60 | 40 | 2.0 |

колонка: Chiralpak IG (Daicel) 3.0 x 100 мм, 3 мкм; СТ: 40 °С

Метод T (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|------------|----------------|
| 0.00 | 97 | 3 | 1.3 |
| 2.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.51 | 97 | 3 | 1.3 |
| 4.00 | 97 | 3 | 1.3 |

колонка: Acquity UPC2 ВЕН (Waters) 3.0 x 100 мм, 1,7 мкм; СТ: 30 °С

Метод U (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|------------|----------------|
| 0.00 | 97 | 3 | 1.3 |
| 2.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.50 | 55 | 45 | 1.3 |
| 3.51 | 97 | 3 | 1.3 |
| 4.00 | 97 | 3 | 1.3 |

колонка: Acquity UPC2 Torus DEA (Waters) 3.0 x 100 мм, 1,7 мкм; СТ: 30 °С

Метод V (СФХ)

| Время (мин) | об. % scCO ₂ | об. % MeOH 20 мМ NH ₃ | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 2.0 |
| 3.60 | 40 | 60 | 2.0 |
| 4.00 | 40 | 60 | 2.0 |

колонка: Lux Cellulose-4 (Phenomenex) 3.0 x 100 мм, 3 мкм; СТ: 40 °С

Метод W

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % TFA) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--------------------------------|---------|-------------------|
| 0.00 | 97 | 3 | 2.2 |
| 0.20 | 97 | 3 | 2.2 |
| 1.20 | 0 | 100 | 2.2 |
| 1.25 | 0 | 100 | 3.0 |
| 1.40 | 0 | 100 | 3.0 |

колонка: Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм (Waters); СТ: 60 °С

Метод X

| Время (мин) | об. % воды +0,04 % (об./об.)TFA | об. % ACN +0,02 % (об./об.) TFA | Поток [мл/мин] |
|-------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.0 |
| 1.00 | 5 | 95 | 1.0 |
| 1.80 | 0 | 100 | 1.0 |
| 1.81 | 95 | 5 | 1.2 |
| 2.00 | 95 | 5 | 1.2 |

колонка: Kinetex C18 30x2,1 мм, 5 мкм; СТ: 40 °С, Инструмент: Agilent 1200 & G6120B

Метод Z

| Время (мин) | об. % воды (вкл. 0,1 % TFA) | об. % I | Поток [мл/мин] |
|-------------|--------------------------------|---------|-------------------|
| 0.0 | 95 | 5 | 1.5 |
| 1.3 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.5 | 0 | 100 | 1.5 |

колонка: Sunfire C18_3.0 x 30 мм_2,5 мкм (Waters Acquity); СТ: 60 °С

Аналитическая ГХ-МС:

Метод GC01

| Время (мин) | % раств. [Helium] | Темп. [°C] | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------|------------|----------------|
| 0.00 | 100 | 50 | 2.1 |
| 1.00 | 100 | 50 | 2.1 |
| 2.80 | 100 | 170 | 2.1 |
| 6.00 | 100 | 320 | 2.1 |
| 8.50 | 100 | 320 | 2.1 |

Устройство: Agilent GC 7890A с FI- и МС детектором, Колонка: Optima 5HT, 15m x 0,25m x 0,25 мкм Производитель колонки: Macherey-Nagel, температура впрыска: 280 °C Температура источника ионов: 300 °C Температурный квадруполь: 150 °C

5 ПРИМЕРЫ

5.1 Примерные соединения

5 Следующие примеры соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II''), как суммировано в Таблице 1, были синтезированы и протестированы в отношении их фармакологических свойств в отношении их эффективности ингибировать активность cGAS.

10 В частности, «биохимические (*in vitro*) значения IC50» в отношении ингибирования cGAS (hcGAS IC50), «значения IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных вирусом клетках THP1» (THP_(vir) IC50), «значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных cGAMP клетках THP1» (THP_(cGAMP) IC50) и «значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированной dsDNA цельной крови человека» (hWB IC50) определяли экспериментально в соответствии с методами анализа, описанными в разделе 6 ниже. Результаты суммированы в таблице 1.

15 Примеры соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II''), как суммировано в Таблице 1, демонстрируют одновременно следующие три свойства:

• удовлетворительное «биохимическое (*in vitro*) значение IC50 в
20 отношении ингибирования (с IC50 hcGAS ≤ 100 нМ, предпочтительно ≤ 50 нМ, в частности ≤ 10 нМ),

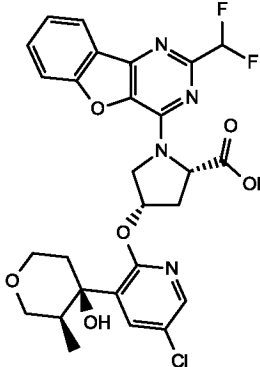
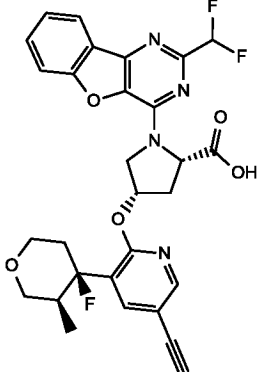
- удовлетворительное «клеточное значение IC50 в отношении ингибирования cGAS» (с $THP1_{(vir)} IC50 \leq 1$ мкМ, предпочтительно ≤ 500 нМ, более предпочтительно ≤ 100 нМ, в частности ≤ 50 нМ)

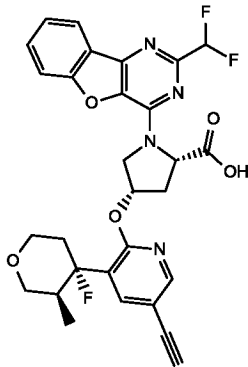
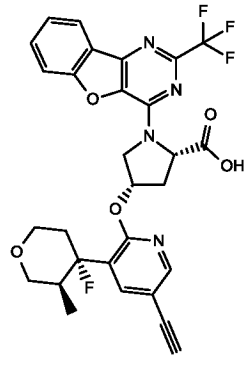
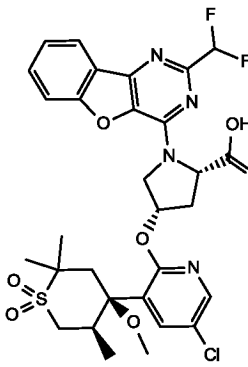
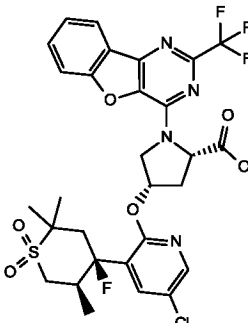
и

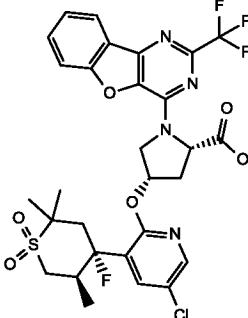
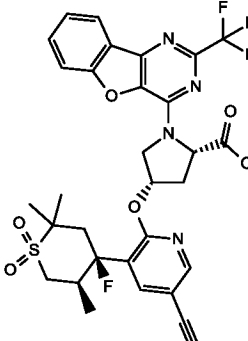
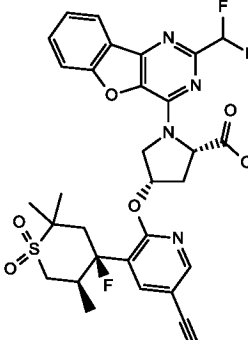
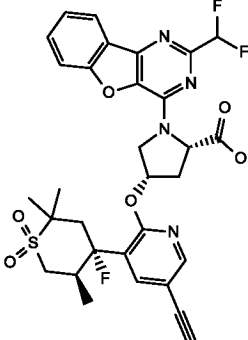
5 • удовлетворительная селективность в отношении ингибирования cGAS (с соотношением $THP1_{(cGAMP)} IC50 / THP1_{(vir)} IC50 \geq 10$, более предпочтительно ≥ 50 , более предпочтительно ≥ 500 , в частности ≥ 1000).

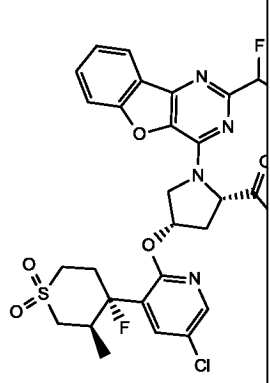
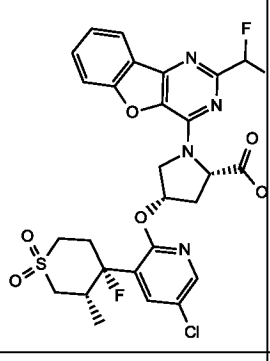
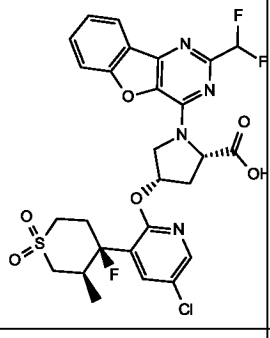
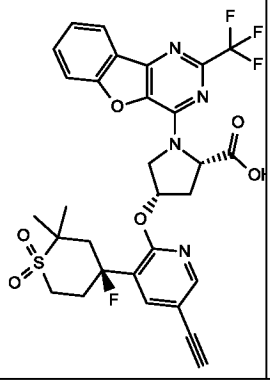
10 Кроме того, примеры соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') также демонстрируют приемлемые значения IC50 в отношении ингибирования индукции IFN у стимулированных дцДНК цельной крови человека (hWB IC50).

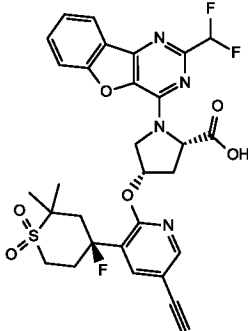
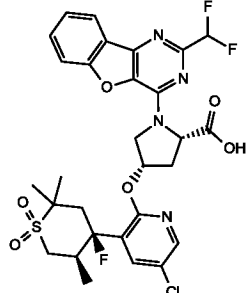
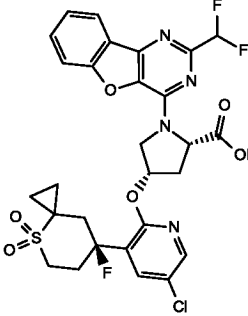
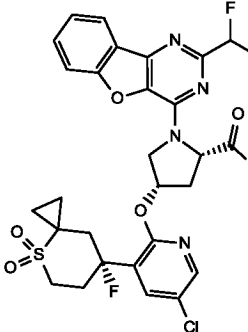
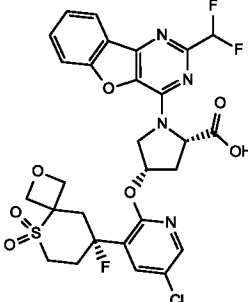
Таблица 1: Фармакологические свойства примеров соединений в соответствии с изобретением

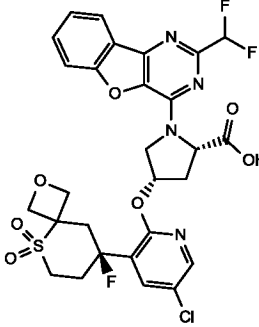
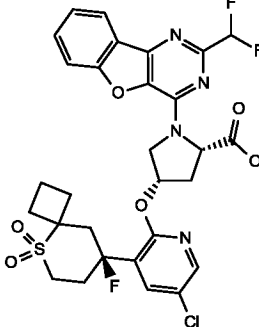
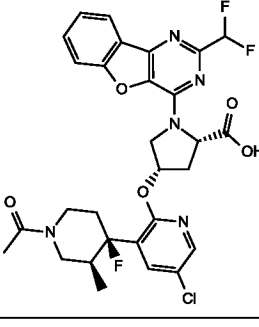
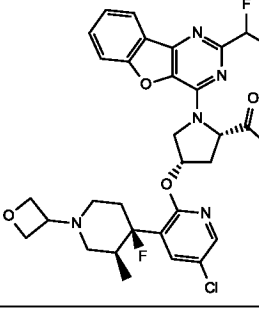
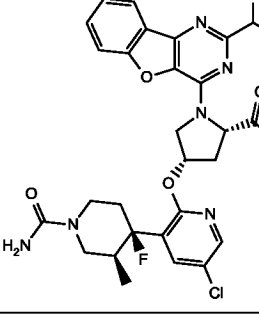
| № Пр. | Структура | hcGAS IC50 [нМ] | THP1 _(vir) IC50 [нМ] | THP1 _(cGAMP) IC50 [нМ] | Соотношение THP1 _(cGAMP) IC50 / THP1 _(vir) IC50 | hWB IC50 [нМ] |
|-------|---|-----------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|---------------|
| 1.01 |  | 5 | 530 | >16600 | >31 | |
| 1.02 |  | 3 | 351 | 18922 | 54 | 103 |

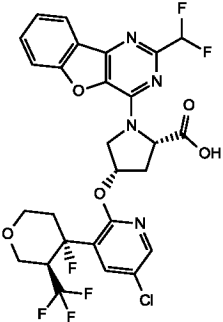
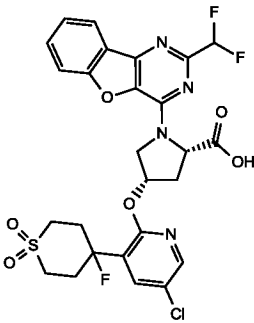
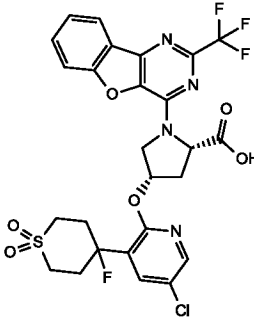
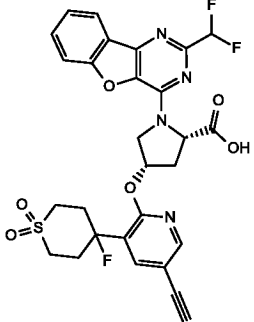
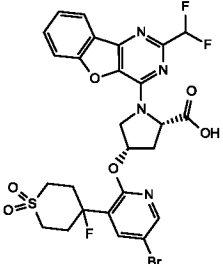
| | | | | | | |
|-------------|---|----------|------------|------------------|---------------|------------|
| <p>1.03</p> |  | <p>2</p> | <p>283</p> | <p>>16599</p> | <p>>59</p> | <p>137</p> |
| <p>1.04</p> |  | <p>4</p> | <p>378</p> | <p>24920</p> | <p>66</p> | <p>648</p> |
| <p>1.05</p> |  | <p>2</p> | <p>44</p> | <p>13188</p> | <p>298</p> | <p>135</p> |
| <p>1.06</p> |  | <p>5</p> | <p>12</p> | <p>5822</p> | <p>479</p> | <p>24</p> |

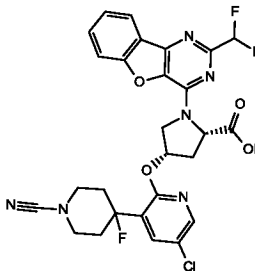
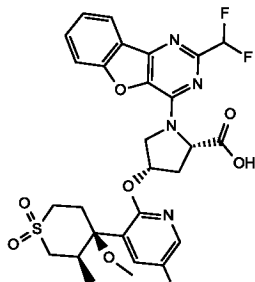
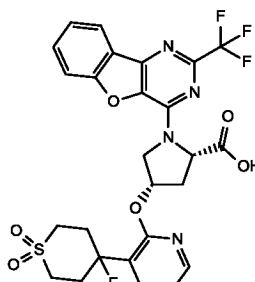
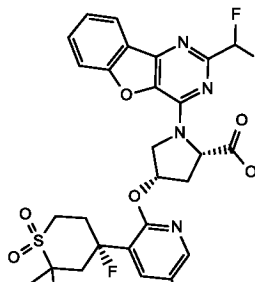
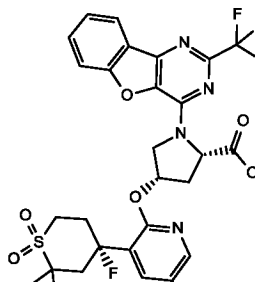
| | | | | | | |
|------|---|----|-----|-------|-------|-----|
| 1.07 |  | 69 | 216 | 3676 | 17 | 213 |
| 1.08 |  | 4 | 4 | 13932 | 3275 | 16 |
| 1.09 |  | 4 | <5 | 15822 | >2935 | 4 |
| 1.10 |  | 40 | 82 | 2245 | 28 | 70 |

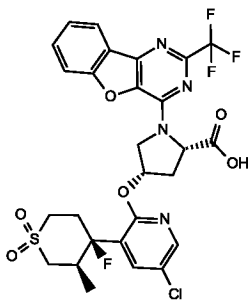
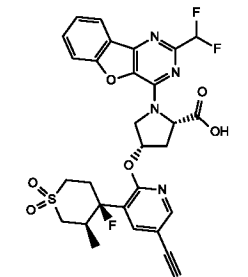
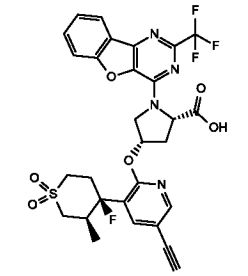
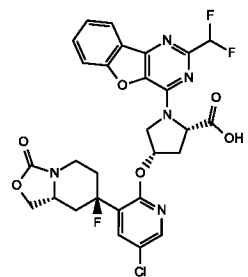
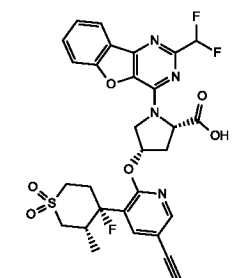
| | | | | | | |
|------|---|---|-----|--------|------|-----|
| 1.11 |  | 2 | 731 | >16611 | >23 | 194 |
| 1.12 |  | 9 | 314 | 15335 | 49 | 270 |
| 1.13 |  | 2 | 6 | 22502 | 3491 | 6 |
| 1.14 |  | 9 | 42 | 5280 | 127 | 53 |

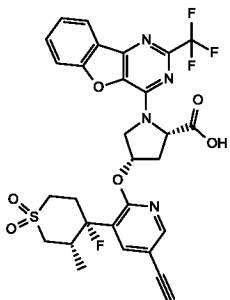
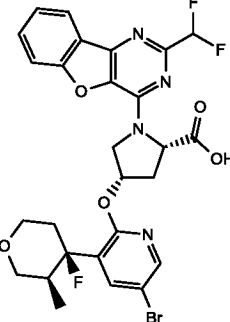
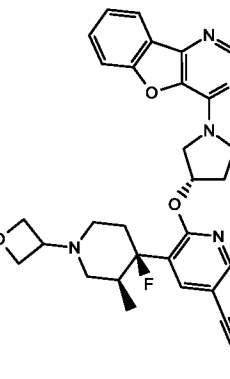
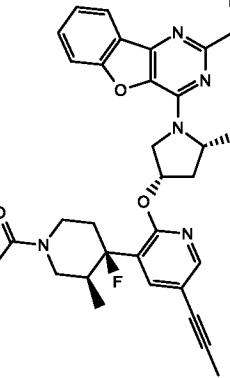
| | | | | | | |
|-------------|---|----------|------------|--------------|-------------|------------|
| <p>1.15</p> |  | <p>6</p> | <p>11</p> | <p>10200</p> | <p>963</p> | <p>22</p> |
| <p>1.16</p> |  | <p>5</p> | <p>8</p> | <p>8237</p> | <p>1055</p> | <p>6</p> |
| <p>1.17</p> |  | <p>3</p> | <p>54</p> | <p>22148</p> | <p>412</p> | <p>45</p> |
| <p>1.18</p> |  | <p>9</p> | <p>535</p> | <p>10870</p> | <p>20</p> | <p>287</p> |
| <p>1.19</p> |  | <p>5</p> | <p>566</p> | <p>13976</p> | <p>25</p> | <p>316</p> |

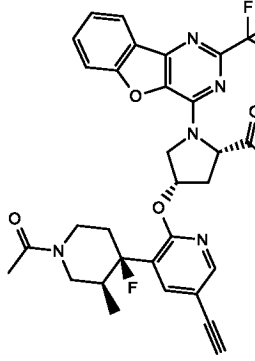
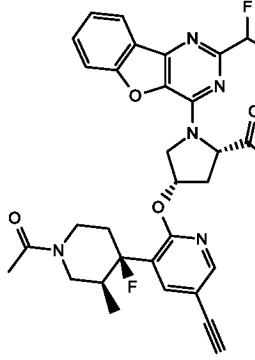
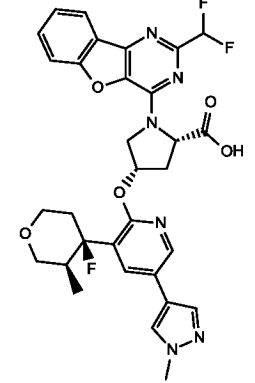
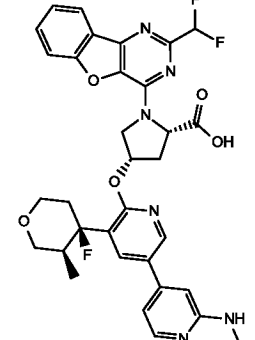
| | | | | | | |
|------|---|----|-----|-------|-----|-----|
| 1.20 |  | 3 | 139 | 15484 | 111 | 55 |
| 1.21 |  | 5 | 126 | 9282 | 74 | 76 |
| 1.22 |  | 4 | 85 | 16070 | 189 | 114 |
| 1.23 |  | 15 | 185 | 8404 | 45 | 165 |
| 1.24 |  | 7 | 248 | 21832 | 88 | 479 |

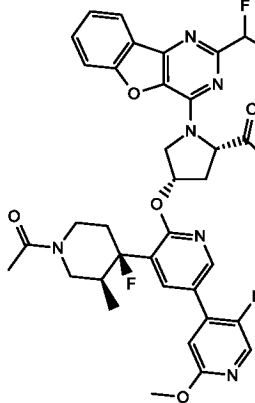
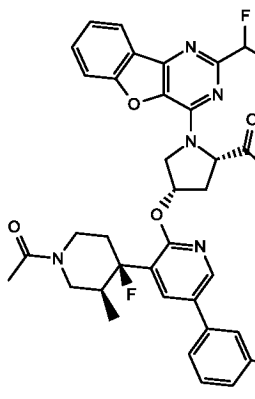
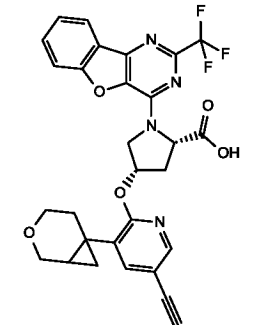
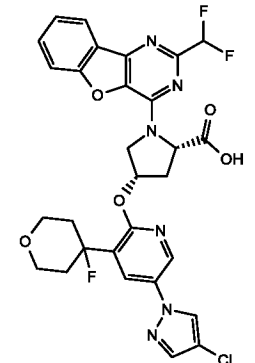
| | | | | | | |
|------|---|----|-----|--------|------|-----|
| 1.25 |  | 10 | 712 | 13538 | 19 | 502 |
| 2.01 |  | 3 | 179 | >16612 | >93 | |
| 2.02 |  | 4 | 540 | >16620 | >31 | 89 |
| 2.03 |  | 2 | 112 | >16611 | >148 | 40 |
| 2.04 |  | 5 | 638 | >16619 | >26 | 115 |

| | | | | | | |
|------|---|----|-----|--------|-----|-----|
| 2.05 |  | 6 | 718 | 16748 | 23 | 945 |
| 2.06 |  | 8 | 314 | 14568 | 46 | 287 |
| 2.07 |  | 2 | 688 | >16624 | >24 | 97 |
| 2.08 |  | 5 | 25 | 11999 | 479 | 28 |
| 2.09 |  | 11 | 168 | 5494 | 33 | 90 |

| | | | | | | |
|------|---|---|-----|--------|-------|-----|
| 2.10 |  | 3 | 4 | 18848 | 4605 | 15 |
| 2.11 |  | 2 | 4 | >16623 | >3829 | 3 |
| 2.12 |  | 3 | 8 | 21781 | 2619 | 8 |
| 2.13 |  | 7 | 818 | >16601 | >20 | 582 |
| 2.14 |  | 5 | 248 | 7756 | 31 | 124 |

| | | | | | | |
|------|---|----|-----|--------|-----|-----|
| 2.15 |  | 6 | 207 | 10276 | 50 | 291 |
| 2.16 |  | 4 | 125 | >16628 | 133 | 325 |
| 2.17 |  | 96 | 382 | 3921 | 10 | 287 |
| 2.18 |  | 13 | 59 | 12633 | 215 | 97 |

| | | | | | | |
|-------------|---|----------|-----------|------------------|----------------|-----------|
| <p>2.19</p> |  | <p>5</p> | <p>23</p> | <p>9962</p> | <p>435</p> | <p>57</p> |
| <p>2.20</p> |  | <p>4</p> | <p>17</p> | <p>9888</p> | <p>583</p> | <p>25</p> |
| <p>3.01</p> |  | <p>2</p> | <p>81</p> | <p>>16596</p> | <p>>205</p> | <p>51</p> |
| <p>3.02</p> |  | <p>2</p> | <p>23</p> | <p>4710</p> | <p>201</p> | <p>53</p> |

| | | | | | | |
|-------------|---|-----------|--------------|------------------|---------------|-------------|
| <p>3.03</p> |  | <p>12</p> | <p>18</p> | <p>10361</p> | <p>568</p> | <p>53</p> |
| <p>3.04</p> |  | <p>29</p> | <p>16</p> | <p>10467</p> | <p>650</p> | <p>46</p> |
| <p>4.01</p> |  | <p>8</p> | <p>784</p> | <p>>16596</p> | <p>>21</p> | <p>1499</p> |
| <p>5.01</p> |  | <p>12</p> | <p>1,001</p> | <p>>16610</p> | <p>>17</p> | <p>2886</p> |

| | | | | | | |
|-------------|--|-----------|-----------|------------------|-----------------|-----------|
| <p>6.01</p> | | <p>5</p> | <p>35</p> | <p>>9994</p> | <p>>289</p> | <p>82</p> |
| <p>6.02</p> | | <p>6</p> | <p>5</p> | <p>>16619</p> | <p>>3212</p> | <p>45</p> |
| <p>6.03</p> | | <p>10</p> | <p>35</p> | <p>9508</p> | <p>276</p> | <p>38</p> |
| <p>6.04</p> | | <p>17</p> | <p>21</p> | <p>7682</p> | <p>371</p> | <p>75</p> |

5.2 Сравнение примерных соединений с соединениями из известного уровня техники

5.2.1 Соединения из WO 2020/142729

5 В WO 2020/142729 раскрыты ингибиторы cGAS с частично сходной структурой. На страницах 44 и 45 заявки WO 2020/142729 были раскрыты «биохимические (in vitro) значения IC50» в отношении ингибирования cGAS (соответствующие «hcGAS IC50»). Таким образом, соединения с «биохимическим (in vitro) значением IC50» менее 100 нМ были отнесены к «группе А», соединения с «биохимическим (in vitro) значением IC50» более 100 нМ и менее 500 нМ. были отнесены к «группе В», соединения с «биохимическим (in vitro) значением IC50» более 500 нМ и менее 1 мкМ были отнесены к «группе С», соединения с «биохимическим (in vitro) значением IC50» более 1 мкМ и менее 10 мкМ было отнесено к «группе D», а соединения с «биохимическим (in vitro) значением IC50» более 10 мкМ были отнесены к «группе E» (см. стр. 44 WO 2020/142729).

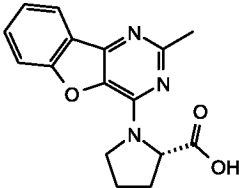
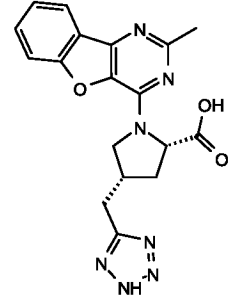
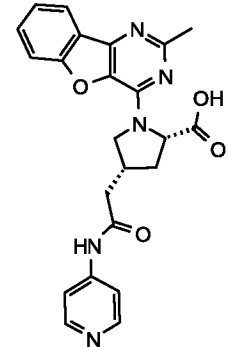
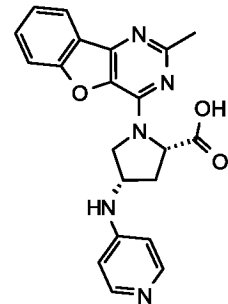
На странице 45 WO 2020/142729 раскрыто, что только соединение № 25 может быть отнесено к «группе А», имеющее «биохимическое (in vitro) значение IC50» менее 100 нМ. Все другие примеры соединений WO 2020/142729 демонстрируют «биохимические (in vitro) значения IC50», превышающие 100 нМ.

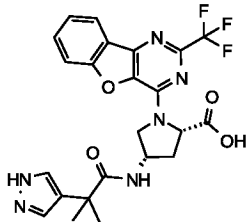
5.2.2 Сравнение примеров в соответствии с изобретением и примеров из WO 2020/142729

25 Отдельные соединения из предшествующего уровня техники WO 2020/142729 были синтезированы, а затем протестированы на предмет их фармакологических свойств в отношении их способности ингибировать путь cGAS/STING. В частности, «биохимические (in vitro) значения IC50» в отношении ингибирования cGAS (hcGAS IC50), «клеточные значения IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных вирусом клетках THP1» (THP1_(vir) IC50), «клеточное значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных cGAMP клетках THP1» (THP1_(cGAMP) IC50) и «значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в цельной крови человека» (hWB) были экспериментально определены для структурно наиболее

близких примеров WO 2020/142729 согласно методам анализа, как описано в разделе 6 ниже (см. Таблицу 2).

Таблица 2: Фармакологические свойства ряда примерных соединений из WO 2020/142729

| № примера (как описано в WO 2020/142729) | Структура | hcGAS IC50 [нМ] | THP1 _(vir) IC50 [нМ] | THP1 _(cGAMP) IC50 [нМ] | hWB IC50 [нМ] |
|---|---|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| 15 |  | 2700 | >17000 | >17000 | - |
| 25 |  | 55 | >17000 | >17000 | >9992 |
| 28 |  | 630 | >32000 | >17000 | >9990 |
| 38 |  | 3000 | >17000 | >17000 | >9990 |

| | | | | | |
|----|---|-----|-------|-------|-------|
| 58 |  | 320 | 21000 | 23000 | >9982 |
|----|---|-----|-------|-------|-------|

Фармакологические свойства примеров соединений в соответствии с изобретением, суммированные в Таблице 1, и соответствующие фармакологические свойства соединений WO 2020/142729 можно сравнивать друг с другом, поскольку они были экспериментально определены в соответствии с теми же процедурами анализа, которые описаны в разделе 6 ниже.

Из данных, показанных в Таблице 2, ясно, что все примеры соединений из WO 2020/142729 демонстрируют «биохимические (*in vitro*) значения IC₅₀» (= hcGAS IC₅₀), которые значительно превышают 100 нМ – за единственным исключением примера № 25 из WO 2020/142729 (в WO 2020/142729, обозначенном в «Группе А», имеющем «биохимическое (*in vitro*) значение IC₅₀» (= hcGAS IC₅₀) менее 100 нМ). В отличие от этого, все соединения примеров в соответствии с изобретением имеют «биохимические (*in vitro*) значения IC₅₀» (hcGAS IC₅₀) менее 100 нМ. Однако пример № 25 из WO 2020/142729, который имеет «биохимическое (*in vitro*) значение IC₅₀» (hcGAS IC₅₀) 55 нМ, совершенно не соответствует критерию выбора «удовлетворительной клеточной ингибирующей активности», показанной посредством IC₅₀THP1_(vir) ниже 1 мкМ, поскольку IC₅₀ THP1_(vir) для примера № 25 WO 2020/142729 составляет 17 мкМ.

5.3 Пролекарства

Известно, что эфиры активных средств с группой карбоновой кислоты могут представлять собой жизнеспособные пролекарства, которые могут, например, проявлять улучшенную пероральную абсорбцию/биодоступность по сравнению с соответствующим активным средством. Часто используемыми пролекарствами активных средств с группой карбоновой кислоты являются, например, метиловые эфиры, этиловые эфиры, изопропиловые эфиры и т. д. (см. Beaumont и соавт., Current Drug Metabolism, 2003, том 4, выпуск 6, 461 - 485).

Кроме того, Nakamura и соавт., Bioorganic & Medicinal Chem., том 15, выпуск 24, сс. 7720-7725 (2007), описывает, что также производные N-

ацилсульфонамида и производные N-ацилсульфонилмочевины специфического активного средства со свободной группой карбоновой кислоты потенциально могут быть жизнеспособными пролекарствами.

Кроме того, были обнаружены экспериментальные указания на то, что также метиловые эфиры примерных соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') представляют собой жизнеспособные пролекарства ингибиторов (I), (I'), (I''), (II') и (II'').

Соединения **P01**, **P02** и **P03** представляют собой метиловые эфиры соединений примера **2.12**, **1.13** и **1.05**, соответственно и, следовательно, могут представлять собой жизнеспособные пролекарства соответствующих примерных соединений.

P01, **P02** и **P03** были синтезированы и протестированы на предмет их фармакологических свойств в отношении их способности ингибировать путь cGAS/STING. Впоследствии экспериментально определенные фармакологические свойства пролекарств **P01**, **P02** и **P03** сравнивали с соответствующими фармакологическими свойствами соответствующих соединений примеров **2.12**, **1.13** и **1.05**, которые суммированы в Таблице 3.

Это сравнение между примерным соединением и соответствующим ему пролекарством показывает, что значения IC₅₀ hcGAS для примерных соединений всегда составляют около или даже меньше 10 нМ, тогда как значения IC₅₀ hcGAS для соответствующих пролекарств всегда чрезвычайно велики, что означает, как правило, большие значения, чем по меньшей мере 7000 нМ. Такая большая разница между примерным соединением, с одной стороны, и его соответствующим пролекарством, с другой стороны, никогда не наблюдается для соответствующих значений THP_{1(vir)}IC₅₀, которые всегда остаются в одном и том же диапазоне между соединением примера и его соответствующим пролекарством (см. Таблицу). 3, например, для примера № 2.12 и его соответствующего пролекарства P01).

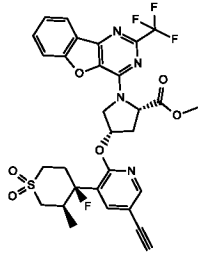
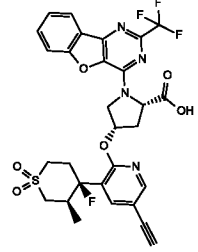
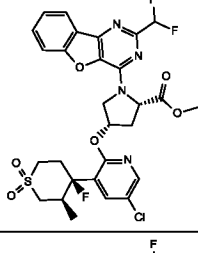
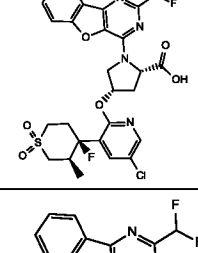
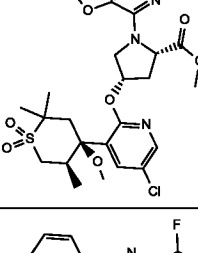
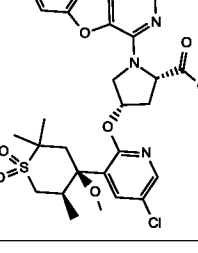
Одним из возможных объяснений этого наблюдения является то, что все примерные соединения (которые представляют собой «лекарственные средства») имеют свободную карбоксильную группу, которая, по-видимому, имеет решающее значение для ингибирования активности cGAS, тогда как во всех «пролекарствах» карбоксильная группа маскируется группой карбоксиметилового эфира. Следовательно, пролекарства теряют свою

ингибирующую эффективность в «анализе человеческого фермента cGAS *in vitro*» (см. раздел 6.1 ниже), поскольку в этом анализе отсутствуют внутриклеточные ферменты, расщепляющие группу карбоксиметилового эфира. Таким образом, пролекарства демонстрируют чрезвычайно высокие «биохимические (*in vitro*) значения IC50» (=hcGAS IC50) в этом «анализе *in vitro* человеческого фермента cGAS», тогда как соответствующие соединения примеров (которые представляют собой лекарственные средства или активные агенты) демонстрируют небольшие «биохимические (*in vitro*) значения IC50» (=hcGAS IC50).

10 В «клеточном анализе cGAS человека и встречном клеточном анализе» (см. раздел 6.2 ниже) присутствуют эндогенные клеточные ферменты, которые расщепляют группу карбоксиметилового эфира. Следовательно, не только сами примерные соединения (то есть сами лекарства или активные средства) демонстрируют небольшие значения $THP1_{(vir)}IC50$, но также соответствующие пролекарства демонстрируют относительно небольшие «значения $THP1_{(vir)}IC50$ », поскольку в этом «клеточном анализе cGAS человека» метиловый эфир пролекарств может расщепляться эндогенными внутриклеточными ферментами до соответствующего лекарственного средства/активного средства, которое снова проявляет ингибирующую эффективность.

20 Это объяснение вместе с измерениями, показанными в Таблице 3, подразумевает, что производные метиловых эфиров соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II''), по-видимому, действительно представляют собой жизнеспособные пролекарства соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II''), которые сами по себе не обладают ингибирующей активностью в отношении биохимического ингибирования cGAS человека *in vitro*. Однако при расщеплении метилового эфира эндогенными внутриклеточными ферментами образуются соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') (активные средства), которые снова проявляют ингибирующую активность в отношении пути cGAS/STING.

Таблица 3: Сравнение выбранных примеров соединений в соответствии с изобретением (= активных средств) и их соответствующих пролекарств на основе метилового эфира:

| № примера/ № пролекарства | Структура | hcGAS IC50 [нМ] | THP1 _(vir) IC50 [нМ] | THP1 _(cGAMP) IC50 [нМ] | hWB IC50 [нМ] |
|--------------------------------------|---|-----------------------|---------------------------------------|---|------------------|
| P01 (Пролекарство Пр. 2.12) |  | 19147 | 11 | >16612 | 67 |
| Пр. 2.12 |  | 3 | 8 | 21781 | 8 |
| P02 (пролекарство в Пр. 1.13) |  | >9954 | 29 | >16620 | 140 |
| Пр. 1.13 |  | 2 | 6 | 22502 | 6 |
| P03 (пролекарство Пр. 1.05) |  | 7253 | 202 | 20592 | 1994 |
| Пр. 1.05 |  | 2 | 44 | 13188 | 135 |

6 Биологические эксперименты

Активность соединений в соответствии с изобретением может быть продемонстрирована с использованием следующих ферментных и клеточных анализов cGAS *in vitro*:

6.1 Метод: ферментный анализ человеческого cGAS (hcGAS IC50 (*in vitro*))

Фермент cGAS человека инкубировали в присутствии двухцепочечной ДНК длиной 45 пар оснований для активации фермента и GTP и АТФ в качестве субстратов. Активность соединения определяли путем измерения влияния соединения на образование продукта ферментативной реакции cGAMP, которое измеряют методом масс-спектрометрии.

Ферментный препарат:

cGAS человека (аминокислота 1-522) с N-концевой бх-His-меткой и SUMO-меткой экспрессировали в клетках *E. coli* BL21(DE3) pLysS (Novagen) в течение 16 ч. при 18 °С. Клетки лизировали в буфере, содержащем 25 мМ Трис (рН 8), 300 мМ NaCl, 10 мМ имидазола, 10 % глицерина, смесь ингибиторов протеаз (cOmplete™, без EDTA, Roche) и ДНКазу (5 мкг/мл). Белок cGAS выделяли с помощью аффинной хроматографии на агарозной смоле Ni-NTA и далее очищали эксклюзионной хроматографией с использованием колонки Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенной в 20 мМ Трис (рН 7,5), 500 мМ KCl, и 1 мМ ТСЕР. Очищенный белок концентрировали до 1,7 мг/мл и хранили при -80 °С.

Метод анализа

Соединения доставляли в 10 мМ растворе ДМСО, серийно разбавляли и переносили на 384-луночный аналитический планшет (Greiner #781201) с использованием акустического дозатора Echo. Обычно использовали 8 концентраций, самая высокая концентрация составляла 10 мкМ в конечном объеме анализа, после чего следовали стадии разведения ~1:5. Концентрация ДМСО была установлена на уровне 1 % в конечном объеме анализа. Аналитический планшет с 384 лунками содержал 22 тестируемых соединения (колонка 1-22), и ДМСО в колонке 23 и 24.

После переноса соединения к раствору добавляли 15 мкл рабочего раствора фермент-ДНК (12 нМ cGAS, 0,32 мкМ ДНК из 45 пар оснований в аналитическом

буфере, 10 mM Трис pH 7,5/10 mM KCl /5 mM MgCl₂/1 mM DTT) в каждую лунку из колонки 1-23 через дозатор MultiDrop Combi. В колонку 24 добавляли 15 мкл аналитического буфера без фермента/ДНК в качестве низкого контроля.

5 Затем планшеты предварительно инкубировали в течение 60 мин. при комнатной температуре.

После этого в аналитический планшет добавляли 10 мкл смеси GTP (ThermoFisher #R0461)-АТФ (Promega #V915B) в аналитическом буфере (колонки 1-24, конечная концентрация 30 мкМ в каждой) с использованием Multidrop Combi.

10 Планшеты снова инкубировали в течение 90 мин. при комнатной температуре.

После инкубации реакцию останавливали с помощью 80 мкл 0,1 % муравьиной кислоты в аналитическом буфере, содержащем 5 нМ циклического ди-ГМФ (Sigma #SML1228), используемого в качестве внутреннего стандарта для масс-спектрометрии. Общий объем/лунку составил 105 мкл.

Обнаружение Rapidfire MS

Планшеты центрифугировали при 4000 об./мин., 4 °С, в течение 5 мин.

20 Автоматический пробоотборник RapidFire был соединен с бинарным насосом (Agilent 1290) и Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада). Эта система была оснащена петлей 10 мкл, картриджем C18 [объем слоя 12 мкл] (Agilent, № партии G9210A), содержащей 10 mM NH₄Ac (водн.) воды (pH 7,4) в качестве элюента А (насос 1 при 1,5 мл/мин., насос 2 при 1,25 мл/мин) и 10 mM NH₄Ac в об/об/об 47,5/47,5/5 ACN/MeOH/H₂O (pH 7,4) в качестве элюента В (насос 3 при 1,25 мл/мин). Время аспирации: 250 мс; время загрузки: 3000 мс; время элюирования: 3000 мс; объем промывки: 500 мкл.

MS работал в режиме положительных ионов с источником ионов HESI, с температурой источника 550 °С, газовой завесой = 35, газом 1 = 65 и газом 2 = 80. Разрешение единицы массы в режиме SRM. Были определены следующие переходы и параметры MS (DP: потенциал декластеризации и SE: энергия столкновения) для cGAMP и DicGMP:

Аналит: cGAMP при 675,1/524, DP = 130, SE = 30 и

Внутренний стандарт: циклический-ди-GMP при 690.1/540, DP = 130, SE = 30.

Образование cGAMP контролировали и оценивали как соотношение к циклическому ди-GMP.

Оценка данных и расчет:

Для оценки и расчета данных измерение низкого контроля было
5 установлено как 0 % контроля, а измерение высокого контроля было
установлено как 100 % контроля. Значения IC50 рассчитывали с использованием
стандартной формулы логистической регрессии с 4 параметрами. Расчет: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, а = нижнее значение, d = верхнее значение; x = конц. М;
c=IC50 М; b = наклон.

10 **6.2 Метод: клеточный анализ cGAS человека и встречный клеточный
анализ стимулированных cGAMP (THP1_(vir) IC50 и THP1_(cGAMP) IC50)**

Клетки THP1-Dual™ (InvivoGen #thpd-nfis), экспрессирующие IRF-
зависимый репортер люциферазы Lucia, использовали в качестве основы для
обоих анализов. Для обнаружения клеточной активности cGAS клетки
15 стимулировали бакуловирусной инфекцией (pFastbac-1, Invitrogen, без
кодирующей вставки), которая доставляет фермент cGAS, стимулирующий
двухцепочечную ДНК (измерение THP1_(vir) IC50).

Для встречного анализа клетки стимулировали посредством cGAMP
(SigmaAldrich #SML1232) для активации идентичного пути, независимого и
20 непосредственно ниже cGAS (измерение THP1_(cGAMP) IC50).

Активность пути контролировали путем измерения активности люциферазы
Lucia, индуцированной либо ДНК-стимулированной активностью фермента
cGAS (измерение THP1_(vir) IC50), либо непосредственно с помощью cGAMP
(измерение THP1_(cGAMP) IC50, встречный анализ).

25 Метод анализа

Соединения доставляли в 10 мМ растворе ДМСО, серийно разбавляли и
переносили на 384-луночный аналитический планшет (Greiner #781201) с
использованием акустического дозатора Echo. Обычно использовали 8
концентраций, самая высокая концентрация составляла 10 мкМ в конечном
30 объеме анализа, после чего следовали этапы разведения ~1:5. Концентрация
ДМСО была установлена на уровне 1 % в конечном объеме анализа.
Аналитический планшет с 384 лунками содержал 21 тестируемое соединение
(колонки 1-22) и ДМСО в колонках 23 и 24.

Клетки, культивированные в соответствии с условиями производителя, собирали центрифугированием при 300 g/10 мин., затем ресуспендировали и разводили до концентрации 1,66E5 клеток/мл в свежей культуральной среде (RPMI 1640 (Gibco #A10491-01), 10 % FCS (Gibco #10500), 1x GlutaMax (Gibco #35050-061), 1x раствор Pen/Strep (Gibco #15140-122), 100 мкг/мл Normocin (InvivoGen #ant-nr), 100 мкг/мл Zeocin (InvivoGen #ant-zn), 10 мкг/мл Blastidicin S (Life Technologies #A11139-03)). Затем к клеткам добавляли раствор бакуловируса в соотношении 1:200 (может варьироваться в зависимости от партии вируса) (измерение $THP1_{(vir)}$ IC50). Альтернативно, для встречного анализа к клеткам добавляли cGAMP конечной концентрации 10 мкм (измерение $THP1_{(cGAMP)}$ IC50).

30 мкл смеси клеток/вируса добавляли в каждую лунку планшета с соединениями из колонок 1-23 через дозатор MultiDrop Combi (5000 клеток/лунку). В колонку 24 добавляли 30 мкл/5000 клеток/лунку без вируса в качестве низкого контроля.

Затем планшеты инкубировали в течение 18 часов при 37 °C во влажном инкубаторе.

После этого в каждую лунку с помощью MultiDrop Combi добавляли по 15 мкл реагента для обнаружения QuantiLuc (InvivoGen #rep-qlcg5). Измерения проводили сразу после добавления с использованием считывателя EnVision (режим считывания УЗ-люминесценции).

Оценка данных и расчет:

Для оценки и расчета данных измерение низкого контроля было установлено как 0 % контроля, а измерение высокого контроля было установлено как 100 % контроля. Значения IC50 рассчитывали с использованием стандартной формулы логистической регрессии с 4 параметрами. Расчет: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = нижнее значение, d = верхнее значение; x = конц M; c=IC50 M; b = наклон

6.3 Метод: анализ цельной крови человека (WB IC50 человека)

Для обнаружения клеточной активности cGAS цельную кровь человека стимулировали трансфекцией двухцепочечной ДНК. Активность пути контролировали путем измерения продукции $IFN\alpha2a$.

Метод анализа

Соединения доставляли в виде 10 мМ раствора ДМСО, серийно разбавляли и переносили в 96-луночный планшет для культивирования клеток (Corning #3595), предварительно заполненный посредством 20 мкл OptiMEM (Gibco, #11058-021) в каждой лунке, используя акустический дозатор Echo. Обычно использовали 8 концентраций, самая высокая концентрация составляла 10 мкМ в конечном объеме анализа, после чего следовали этапы разведения ~1:5. Концентрация ДМСО была установлена на уровне 0,1 % в конечном объеме анализа. 96-луночный аналитический планшет содержал 10 тестируемых соединений и ДМСО в контрольных лунках.

Параллельно проводили сбор цельной человеческой крови от 3 или более здоровых доноров (мужчины или женщины, никаких лекарственных средств в течение 7 дней, кроме противозачаточных средств и тироксина) в виде крови с цитратом натрия (например, 3,8 % в Monovettes от Sarstedt). Цельную кровь хранили при комнатной температуре максимум 3 часа после сбора до использования в анализе.

160 мкл образцов цельной крови переносили в каждую лунку 96-луночного аналитического планшета, заполненного соединением/OptiMEM. Все планшеты для анализа были приготовлены в виде дубликатов с кровью от разных доноров. Планшеты с кровью выдерживали при комнатной температуре в течение 60 минут при непрерывном встряхивании со скоростью 450 об/мин., накрывая крышкой, но не герметично закрывая.

Смесь ДНК-Fugene (Herring DNA, Sigma Aldrich #D6898-1G, Fugene (5x 1 мл), Promega # E2312) готовили в OptiMEM и инкубировали в течение 10 мин. при КТ (125 нг ДНК / 20 мкл и соотношение Fugene 9,6:1). В каждую лунку добавляли по 20 мкл смеси ДНК Fugene, в результате чего получали 125 нг ДНУ/лунку/200 мкл, и соотношение Fugene 9,6:1. Во все лунки с низким контролем добавляли 20 мкл OptiMEM и 9,6:1 Fugene.

После закрытия аналитических планшетов герметичными уплотнениями и крышкой планшеты с кровью выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут при непрерывном встряхивании со скоростью 450 об/мин, после чего следовала 22-часовая инкубация в инкубаторе при 37 °С без встряхивания.

Для обнаружения IFN α -2 α в плазме человека биотинилированное захватывающее антитело (набор антител IFNA2, Meso Scale Diagnostics #B21VH-3, включая покрытие и захватывающее антитело) разводили 1:17,5 в Diluent 100 (Meso Scale Diagnostics #R50AA-4) согласно указаниям производителя. 96-
5 луночные планшеты U-Plex MSD GOLD с Small Spot Streptavidin SECTOR (Meso Scale Diagnostics # L45SA-5) покрывали посредством 25 мкл разбавленного захватывающего антитела. Покрытые планшеты инкубировали в течение 60 мин. при комнатной температуре при непрерывном встряхивании со скоростью 700 об/мин. Планшеты MSD IFN α -2 α промывали три раза посредством 150 мкл
10 промывочного буфера (1x HBSS, 0,05 % Tween).

После блокирования планшетов посредством 100 мкл блок-раствора на лунку (1x HBSS с 0,2 % Tween, 2 % БСА) в течение 60 минут при комнатной температуре и непрерывного встряхивания со скоростью 700 об/мин, планшеты опорожняли как можно более сухими путем сброса непосредственно перед
15 продолжением работы с человеческой плазмой.

Планшеты для анализа цельной крови центрифугировали при 1600 об/мин в течение 10 минут. 25 мкл супернатанта переносили с помощью робота-пипетатора из каждого планшета с цельной кровью в соответствующий планшет с IFN α -2 α . Планшеты герметизировали микропланшетами и снова выдерживали
20 при комнатной температуре при непрерывном встряхивании со скоростью 700 об/мин в течение двух часов.

Затем планшеты MSD IFN α -2 α трижды промывали посредством 150 мкл промывочного буфера (1x HBSS, 0,05 % Tween) перед добавлением 25 мкл раствора антител MSD SULFO-TAG IFN α -2 α (1:100, разбавленного в разбавителе
25 3 (Meso Scale Diagnostics # R50AP-2) в каждую лунку планшетов.

После этого планшеты герметизировали уплотнителями для микропланшетов и снова выдерживали при комнатной температуре при непрерывном встряхивании со скоростью 700 об/мин в течение двух часов. Наконец, планшеты MSD IFN α -2 α промывали три раза посредством 150 мкл
30 промывочного буфера (1x HBSS, 0,05 % Tween). В каждую лунку добавляли по 150 мкл буфера 2x Read и сразу же планшеты измеряли с помощью MSD Sector S600 Reader с использованием штрих-кода поставщика.

Оценка данных и расчет:

Для оценки и расчета данных расчет % контроля для каждой лунки основывался на среднем значении высокого (стимулированный ДНК контроль) и среднем значении низкого (нестимулированный контроль) контроля с использованием следующей формулы:

$$[\text{количество(образец)} - \text{количество(низкое)}] / (\text{количество(высокое)} - \text{количество(низкое)}) * 100$$

Значения IC50 рассчитывали с использованием стандартной формулы логистической регрессии с 4 параметрами. Расчет: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = низкое значение, d = высокое значение; x = конц M; c=IC50 M; b = наклон

7 Показания

Как было обнаружено, соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') характеризуются областью применения в терапевтической области. Особо следует упомянуть те применения, для которых предпочтительно используют соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') в соответствии с изобретением на основе их фармацевтической активности в качестве ингибиторов cGAS. Хотя путь cGAS важен для защиты хозяина от вторгающихся патогенов, таких как вирусная инфекция и инвазия некоторых внутриклеточных бактерий, клеточный стресс и генетические факторы также могут вызывать образование aberrантной клеточной дцДНК, например, путем ядерной или митохондриальной утечки и тем самым запускают аутовоспалительные реакции. Следовательно, ингибиторы cGAS обладают мощным терапевтическим потенциалом для лечения различных аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

An и соавт., Arthritis Rheumatol. 2017 апрель; 69(4):800-807, показали, что экспрессия cGAS в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) была значительно выше у пациентов с аутоиммунным заболеванием, системной красной волчанкой (СКВ), чем у здоровых людей из контрольной группы. Прицельное измерение cGAMP с помощью тандемной масс-спектрометрии выявило cGAMP у 15 % обследованных пациентов с СКВ, но ни у одного из пациентов из здоровой контрольной группы или с ревматоидным артритом. Активность заболевания была выше у пациентов с СКВ с cGAMP по сравнению с пациентами без cGAMP. Хотя более высокая экспрессия cGAS может быть следствием воздействия интерферона I типа (IFN), обнаружение cGAMP у

пациентов с СКВ с повышенной активностью заболевания указывает на потенциальное участие пути cGAS в проявлении заболевания.

Park и соавт., *Ann Rheum Dis.* 2018 октябрь; 77(10):1507-1515 также раскрывает участие пути cGAS в развитии СКВ.

5 Thim-Uam и соавт., *iScience* 2020 сентябрь 4; 23(9), 101530 (doi: 10.1016/j.isci.2020.101530), раскрывают, что путь STING опосредует волчанку посредством активации обычного созревания дендритных клеток и дифференцировки плазматоидных дендритных клеток.

10 Gao и соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2015 окт. 20;112(42): E5699-705, описывает, что активация cGAS собственной ДНК приводит к определенным аутоиммунным заболеваниям, таким как интерферопатии.

Tonduti и соавт., *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020 февр.;16(2):189-198 раскрывает, что ингибиторы cGAS обладают особым терапевтическим потенциалом при синдроме Экарди-Гутьера, который представляет собой
15 волчаночноподобное тяжелое аутовоспалительное иммуноопосредованное заболевание.

У Yu и соавт., *Cell* 2020 окт. 29;183(3):636-649, описана связь между TDP-43, запускающим митохондриальную ДНК, и активацией пути cGAS/STING при боковом амиотрофическом склерозе (БАС).

20 Ryu и соавт., *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1905-1915, также показывает, что биоактивная митохондриальная ДНК плазмы связана с прогрессированием заболевания при специфических фиброзирующих заболеваниях, таких как системный склероз (SSc) или интерстициальные заболевания легких (ILD), прогрессирующее фиброзирующие интерстициальные
25 заболевание легких (PF-ILDs) и идиопатический легочный фиброз (IPF).

У Schuliga и соавт., *Clin. Sci. (Lond).* 2020 апрель 17;134(7):889-905, описано, что собственная ДНК поддерживает старение фибробластов легких IPF acGAS-зависимым образом.

30 Дополнительные научные данные, связывающие причину других фиброзирующих заболеваний, таких как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), с путем cGAS/STING, были описаны у Yu и соавт., *J. Clin. Invest.* 2019 февр. 1;129(2):546-555, а также у Cho и соавт., *Hepatology.* 2018 окт.;68(4): 1331-1346.

Nascimento и соавт., *Sci. Rep.* 2019 окт. 16;9(1):14848, раскрывает, что самовысвобождение ДНК и зависимое от STING зондирование вызывают

воспаление, вызванное сигаретным дымом, у мышей, что намекает на связь между путем cGAS-STING и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Ма и соавт., *Sci. Adv.* 2020 май 20;6(21):eaaz6717, раскрывает, что язвенный колит и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) можно сдерживать путем контроля воспаления, опосредованного cGAS.

Gratia и соавт., *J. Exp. Med.* 2019 май 6;216(5):1199-1213 показывает, что белок синдрома Блума сдерживает врожденное иммунное восприятие микроядер с помощью cGAS. Следовательно, ингибиторы cGAS обладают терапевтическим потенциалом при лечении синдрома Блума.

Kerur и соавт., *Nat. Med.* 2018 янв.;24(1):50-61, описывает, что cGAS играет значительную роль в активации неканонических воспалительных сом при возрастной дегенерации желтого пятна (AMD).

Кроме того, ингибиторы cGAS формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') также обладают терапевтическим потенциалом при лечении рака (см. Hoong и соавт., *Oncotarget.* 2020 июль 28;11(30):2930-2955, и Chen и соавт., *Sci. Adv.* 2020 Oct 14;6(42):eabb8941).

Кроме того, ингибиторы cGAS формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') также обладают терапевтическим потенциалом при лечении сердечной недостаточности (Hu и соавт., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020 июнь 1;318(6):H1525-H1537).

Существуют дополнительные научные намеки на корреляцию между болезнью Паркинсона и путем cGAS/STING (Sliter и соавт., *Nature.* 2018 сент;561(7722):258-262), а также между синдромом Шегрена и путем cGAS/STING (Papinska и соавт., *J. Dent. Res.* 2018 июль;97(8):893-900).

Кроме того, ингибиторы cGAS формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') также обладают терапевтическим потенциалом при лечении инфекций COVID-19/SARS-CoV-2, как показано у Di Domizio и соавт., *Nature.* 2022 янв. 19. doi: 10.1038/s41586-022-04421-w: «The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19», и у Neufeldt и соавт., *Commun Biol.* 2022 янв. 12;5(1):45. doi: 10.1038/s42003-021-02983-5: «SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF-kappaB».

Кроме того, ингибиторы cGAS формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') обладают терапевтическим потенциалом при лечении воспаления почек и фиброза почек,

как показано у Chung и соавт., Cell Metab. 2019 30:784-799: «Mitochondrial Damage и Activation of the STING Pathway Lead to Renal Inflammation и Fibrosis», и у Maekawa и соавт., Cell Rep. 2019 29:1261-1273: «Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury».

5 Кроме того, ингибиторы cGAS формул **(I)** (**I'**), (**I''**), (**II'**) и (**II''**) обладают терапевтическим потенциалом при лечении рака, как показано в Bakhoun и соавт., Nature. 2018 янв. 25;553(7689):467-472: «Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response», и у Liu и соавт., Nature. 2018 ноябрь;563(7729):131-136: «Nuclear cGAS suppresses DNA repair и promotes tumorigenesis».

10 Кроме того, ингибиторы cGAS формул **(I)** (**I'**), (**I''**), (**II'**) и (**II''**) обладают терапевтическим потенциалом при лечении нарушений обмена веществ, поскольку у животных STING^{gt} наблюдается снижение инфильтрации макрофагов в жировой ткани при субхроническом высококалорийном потреблении (HFD) и STING^{gt} и дефиците IRF3 приводит к снижению уровня глюкозы и инсулина в крови и снижению массы тела (Мао и соавт, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017;37 (5): 920-929).

15 Кроме того, ингибиторы cGAS формул **(I)** (**I'**), (**I''**), (**II'**) и (**II''**) обладают терапевтическим потенциалом при лечении сосудистых заболеваний и приводят к восстановлению/регенерации сосудов, поскольку высвобождение митохондриальной ДНК в цитозоль эндотелиальных клеток приводит к активации пути cGAS/STING и подавлению пролиферации эндотелия. Кроме того, нокаут гена cGAS восстанавливает восстановление/регенерацию эндотелия на мышинной модели воспалительного повреждения легких (Huang и соавт, Immunity, 2020, март 2017; 52 (3): 475-486.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.02.002).

20 Кроме того, ингибиторы cGAS формулы **(I)** (**I'**), (**I''**), (**II'**) и (**II''**) обладают терапевтическим потенциалом при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с возрастом и ожирением (Hamann и соавт, Immun Ageing, 2020, Mar 14; 17: 7; doi: 10.1186/s12979-020-00176-y.eCollection 2020).

30 Следовательно, соединения формул **(I)**, (**I'**), (**I''**), (**II'**) и (**II''**) в качестве ингибиторов cGAS могут быть использованы в терапии аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), интерферопатии, синдром Экарди-Гутьера, возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), боковой амиотрофический склероз (ALS), воспалительное

заболевание кишечника (IBD), хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена и болезнь Паркинсона.

Кроме того, соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') в качестве ингибиторов cGAS можно использовать при терапии фиброзирующих заболеваний, таких как системный склероз (SSc), интерферопатии, неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический легочный фиброз (IPF).

Кроме того, соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') в качестве ингибиторов cGAS можно использовать в терапии возрастной дегенерации желтого пятна (AMD), сердечной недостаточности, инфекции COVID-19/SARS-CoV-2, воспаления почек, фиброза почек, нарушения обмена веществ, сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и рака.

8 Комбинации

Соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') могут быть введены пациенту отдельно или в сочетании с одним или несколькими другими фармакологически активными средствами.

В предпочтительном варианте изобретения соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') можно сочетать с одним или несколькими фармакологически активными средствами, выбранными из группы, включающей в себя противовоспалительные средства, противифиброзные средства, противоаллергические средства/антигистамины, бронходилататоры, бета-2-агонисты/бетаиметики, адренергические агонисты, антихолинергические средства, метотрексат, микофенолата мофетил, модуляторы лейкотриенов, ингибиторы JAK, антитела против интерлейкина, неспецифические иммунотерапевтические средства, такие как интерфероны или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов (т.е. агонисты или антагонисты цитокиновых рецепторов), агонисты толл-подобных рецепторов (=агонисты TLR), регуляторы иммунных контрольных точек, антитела против TNF (Humira™) и антитела против BAFF (белимумаб и этанерцепт).

Противофиброзные средства предпочтительно выбирают из пирфенидона и ингибиторов тирозинкиназы, таких как нинтеданиб, при этом особенно предпочтительным является нинтеданиб.

5 Предпочтительными примерами противовоспалительных средств являются НПВС и кортикостероиды.

НПВС предпочтительно выбирают из ибупрофена, напроксена, диклофенака, мелоксикама, целекоксиба, ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™), индометацина, мефенаминовой кислоты и эторикоксиба.

10 Кортикостероиды предпочтительно выбирают из флунизолида, беклометазона, триамцинолона, будесонида, флутиказона, мометазона, циклесонида, рофлепонида и дексаметазона.

Противоаллергические средства/антигистамины предпочтительно выбирают из эпинастина, цетиризина, азеластина, фексофенадина, левокабастина, лоратадина, эбастина, дезлоратидина и мизоластина.

15 Бета-2-агонисты/бетаиметики могут представлять собой или бета-2-агонисты длительного действия (LABA), или бета-агонисты короткого действия (SABA). Особенно предпочтительные бета 2 агонисты/бетаиметики выбраны из бамбутерола, битолтерола, карбутерол, кленбутерола, фенотерола, формотерола, гексопреналина, ибутерола, пирбутерола, прокатерола, репротерола, 20 сальметерола, сульфотерола, тербуталина, толубутерола, олодатерола и сальбутамола, в частности, олодатерола.

Антихолинергические агенты предпочтительно выбирают из солей ипратропия, солей тиотропия, солей гликопиррония и теофиллина, где особенно предпочтителен бромид тиотропия.

25 Модуляторы лейкотриенов предпочтительно выбирают из монтелукаста, пранлукаста, зафирлукаста, ибудиласта и zileutona.

Ингибиторы JAK предпочтительно выбирают из барицитиниба, цердулатиниба, федратиниба, филготиниба, гандотиниба, лестауртиниба, момелотиниба, пакритиниба, пефицитиниба, руксолитиниба, тофацитиниба и 30 упадацитиниба.

Антитела против интерлейкина предпочтительно выбирают из антител против IL23, таких как рисанкизумаб, антител против IL17, антител против IL1, антител против IL4, антител против IL13, антител против IL-5, антител против IL-6, таких как Astemra™, антител против IL-12, антител против IL-15.

9 Составы

Соединения в соответствии с изобретением можно вводить любым подходящим способом введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает в себя пероральное введение, парентеральное введение, чрескожное введение, ректальное введение и введение 5 посредством ингаляции. Парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального, чрескожного или ингаляционного, и обычно представляет собой инъекцию или инфузию. Парентеральное введение включает в себя внутривенную, внутримышечную, внутригрудинную и подкожную 10 инъекцию или инфузию. Под ингаляцией подразумевают введение в легкие пациента независимо от того, вдыхает ли он через рот или через носовые ходы. Местное применение включает в себя нанесение на кожу. Соединения в соответствии с изобретением можно вводить в виде глазных капель для лечения синдрома Шегрена.

15 Подходящими формами для введения являются, например, таблетки, капсулы, растворы, сиропы, эмульсии или порошки или аэрозоли для ингаляции. Содержание фармацевтически эффективного соединения(й) в каждом случае должно находиться в диапазоне от 0,1 до 90 мас. %, предпочтительно от 0,5 до 50 мас. % от всей композиции, т.е. в количествах, достаточных для достижения 20 указанного диапазона доз, указанных в дальнейшем.

Препараты можно применять перорально в виде таблеток, порошка, порошка в капсуле (например, твердой желатиновой капсуле), раствора или суспензии. При ингаляционном введении комбинация активных веществ может быть введена в виде порошка, водного или водно-спиртового раствора или с 25 использованием состава газа-вытеснителя.

Поэтому предпочтительно фармацевтические составы характеризуются содержанием одного или нескольких соединений формул (I), (I'), (I''), (II') и (II'') согласно предпочтительным вариантам осуществления, указанным выше.

Особенно предпочтительно, если соединения формул (I), (I'), (I''), (II') и 30 (II'') вводят перорально, а также особенно предпочтительно, если их вводят однократно или два раза в день. Подходящие таблетки можно получить, например, путем смешивания активного вещества с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или

альгиновая кислота, связующими веществами, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или средствами для замедления высвобождения, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы или поливинилацетат.

5 Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Таблетки с покрытием могут быть изготовлены соответствующим образом путем покрытия ядер, изготовленных аналогично таблеткам, веществами, обычно используемыми для покрытия таблеток, например, коллидоном или шеллаком, гуммиарабиком, тальком, диоксидом титана или сахаром. Для 10 достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Аналогичным образом, покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, с использованием наполнителей, упомянутых выше для таблеток.

15 Сиропы, содержащие активные вещества или их комбинации в соответствии с изобретением, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например ароматизатор, такой как ванилин или экстракт апельсина. Они также могут содержать суспензионные адьюванты или загустители, такие как 20 натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачивающие средства, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с оксидом этилена, или консерванты, такие как *n*-гидроксibenзоаты.

Капсулы, содержащие одно или несколько активных веществ или комбинации активных веществ, можно, например, приготовить путем 25 смешивания активных веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и упаковки их в желатиновые капсулы. Подходящие суппозитории можно приготовить, например, путем смешивания с носителями, предназначенными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или их производные.

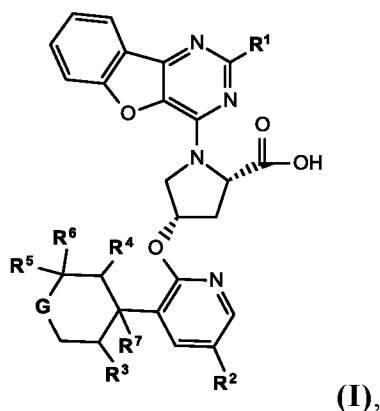
30 Вспомогательные вещества, которые можно использовать, включают в себя, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как например,

природные минеральные порошки (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, тростниковый сахар, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные растворы, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Таблетки для перорального введения, конечно, могут содержать, помимо вышеупомянутых носителей, такие добавки, как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и тому подобное. Кроме того, в процессе таблетирования одновременно можно использовать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий активные вещества можно сочетать с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к упомянутым выше наполнителям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



5

в которой

R^1 выбран из метила, этила, галогенметила и галогена,

где

G выбран из SO_2 , S , O , N , NR^8 ,

10 где

R^2 выбран из H , галогена, циклопропила, C_{1-3} -алкила, C_{2-5} -алкинила и CN ,

или где R^2 представляет собой циклическую группу, при этом циклическая группа выбрана из группы, включающей в себя фенил или пяти-шестичленный гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, каждый независимо выбран

15 из N , S и O , где эта циклическая группа замещена одним или двумя одинаковыми или разными заместителями R^{10} ,

где

R^3 выбран из H , метила и $-CF_3$,

R^4 выбран из H , метила, и $-CF_3$,

20 R^5 выбран из H , метила, $-CN$, $-метилен-ОН$ и $-CF_3$,

или R^5 может отсутствовать,

R^6 выбран из H , метила, $-CN$, $-метилен-ОН$ и $-CF_3$,

R^7 выбран из водорода, галогена, метила, $-O$ -метила и $-ОН$,

R^8 выбран из CN , H , метила, $-CO-NH_2$, $-CO-(C_{1-3}$ -алкила), циклоалкила и

25 оксетана,

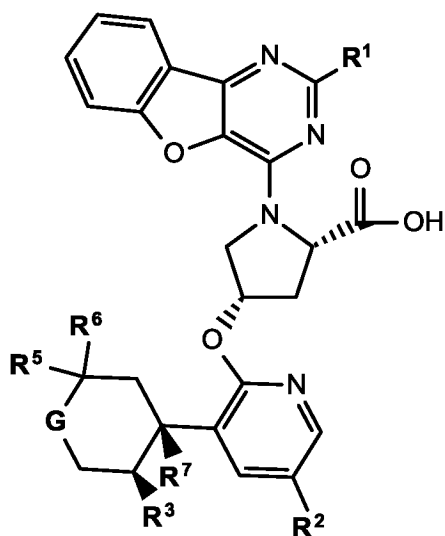
где каждый R^{10} независимо выбран из группы, включающей в себя водород, галоген, галогеналкил, -метил, -этил, -NH-CO-метил, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃ и -CN,

или где R^5 и R^6 вместе с атомами углерода между ними образуют кольцо, выбранное из оксетан, тетрагидрофуран, циклопропан и циклобутан,

или в случае, когда G представляет собой NR^8 , тогда - пока R^5 отсутствует - R^8 и R^6 и атомы углерода между ними образуют аннелированный пятичленный ароматический или неароматический гетероцикл, содержащий два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N и O, где этот пятичленный аннелированный гетероцикл необязательно может быть замещен оксогруппой,

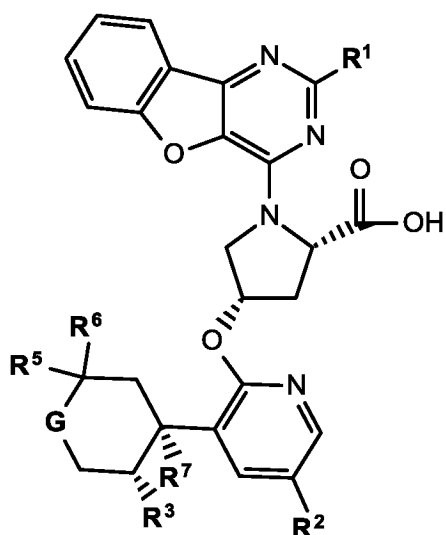
или R^7 и R^3 вместе с атомами углерода между ними образуют аннелированное циклопропановое кольцо, или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение формулы (I') по п. 1



(I'),

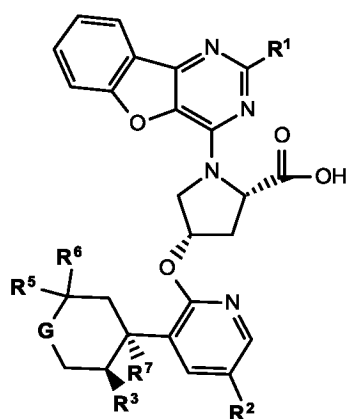
или формулы (I'')



(I'),

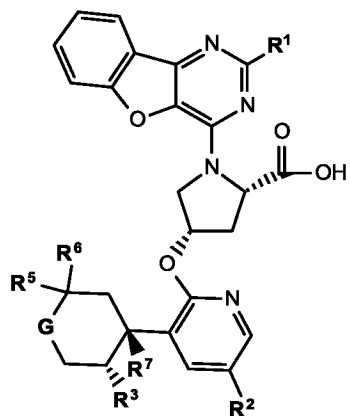
где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и G имеют определения, указанные в п. 1, и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

5 3. Соединение формулы (II') по п. 1



(II'),

или формулы (II'')



(II'')

где $R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ и G имеют определения, указанные в п. 1

и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

5 4. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 3, где

G выбран из SO_2, O и NR^8 ,

и где

R^8 выбран из CN, H , метила, $-CO-NH_2$, $-CO$ -метила и оксетана,

10 и где

R^2 выбран из H , галогена, 1-пропина и этинила,

или где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, состоящей из пяти-шестичленного гетероарила, содержащего 1 или 2

гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O , который

15 выбран из группы, включающей в себя пиридинил и пиразолил,

причем эта циклическая группа замещена одним или двумя одинаковыми или разными заместителями R^{10} , выбранными из группы, включающей в себя галоген, метил и $-NH(CH_3)$,

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

20

5. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 3, где R^1 представляет собой галогенметил

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

25 6. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 5, где R^1 представляет собой фторметил, выбранный из группы, включающей в себя $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-CH_2F$

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

30 7. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 3,

где R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород,

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

8. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 3, где R^7 представляет собой галоген или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.
- 5 9. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 8, где R^7 представляет собой F или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.
- 10 10. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 3, где G выбран из группы, включающей в себя O и SO₂ и где R^7 представляет собой F или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.
- 15 11. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 10, где R^2 выбран из этинила, 1-пропина и галогена, или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.
- 20 12. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 11, где R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород, или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.
- 25 13. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 3, где R^1 представляет собой фторметил, G представляет собой SO₂, R^7 представляет собой F, и где R^5 и R^6 оба являются либо метилом, либо оба водородом или где R^5 и R^6 вместе с атомами углерода между ними образуют кольцо, 30 выбранное из группы, включающей в себя оксетан, циклопропан и циклобутан, или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

14. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 13,

где

R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород;
или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

5

15. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 13, где

R^5 и R^6 или оба представляют собой метил

или где R^5 и R^6 вместе с атомами углерода между ними образуют кольцо,
выбранное из группы, включающей в себя оксетан, циклопропан и циклобутан,

10

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по
одному из пп. 1 - 3,

где

15

G представляет собой O

R^1 представляет собой фторметил,

R^7 выбран из F, -O-метила и -OH,

R^5 и R^6 оба представляют собой водород,

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

20

17. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по п. 16, где

R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород,

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

25

18. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по
одному из пп. 1 - 3, где R^2 выбран из группы, включающей в себя H, этинил, 1-
пропинил и галоген,

или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

30

19. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по
одному из пп. 1 - 3,

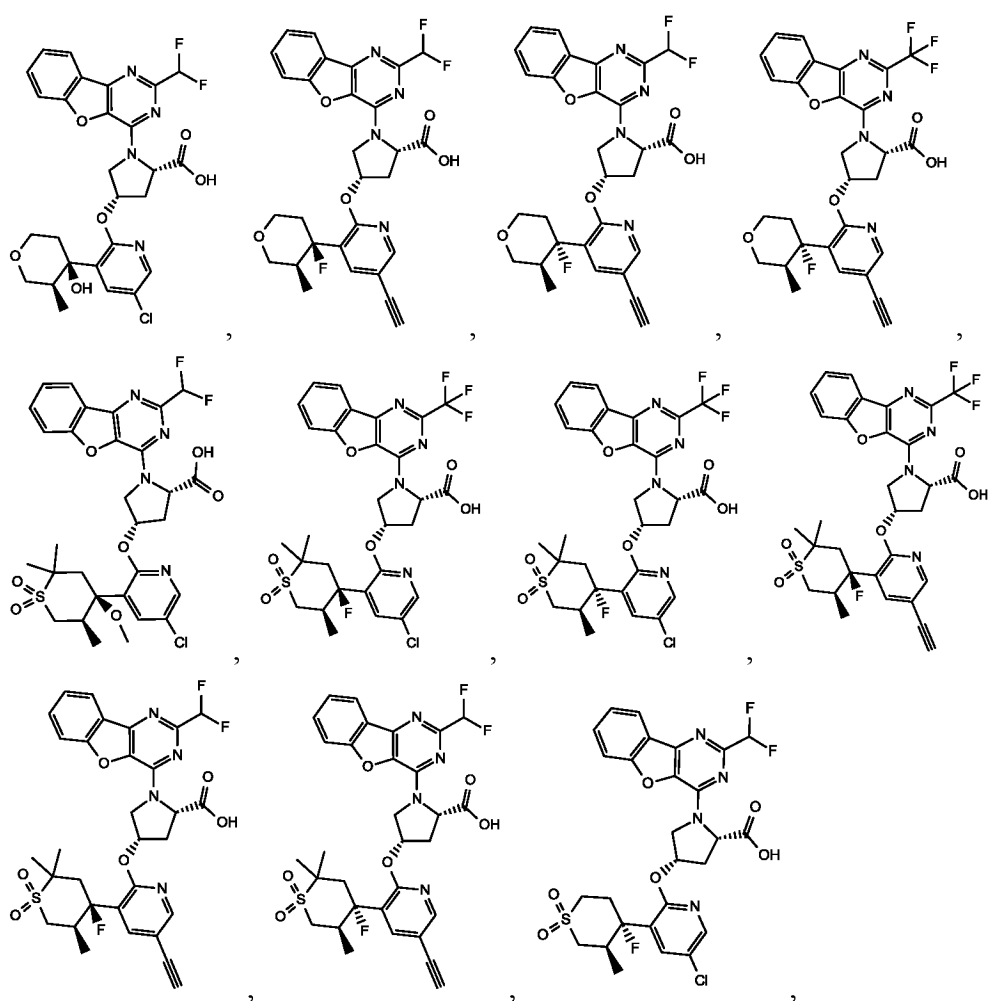
где R^3 представляет собой метил и R^4 представляет собой водород,

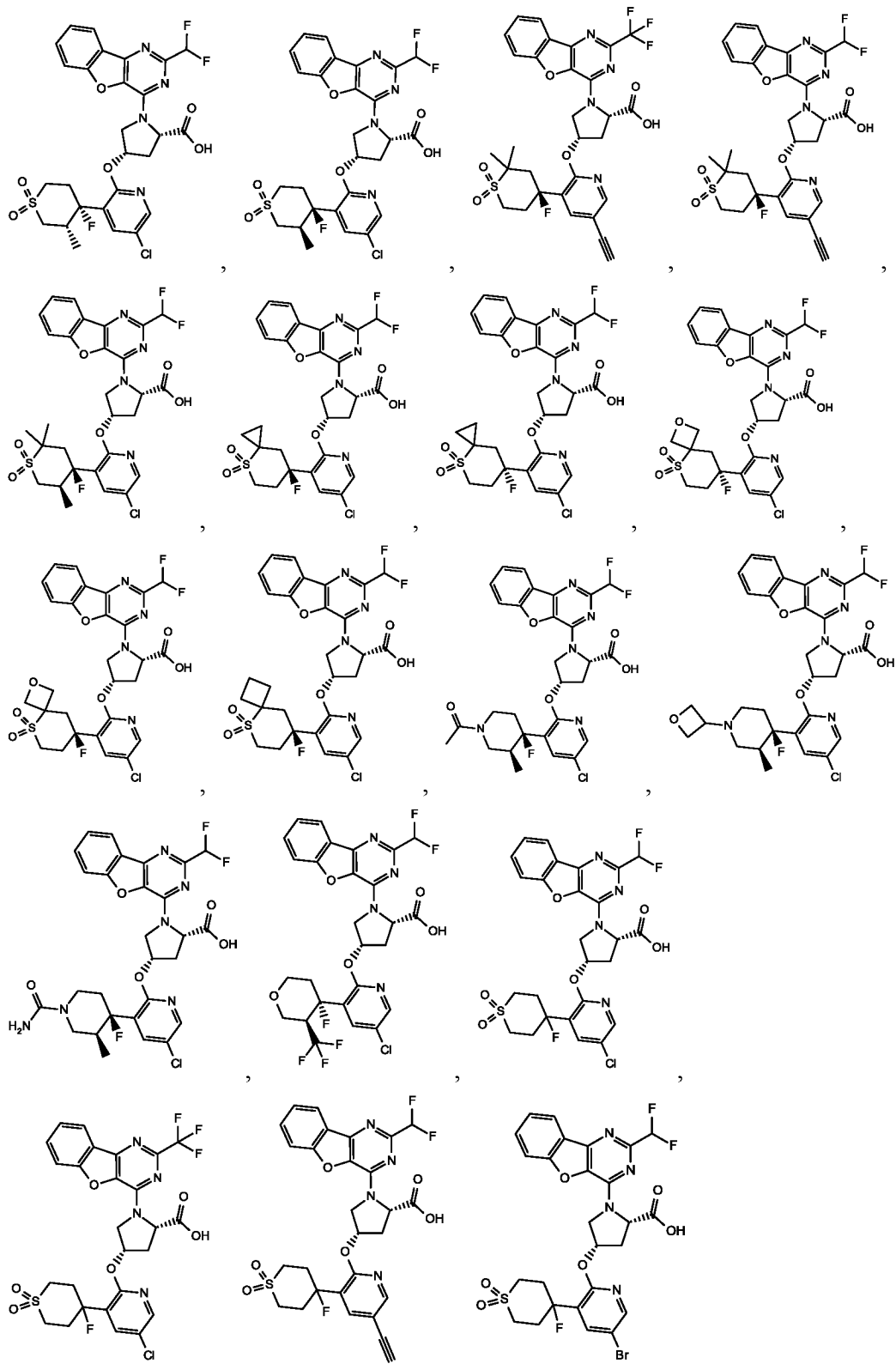
где R^7 представляет собой F;

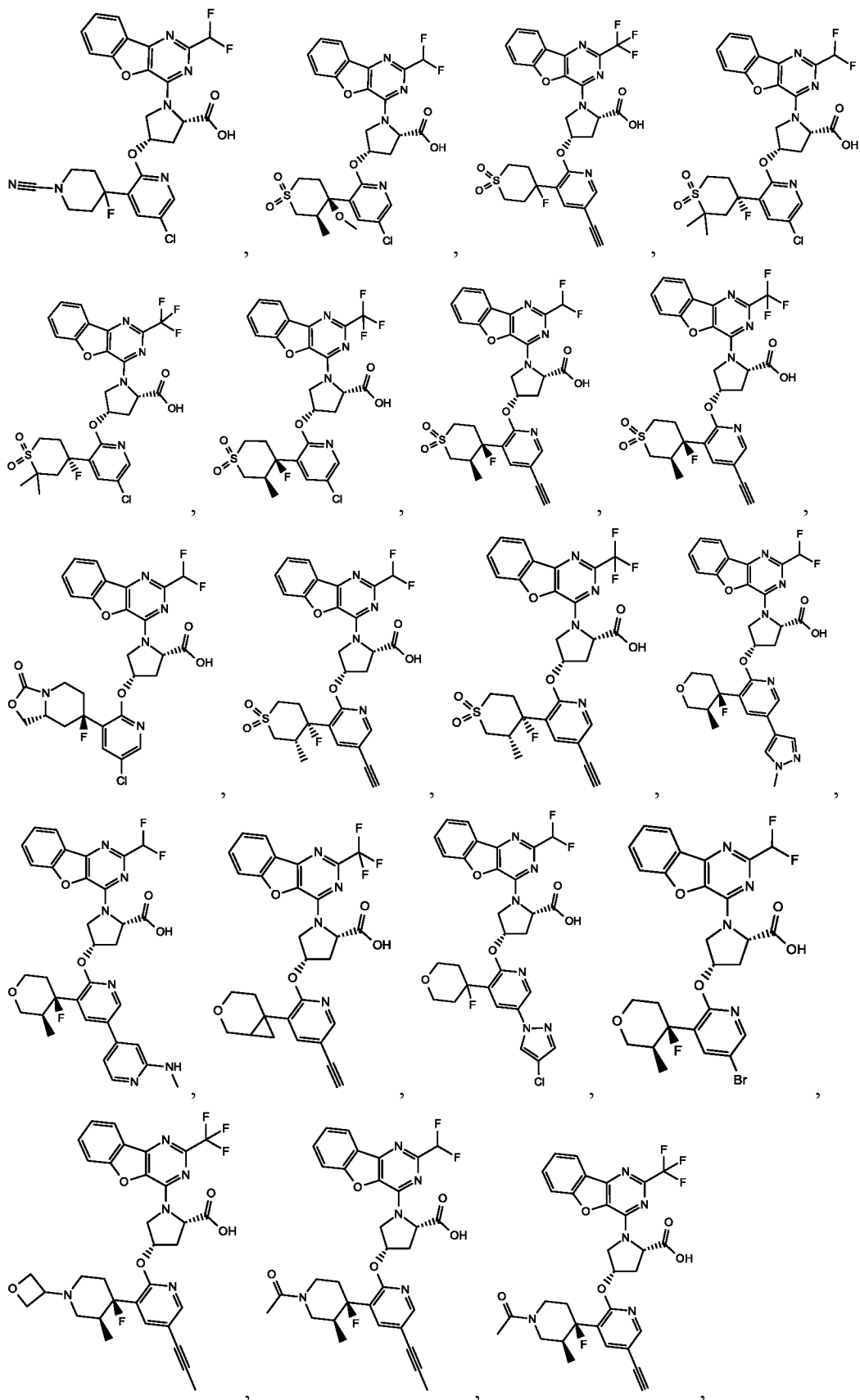
где R^5 и R^6 оба представляют собой водород

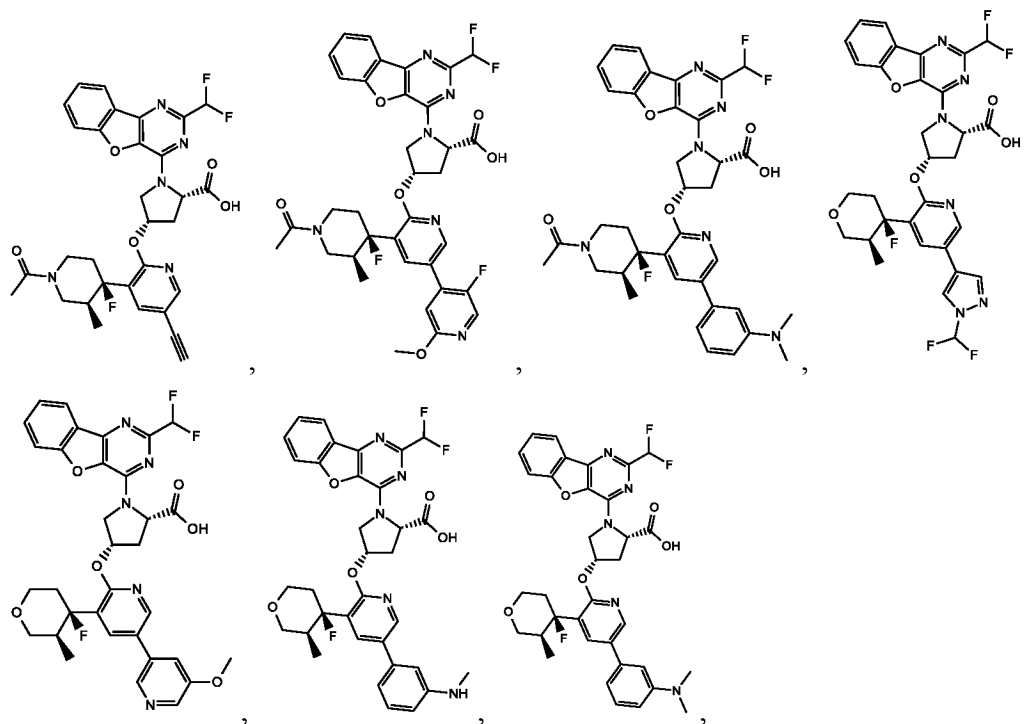
и где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, включающей в себя пяти-шестичленный гетероарил с 1 или 2 гетероатомами, выбранными из N, S и O, выбранными из группы, включающей в себя пиридин и пиразол, где эта циклическая группа замещена одним или двумя одинаковыми или разными заместителями R^{10} выбранный из группы, включающей в себя галоген, метил и $-NH(CH_3)$,
5 или его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

20. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по
10 одному из пп. 1 - 3, которое выбрано из группы, включающей в себя



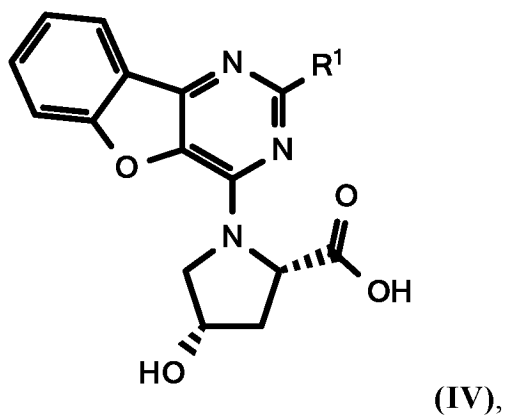




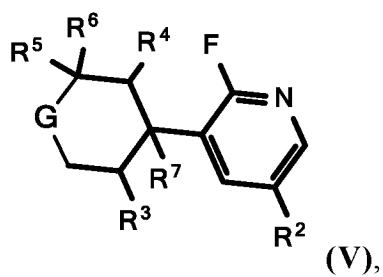


и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

5 21. Промежуточное соединение формулы (IV)

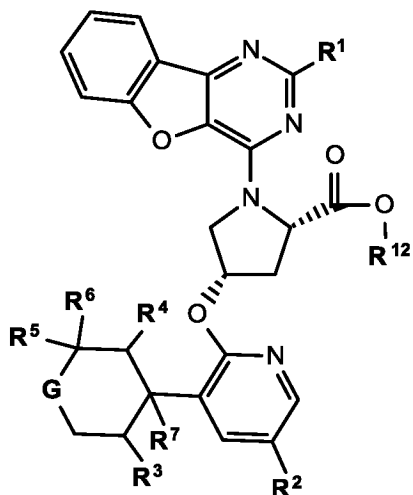


или формулы (V)



10 где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и G имеют определения, приведенные в п. 1.

22. Пролекарство любого из соединений по любому из пп. 1 – 20, которое входит в объём формулы (A),



5

(A)

где R¹² представляет собой C₁₋₄-алкил, арил, -CH₂-арил, NH-SO₂-C₁₋₃-алкил.

23. Пролекарство формулы (A) по п. 22, где R¹² представляет собой метил.

10

24. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 для применения в лечении заболевания, которое можно лечить путем ингибирования cGAS.

15 25. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя системную красную волчанку (СКВ), интерферопатии, синдром Экарди-Гутьера, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), боковой амиотрофический склероз (ALS), воспалительное
20 заболевание кишечника (IBD), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена, болезнь Паркинсона, сердечную недостаточность и рак, системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзирующее интерстициальное заболевание легких (PF-
25 ILD), в частности, идиопатический легочный фиброз (IPF).

26. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя системную красную волчанку (СКВ),
5 интерферопатии, синдром Экарди-Гутьера, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), боковой амиотрофический склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена и болезнь Паркинсона.
- 10 27. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 для применения в лечении фиброзного заболевания, выбранного из группы, включающей в себя системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерферопатии, интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзирующее
15 интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический легочный фиброз (IPF).
- 20 28. Соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 для применения в лечении заболевания, выбранного из группы, включающей в себя, возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), сердечную недостаточность, инфекцию COVID-19/SARS-CoV-2, воспаление почек, фиброз почек, нарушения обмена веществ, сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и рак.
- 25 29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.
- 30 30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') по меньшей мере по одному из пп. 1 - 20 в сочетании с одним или несколькими активными средствами выбранными из группы, включающей в себя противовоспалительные средства, противфиброзные средства, противоаллергические средства/антигистамины, бронходилататоры,

бета-2-агонисты/бетаиметики, адренергические агонисты, антихолинергические средства, метотрексат, микофенолата мофетил, модуляторы лейкотриенов, ингибиторы JAK, антитела против интерлейкина, неспецифические иммунотерапевтические средства, такие как интерфероны или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов, агонисты толл-подобных рецепторов, регуляторы иммунных контрольных точек, антитело против TNF, такое как Humira™, антитело против BAFF, такое как белимумаб и этанерцепт.

10 31. Фармацевтическая композиция по п. 30, в которой соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими противофиброзные средства, выбранные из группы, включающей в себя пирфенидон и нинтеданиб.

15 32. Фармацевтическая композиция по п. 30, в которой соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими противовоспалительными средствами, выбранными из группы, включающей в себя НПВС и кортикостероиды.

20 33. Фармацевтическая композиция по п. 30, в которой соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими активными средствами, выбранными из группы бронходилататоров, бета-2-агонистов/бетаиметиков, адренергических агонистов и антихолинергических средств.

25 34. Фармацевтическая композиция по п. 30, в которой соединение формулы (I), (I'), (I''), (II') или (II'') сочетают с одним или несколькими антителами против интерлейкина, выбранными из группы, включающей в себя анти-IL-23, такое как рисанкизумаб, антитела против IL-17, антитела против IL-1, антитела против IL-4, антитела против IL-13, антитела против IL-5, антитела против IL-6, такие как Actemra™, антитела против IL-12 и антитела против IL-15.

30