

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393148 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.07(22) Дата подачи заявки
2022.05.09

(51) Int.Cl. A61P 35/00 (2006.01) C07D 498/10 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61K 31/5386 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(54) ПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ С N-ПРИСОЕДИНЕННЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ cGAS

(31) 21173689.7

(32) 2021.05.12

(33) EP

(86) PCT/EP2022/062480

(87) WO 2022/238327 2022.11.17

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

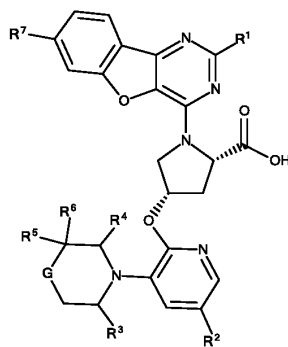
(72) Изобретатель:

Хайман Аннекатрин Шарлотта,
Гнамм Кристиан, Годбу Седриккс,
Гросс Патрик, Хандшу Зандра Рут,
Хёнке Кристоф, Клай Йёрг, Куттруп
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 пролиновым производным формулы (I) в качестве ингибиторов cGAS



где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и G имеют значения, указанные в п.1 формулы изобретения, 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 фиброз легких (IPF).

A1

202393148

202393148

A1

ПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ С N-ПРИСОЕДИНЕННЫМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ cGAS

5

1. ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1.1 Ингибиторы cGAS

Врожденный иммунитет считается первой линией клеточной реакции на стресс, защищающей клетку-хозяина от вторжения патогенов и инициирующей 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 генов цитокинов и интерферона I типа. Основные антигенпрезентирующие клетки, такие как 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 обнаруживают aberrантные, т.е. неправильно локализованные, незрелые или немодифицированные нуклеиновые кислоты на поверхности клетки, внутри лизосомальных мембран или внутри других клеточных компартментов (Barbalat et al., *Annu. Rev. Immunol.* 29, 185-214 (2011)).

«Циклическая GMP-AMP-синтаза» (cGAS, UniProtKB – Q8N884) является преобладающим сенсором для aberrантной двухцепочечной ДНК (дцДНК), происходящей из патогенов или неправильной локализации или неправильной обработки ядерной или митохондриальной клеточной дцДНК (Sun et al., *Science* 339, 786-791 (2013); Wu et al., *Science* 339, 826-830 (2013); Ablasser et al., *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 к и активирует прикрепленный к мембране эндоплазматического ретикулама адаптерный белок, «стимулятор генов интерферона» (STING). Активированный STING рекрутирует и активирует TANK-связывающую киназу 1 (TBK1), которая, в свою очередь, фосфорилирует семейство факторов транскрипции регуляторных факторов интерферона (IRF), индуцируя экспрессию мРНК цитокинов и интерферона I типа.

Ключевая роль cGAS в чувствительности дцДНК установлена у различных патогенных бактерий (Hansen et al., EMBOJ. 33, 1654 (2014)), вирусов (Ma et al., PNAS 112, E4306 (2015)) и ретровирусов (Gao и др., Science 341, 903-906 (2013)). Кроме того, cGAS необходима во многих других биологических процессах, таких как клеточное старение (Yang et al., PNAS 114, E4612 (2017), Glück et al., Nat. Cell Biol. 19, 1061-1070 (2017)) и распознавание разрушенного микроядра при мониторинге потенциальных раковых клеток (Mackenzie et al., Nature 548, 461-465 (2017); Harding et al., Nature 548, 466-470 (2017)).

Хотя путь cGAS важен для защиты хозяина от вторгающихся патогенов, клеточный стресс и генетические факторы также могут вызывать образование aberrантной клеточной дцДНК, например, посредством ядерной или митохондриальной утечки, и тем самым запускают аутовоспалительные реакции. Синдром Айкарди-Гутьера (AGS; Crow et al., Nat. Genet. 38, 917-920 (2006)) – волчаночноподобное тяжелое аутовоспалительное иммуноопосредованное заболевание – возникает в результате мутаций потери функции в TREX1, что является первичной ДНК-экзонуклеазой, ответственной за деградацию aberrантной ДНК в цитозоле. Нокаут cGAS у мышей с дефицитом TREX1 предотвращал летальные аутоиммунные реакции, поддерживая cGAS как движущую силу интерферопатии (Gray et al., J. Immunol. 195, 1939-1943 (2015); Gao et al., PNAS 112, E5699 -E5705 (2015)). Аналогичным образом, эмбриональная летальность, вызванная дефицитом ДНКазы 2, эндонуклеазы, ответственной за деградацию избыточной ДНК в лизосомах во время эндоцитоза, была полностью устранена путем дополнительного нокаута cGAS (Gao et al., PNAS 112, E5699-E5705 (2015)) или STING (Ahn et al., PNAS 109, 19386-19391 (2012)). Эти наблюдения подтверждают, что cGAS является мишенью лекарственного препарата, и ингибирование cGAS может обеспечить терапевтическую стратегию для предотвращения аутовоспаления и лечения таких заболеваний, как системная красная волчанка (SLE) с участием антитела к дцДНК (Pisetsky et al., Nat. Rev. Rheumatol. 12, 102–110 (2016)).

1.2 Уровень техники

Благодаря наблюдению, что ингибирование пути cGAS может обеспечить терапевтическую стратегию для предотвращения аутовоспаления и для 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, были описаны как cGAS-ингибиторы с «hcGAS IC50-значениями in vitro» немного ниже 1 мкм (IC50(CU-32) = 0,66 мкм и IC50(CU-76) = 0,27 мкм).

5 В Hall et al., PLoS ONE 12(9); e0184843 (2017), соединение PF-06928215 было опубликовано как ингибитор cGAS с «hcGAS IC50-значением in vitro», равным 0,049 мкм, измеренным с помощью анализа флуоресцентной поляризации. Однако соединение PF-06928215 не продемонстрировало приемлемой клеточной активности в качестве ингибитора cGAS.

10 В WO 2020/142729 производные (бензофуоро[3,2-d]пиримидин-4-ил)пирролидин-2-карбоновой кислоты были описаны в качестве ингибиторов cGAS для терапии аутоиммунных заболеваний, таких как синдром Айкарди-Гутьера (AGS), красная волчанка, склеродермия, воспалительное заболевание кишечника и неалкогольный стеатогепатит (NASH). 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 обеспеченные ингибиторы cGAS, такие как описанные в WO 2020/142729, обычно демонстрируют недостаточную клеточную cGAS-ингибирующую эффективность (со значениями IC50 в отношении ингибирования пути cGAS/STING, как измерено в клеточных анализах, обычно более 1 мкм, часто более 5 мкм). Однако, крайне важно получить терапевтические ингибиторы cGAS, которые не только демонстрируют удовлетворительную биохимическую (in vitro) ингибирующую эффективность («hcGAS IC50»), но и удовлетворительную клеточную ингибирующую эффективность (например, демонстрируя ингибирование индукции IFN в вирус-стимулированных клетках TNP-1 (TNP1_(вир.) IC50)) для того, чтобы гарантировать, что соединение способно проявлять терапевтический эффект у пациента. Другими важными свойствами, которые могут предсказать успешную разработку ингибитора cGAS в качестве терапевтического агента, являются удовлетворяющая cGAS-селективность (по сравнению с нецелевой активностью) и приемлемая ингибирующая эффективность в цельной крови человека.

30 Неожиданно было обнаружено, что соединения формулы (I) и формулы (I') проявляют одновременно следующие три свойства:

• удовлетворительное «биохимическое (in vitro) значение IC50 в отношении ингибирования cGAS» (со значением hcGAS IC50 ≤ 100 нМ, предпочтительно ≤ 50 нМ, в частности ≤ 10 нМ),

• удовлетворительное «ингибирование индукции IFN в стимулированных вирусом клетках ТНР-1 (со значением ТНР1 IC50_(вир.) ≤ 1 мкМ, предпочтительно ≤ 500 нМ, более предпочтительно ≤ 100 нМ, в частности ≤ 50 нМ)

и

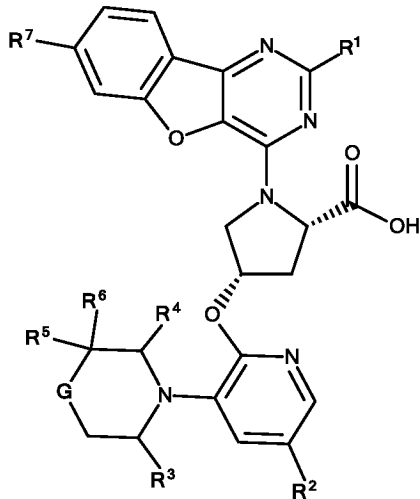
• удовлетворительная селективность в отношении ингибирования cGAS (при соотношении ТНР1 IC50_(сGAMP)/ ТНР1 IC50_(вир.) ≥ 10 , более предпочтительно ≥ 50 , более предпочтительно ≥ 500 , в частности ≥ 1000).

Кроме того, соединения формулы (I) и формулы (I') также демонстрируют приемлемые значения IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в дцДНК-стимулированных анализах цельной крови человека, предпочтительно со значениями IC50 цельной крови человека в отношении ингибирования cGAS (hWB IC50) ≤ 5000 нМ, более предпочтительно ≤ 1000 нМ, в частности, ≤ 100 нМ.

Ингибиторы cGAS согласно изобретению с этим особым фармакологическим профилем, который сочетает в себе превосходную ингибирующую эффективность in vitro и превосходную клеточную ингибирующую эффективность с высокой селективностью в отношении ингибирования cGAS, с высокой вероятностью также проявят хороший терапевтический эффект у пациента. Благодаря своей высокой клеточной ингибирующей эффективности, соединения с этим особым фармакологическим профилем должны быть способны преодолевать барьер клеточной мембраны и, следовательно, достигать своего внутриклеточного целевого местоположения, а благодаря их селективности в отношении исключительного ингибирования активности cGAS эти соединения не должны проявлять нежелательных нецелевых эффектов, например, побочных эффектов где-либо в пределах сигнального пути ниже по потоку cGAS или цитотоксических эффектов.

2. ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение относится к соединениям формулы (I),



(I),

где

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

5

где

G выбран из O , NR^8 , CH_2 , C и CR^8R^9 ,

где

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

10 или где R^2 представляет собой циклическую группу, где эта циклическая группа выбрана из группы, которая состоит из фенила и пяти-шестичленного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N , S и O , и где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или разными заместителями R^{10} ,

15

где

R^3 представляет собой H или метил,

R^4 представляет собой H или метил,

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

или R^5 отсутствует,

20

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

или R^5 и R^6 вместе с C -атомами между ними образуют кольцо, выбранное из оксетана, тетрагидрофурана и циклопропана,

R^7 выбран из H , галогена, (C_{1-3}) -алкила и галоген- (C_{1-3}) -алкила,

R^8 выбран из CN , H и метила,

25

R^9 выбран из H , метила и галогена,

или R^9 отсутствует,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-(C₁₋₃-алкила), -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), циклопропила и -O- R^{11} ,

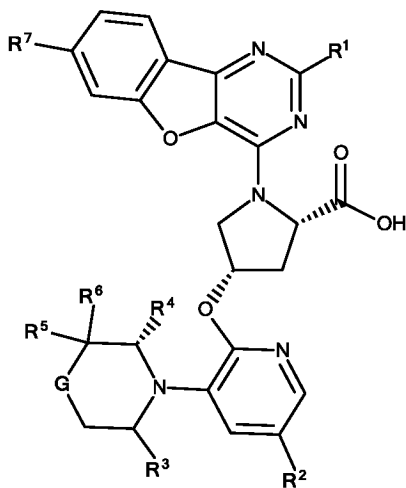
где каждый R^{11} независимо выбран из пяти- или шестичленного ароматического или неароматического гетероцикла с одним или двумя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

или G представляет собой CR⁸R⁹, R^5 и R^9 отсутствуют, и R^8 и R^6 и два C-атома между R^8 и R^6 образуют аннелированный пятичленный ароматический или неароматический гетероцикл, который содержит один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O,

или G представляет собой CR⁸R⁹ и R^8 и R^9 образуют диазириновое кольцо вместе с C-атомом между R^8 и R^9 ,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям, которые подпадают под объем формулы (I'),



(I'),

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и G имеют значения, указанные выше,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

где R^7 представляет собой H, F, Cl, метил, этил, галогенметил или галогенэтил,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), где R^1 представляет собой галогенметил, галогенэтил или метил, и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

10 Дополнительный предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), где R^1 представляет собой фторметил, выбранный из группы, которая состоит из $-CF_3$, $-CHF_2$ и $-CH_2F$,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

15 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), где по меньшей мере один R^3 и R^4 представляет собой метил, и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

25 где один из R^3 и R^4 представляет собой метил, а другой представляет собой H,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

30 где G представляет собой O, и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

где **G** представляет собой **O**

и где один из **R³** и **R⁴** представляет собой метил, а другой представляет собой **H**,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы **(I)** или формулы **(I')**,

где **G** представляет собой **O**,

где **R⁴** представляет собой метил и **R³** представляет собой **H**,

и где **R⁵** и **R⁶** вместе образуют оксетановое кольцо,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы **(I)** или формулы **(I')**,

где **R²** выбран из группы, которая состоит из **H**, этинила, 1-пропина, -S-метила и галогена,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы **(I)** или формулы **(I')**,

где **R²** представляет собой этинил,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

Другой предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы **(I)** или формулы **(I')**,

где **R⁴** представляет собой метил и **R³** представляет собой **H**,

где **G** представляет собой **O**,

где **R⁵** и **R⁶** вместе образуют оксетановое кольцо,

где **R²** выбран из группы, которая состоит из **H**, этинила, 1-пропина, -S-метила и галогена,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы **(I)** или формулы **(I')**,

где R^2 представляет собой циклическую группу, где эта циклическая группа выбрана из группы, которая состоит из фенила или пяти-шестичленного гетероарила, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, которые выбраны из N, S и O, и где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или
5 различными заместителями R^{10} ,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-NH(CH_3)$, $-O-CH_3$, $-CN$, $-S-CH_3$, $-CO-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH_2$, $-SO-(CH_3)$, циклопропила и $-O-R^{11}$,

10 где каждый R^{11} независимо выбран из пяти- или шестичленного ароматического или неароматического гетероцикла с одним или двумя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из N и O,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

15 Дополнительный предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, которая состоит из пиразолила, пиридинила, имидазолила, фенила и изоксазолила,

20 где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или разными заместителями R^{10} ,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-NH(CH_3)$, $-O-CH_3$, $-CN$, $-S-CH_3$, $-CO-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH_2$, $-SO-(CH_3)$, циклопропила и $-O-R^{11}$,

25 где каждый R^{11} представляет собой тетрагидропиран,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
30 относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

где G представляет собой O,

где один из R^3 и R^4 представляет собой метил, а другой представляет собой H,

где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, которая состоит из пиразолила, пиридинила, имидазолила, фенила и изоксазолила,

5 где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или разными заместителями R^{10} ,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-NH(CH_3)$, $-O-CH_3$, $-CN$, $-S-CH_3$, $-CO-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH_2$, $-SO-(CH_3)$, циклопропила и $-O-R^{11}$,

10 где каждый R^{11} представляет собой тетрагидропиран, и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

15 где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, которая состоит из пиразолила, пиридинила, имидазолила, фенила и изоксазолила,

где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или разными заместителями R^{10} ,

20 где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-NH(CH_3)$, $-O-CH_3$, $-CN$, $-S-CH_3$, $-CO-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH_2$, $-SO-(CH_3)$, циклопропила и $-O-R^{11}$,

где каждый R^{11} представляет собой тетрагидропиран,

25 где G представляет собой O,

где один из R^3 и R^4 представляет собой метил, а другой представляет собой H,

и где R^5 и R^6 вместе образуют оксетановое кольцо,

и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

30 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'),

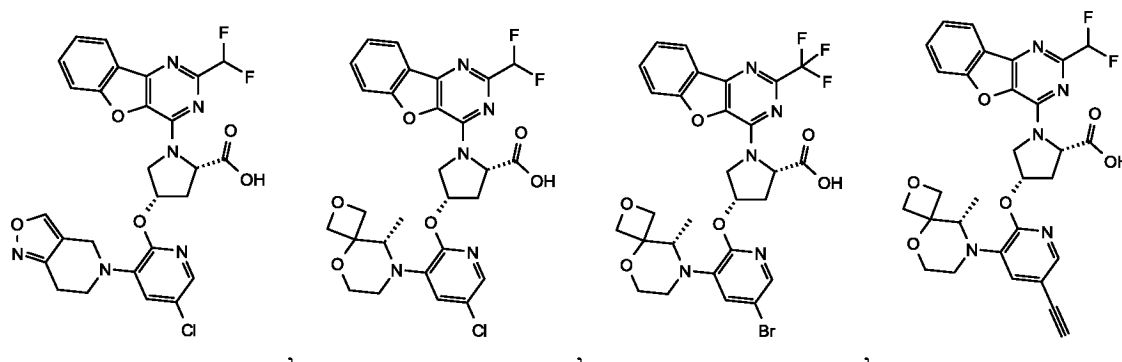
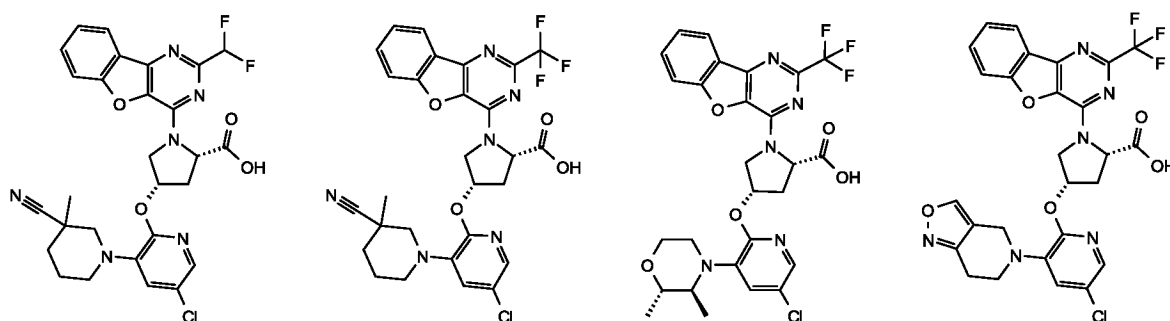
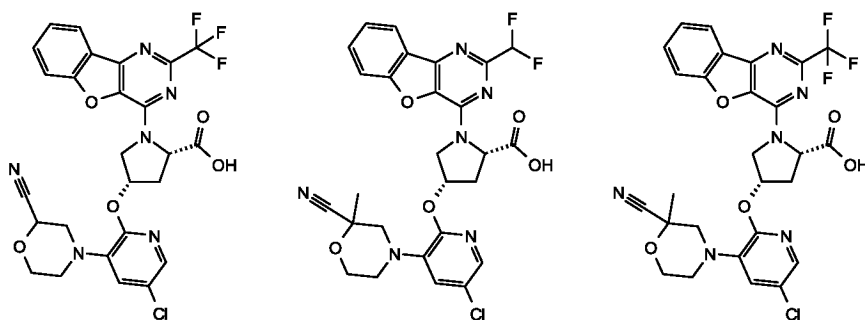
где G представляет собой CR^8R^9 ,

где R^8 и R^6 и два С-атома между R^8 и R^6 образуют аннелированный пятичленный ароматический гетероцикл, который содержит один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N и O, который выбран из аннелированного изоксазолильного кольца, аннелированного пиразолильного кольца, аннелированного пирролильного кольца и аннелированного фуранильного кольца,

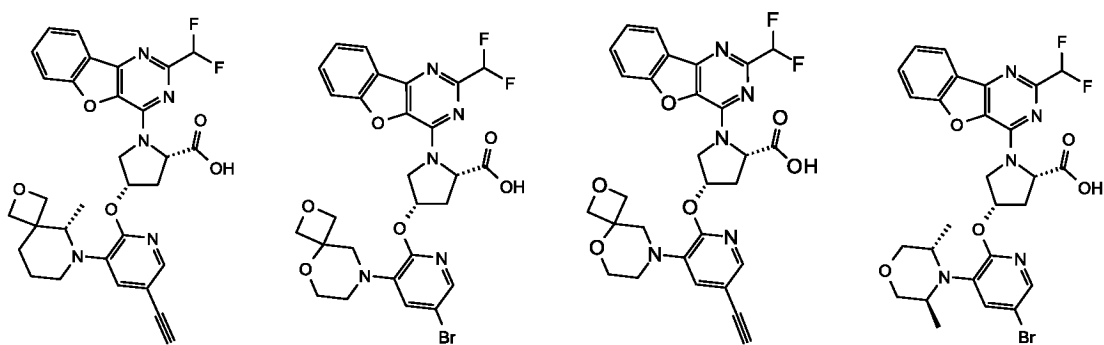
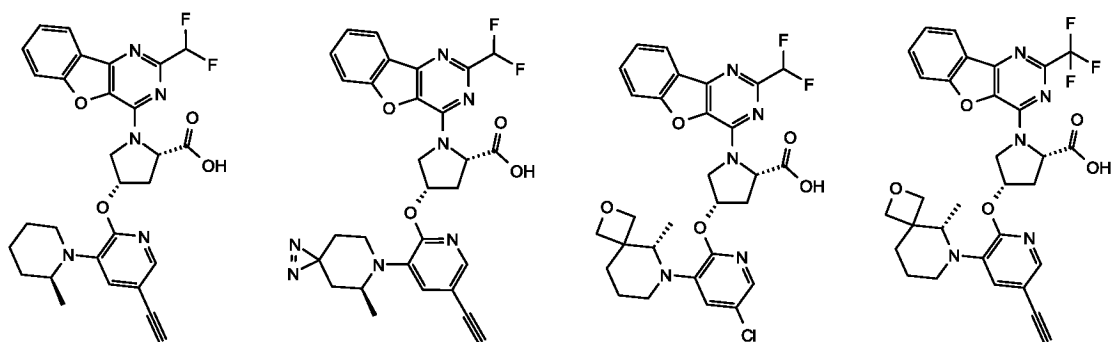
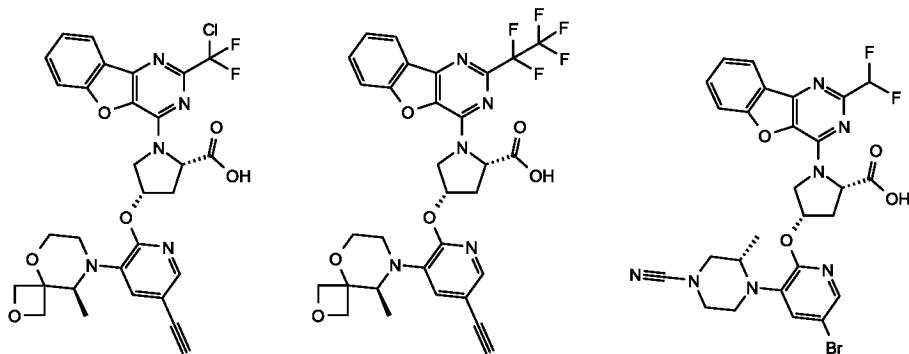
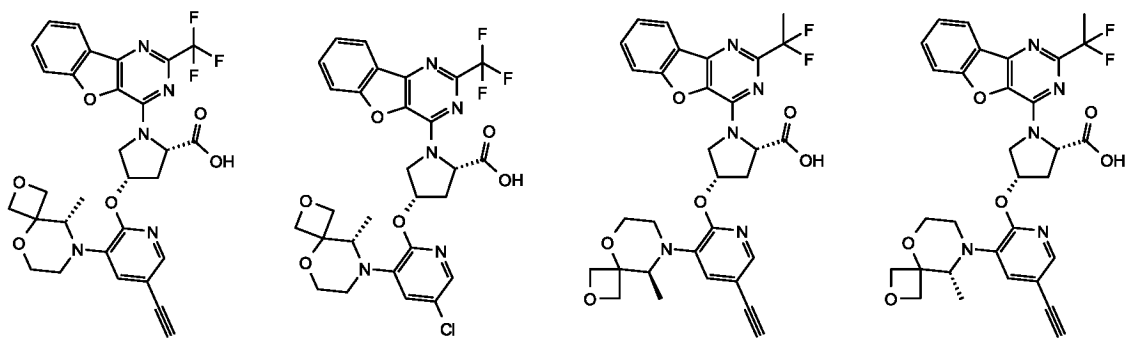
и где R^9 и R^5 отсутствуют,

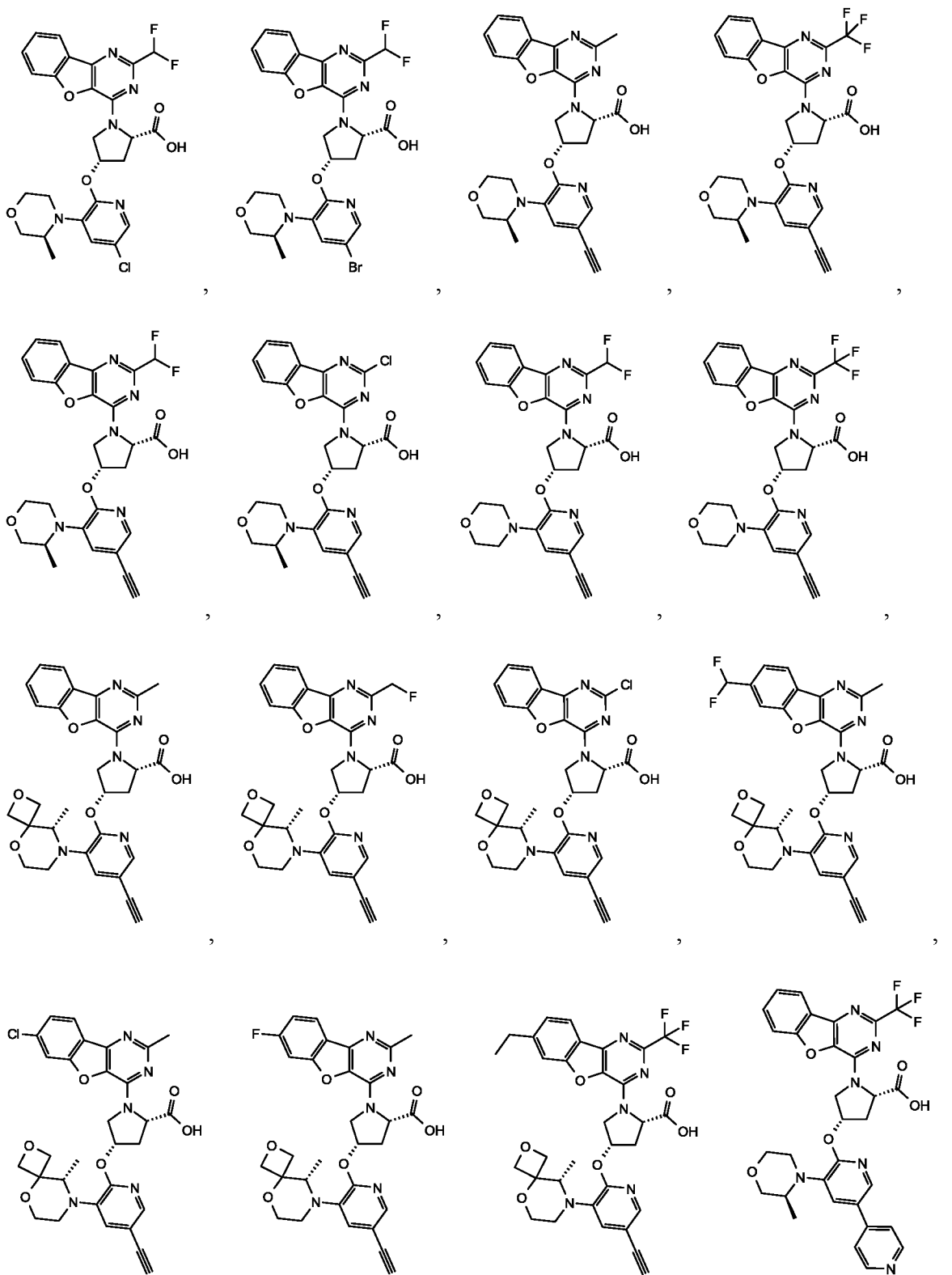
и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

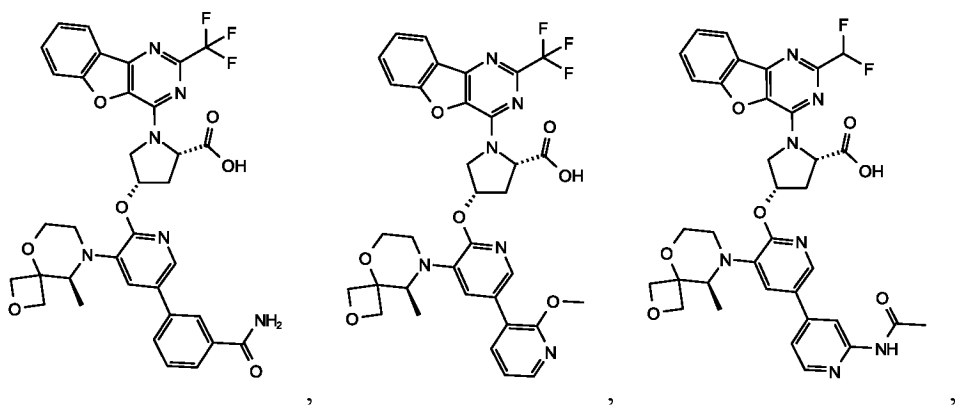
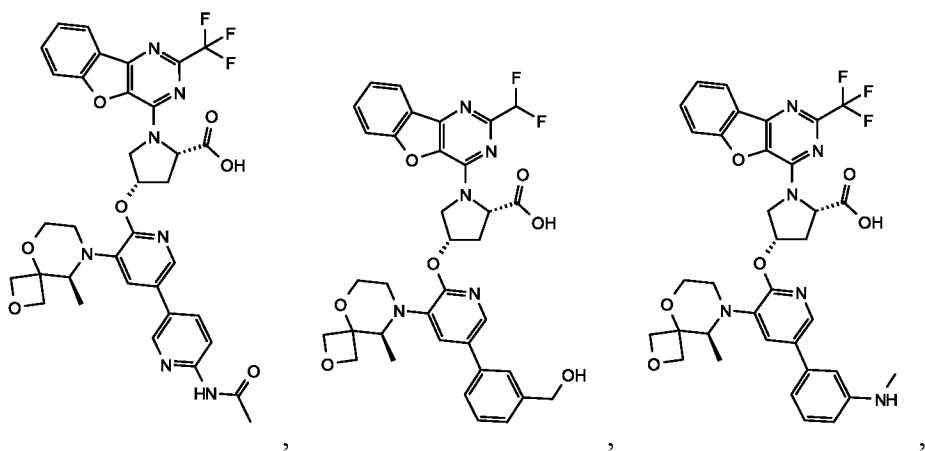
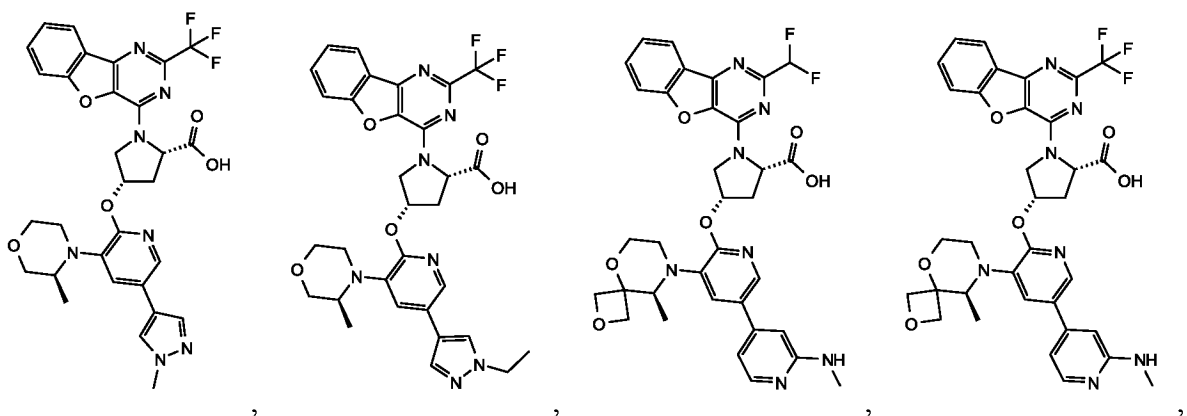
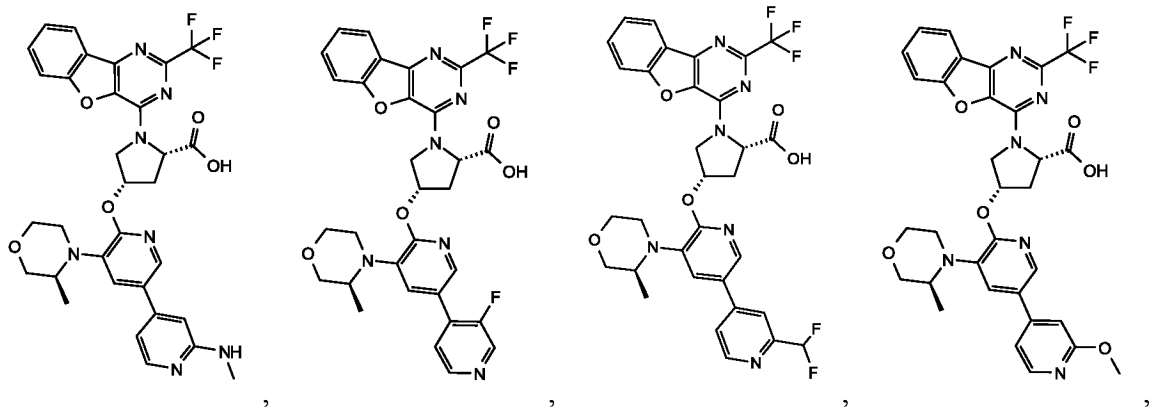
10 Другой особенно предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) или формулы (I'), выбранным из группы, которая состоит из:

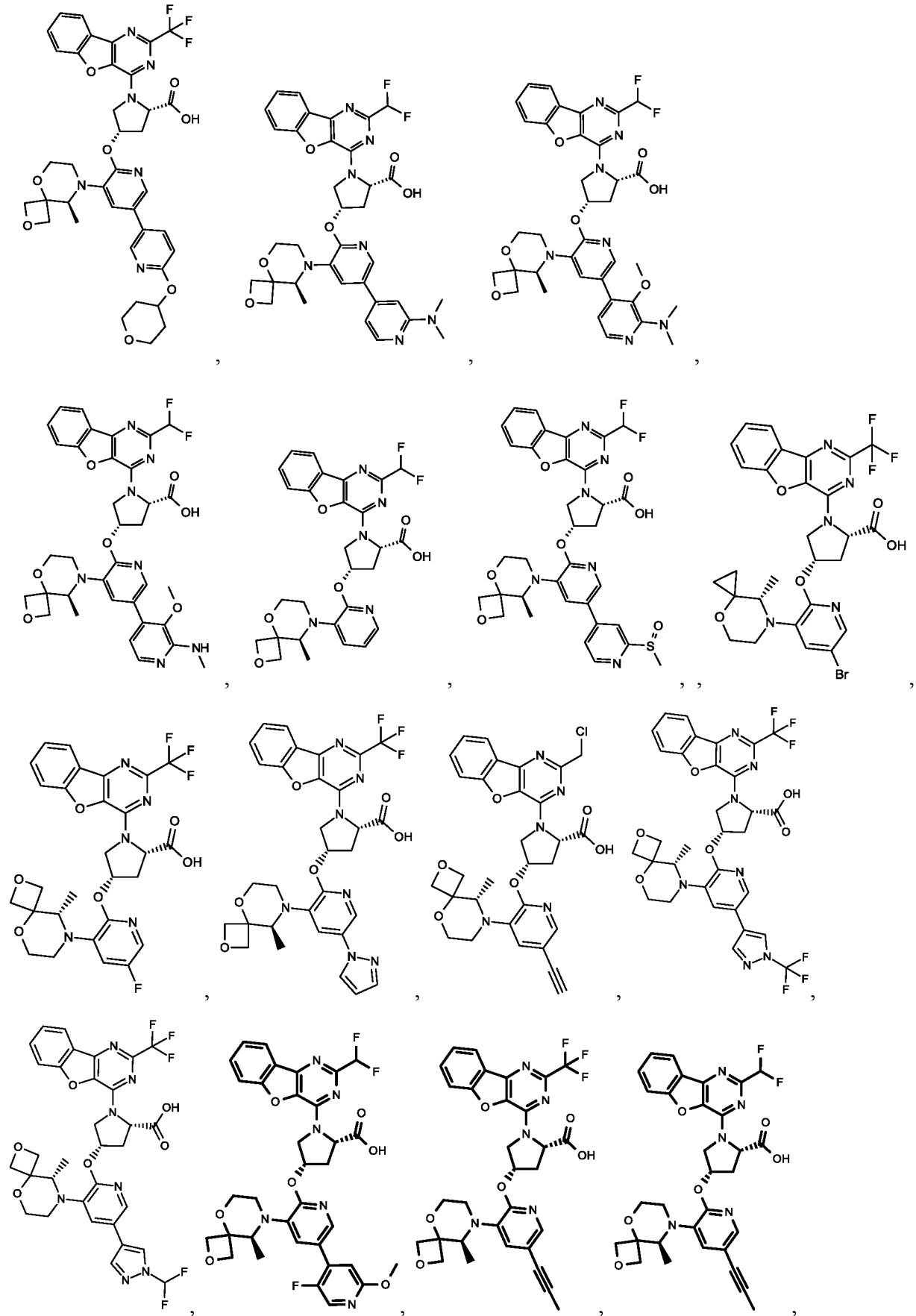


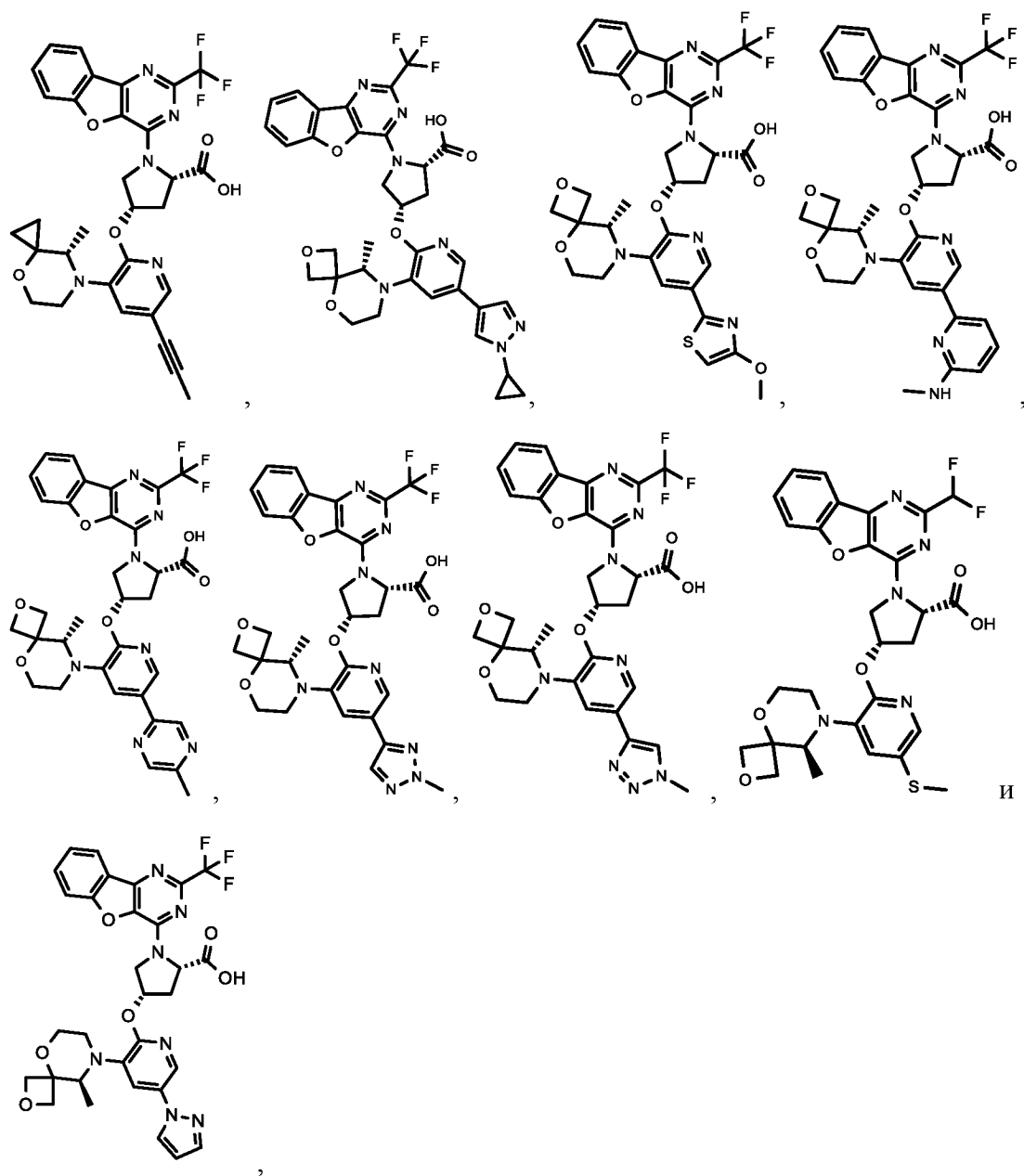
15











и к пролекарствам или фармацевтически приемлемым солям этих соединений.

5

В другом варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), предназначенным для применения для лечения заболевания, которое может подлежать лечению путем ингибирования cGAS.

10

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), предназначенным для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: системная красная волчанка (SLE), интерферопатия,

синдром Айкарди-Гутьерес, возрастная макулярная дегенерация (AMD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническое обструктивное заболевание лёгких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена, болезнь Паркинсона, сердечная недостаточность и злокачественное новообразование, системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический фиброз легких (IPF).

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), предназначенным для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: системная красная волчанка (SLE), интерферопатия, синдром Айкарди-Гутьерес, возрастная макулярная дегенерация (AMD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническое обструктивное заболевание лёгких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена и болезнь Паркинсона.

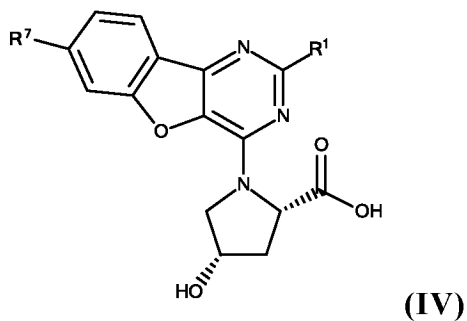
В другом более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), предназначенным для применения для лечения фиброзного заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: системный склероз (SSc), интерферопатия, неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический фиброз легких (IPF).

В другом более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к вышеуказанным соединениям формулы (I) или формулы (I'), предназначенным для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: возрастная макулярная дегенерация (AMD), сердечная недостаточность, инфекционное заболевание COVID-19/SARS-CoV-2, воспаление почек, фиброз почек, дисметаболизм, сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественное новообразование.

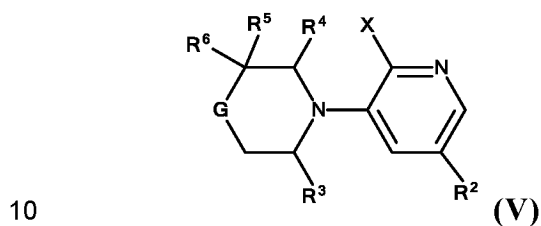
В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно из

вышеуказанных соединений формулы (I) или формулы (I'), и необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
5 относится к промежуточному соединению формулы (IV)

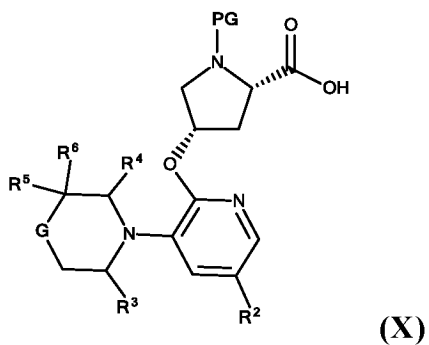


в соответствии со Схемой 1 синтеза,
или формулы (V)



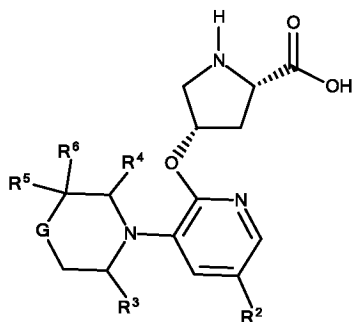
10

в соответствии со Схемой 1 синтеза,
или формулы (X)



15

в соответствии со Схемой 2 синтеза,
или формулы (XI)



(XI)

в соответствии со Схемой 2 синтеза,

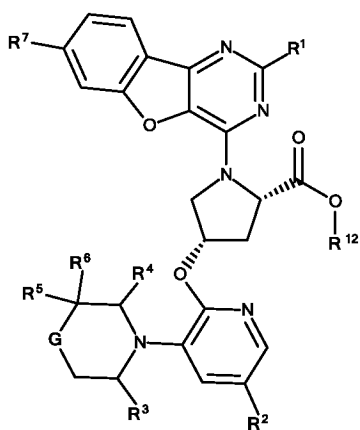
где **G**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** и **R⁷** имеют значения, указанные выше,

5 и где **X** представляет собой F или NO₂,

и где **PG** представляет собой защитную группу, выбранную из группы, которая состоит из *трет*-бутоксикарбонила (BOC), бензилоксикарбонила (Cbz), флуоренилметиленоксикарбонила (Fmoc), аллилоксикарбонила (Alloc), бензила (Bn), *п*-метоксибензила (PMB), 3,4-метоксибензила (DMPM), *п*-метоксифенила (PMP), тозила (Ts), трихлорэтил хлорформиата (Troc), ацетила (Ac) или бензоила (Bn).

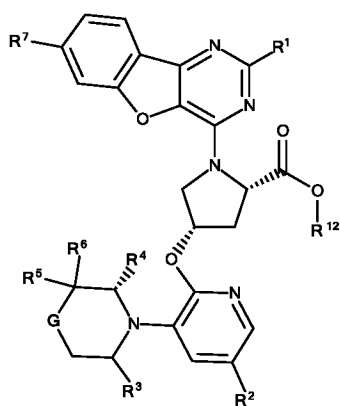
В дополнительном предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к пролекарству любого из вышеуказанных соединений формулы (I) или формулы (I'),

15 где это пролекарство подпадает под объем формулы (A)



(A),

или под объем формулы (A')



(A'),

где **G**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** и **R⁷** имеют значения, указанные выше,
и где **R¹²** представляет собой C₁₋₄-алкил, арил, -CH₂-арил, NH-SO₂-C₁₋₃-

5 алкил.

В частности, изобретение относится к вышеуказанным пролекарствам формулы (A) или формулы (A'), где **R¹²** представляет собой метил.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение
10 относится к комбинации соединения формулы (I) или формулы (I') и одного или нескольких активных агентов, выбранных из группы, которая состоит из следующих: противовоспалительные агенты, антифиброзные агенты, противоаллергические агенты/ антигистамины, бронходилататоры, бета-2-агонисты/бетаиметики, адренергические агонисты, антихолинергические
15 агенты, метотрексат, микофенолата мофетил, модуляторы лейкотриена, ингибиторы JAK, антитела к интерлейкину, неспецифические иммунотерапевтические агенты, такие как интерфероны или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов, агонисты толл-подобных рецепторов, регуляторы иммунных контрольных точек, антитело к TNF, такое как Humira™, антитело к BAFF, такое как белимумаб и этанерцепт.
20 этанерцепт.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или формулы (I') и одного или нескольких антифиброзных агентов, выбранных из группы, которая
25 состоит из пирфенидона и нинтеданиба.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или формулы (I')

с одним или несколькими противовоспалительными агентами, выбранными из группы, которая состоит из NSAID и кортикостероидов.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или формулы (I') и одного или нескольких активных агентов, выбранных из группы бронходилататоров, бета-2-агонистов/бетаимиметиков, адренергических агонистов и антихолинергических агентов.

В дополнительном особенно предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) или формулы (I') и одного или нескольких антител к интерлейкину, выбранных из группы, которая состоит из следующих антител: антитела к IL23, такие как рисанкизумаб, антитела к IL17, антитела к IL1, антитела к IL4, антитела к IL13, антитела к IL-5, антитела к IL-6, такие как Actemra™, антитела к IL-12 и антитела к IL-15.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или формулы (I'), объединенное с любым из вышеуказанных активных агентов.

20 **3. ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Если не указано иначе, все заместители являются независимыми друг от друга. Если, например, в качестве заместителей в группе могут быть несколько C₁₋₆-алкильных групп, то в случае трех заместителей, например, C₁₋₆-алкил может представлять собой, независимо друг от друга, метил, н-пропил и трет-бутил.

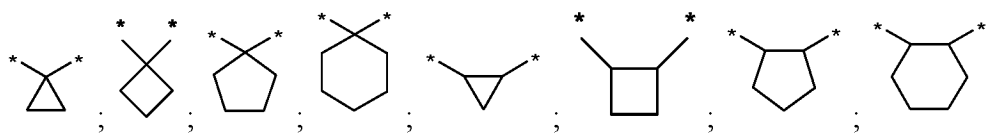
Под термином «C₁₋₆-алкил» (включая те, которые являются частью других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-6 атомами углерода, а под термином «C₁₋₃-алкил» подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1 - 3 атомами углерода. «C₁₋₄-алкил» соответственно означает разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода. Алкильные группы с 1-4 атомами углерода являются предпочтительными. Их примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и гексил. Аббревиатуры Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu

и т. д. также могут необязательно использоваться для вышеуказанных групп. Если не указано иначе, определения пропил, бутил, пентил и гексил включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп. Таким образом, например, пропил включает н-пропил и изопропил, бутил включает изобутил, втор-бутил и трет-бутил и т. д.

Под термином «C₁₋₆-алкилен» (включая те, которые являются частью других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1-6 атомами углерода, а под термином «C₁₋₄-алкилен» подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1 - 4 атомами углерода.

Алкиленовые группы с 1 - 4 атомами углерода являются предпочтительными. Их примеры включают 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 иначе, определения пропилен, бутилен, пентилен и гексилен включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп с одинаковым числом атомов углерода. Таким образом, например, пропил включает также 1-метилэтилен, а бутилен включает 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, 5 или 6 атомами углерода, это включает, среди прочего, следующие примеры колец:



Под термином «C₂₋₆-алкенил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкенильные группы с 2-6 атомами углерода, а под термином «C₂₋₄-алкенил» подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкенильные группы с 2 - 4 атомами углерода, при условии, что они имеют по меньшей мере одну двойную связь. Алкенильные группы с 2 - 4 атомами углерода являются предпочтительными. Примеры включают: этенил или винил, пропенил, бутенил, пентенил или гексенил. Если не указано иначе, определения пропенил, бутенил, пентенил и гексенил

включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп. Таким образом, например, пропенил включает 1-пропенил и 2-пропенил, бутенил включает 1-, 2- и 3-бутенил, 1-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и т.д.

5 Под термином «C₂₋₅-алкинил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкинильные группы с 2-5 атомами углерода, а под термином «C₂₋₄-алкинил» подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкинильные группы с 2 - 4 атомами углерода, при условии, что они имеют по меньшей мере одну тройную связь. Алкинильные группы с с 2 - 4 атомами углерода являются предпочтительными.

10 Под термином «C₂₋₆-алкенилен» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы с 2-6 атомами углерода, а под термином «C₂₋₄-алкенилен» подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы с 2 - 4 атомами углерода. Алкениленовые группы с с 2 - 4 атомами углерода являются предпочтительными. Их примеры включают: этенилен, пропенилен, 1-метилэтенилен, бутенилен, 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен, пентенилен, 1,1-диметилпропенилен, 2,2-диметилпропенилен, 1,2-диметилпропенилен, 1,3-диметилпропенилен и гексенилен. Если не указано
15 иначе, определения пропенилен, бутенилен, пентенилен и гексенилен включают все возможные изомерные формы рассматриваемых групп с одинаковым числом атомов углерода. Таким образом, например, пропенил также включает 1-метилэтенилен, а бутенилен включает 1-метилпропенилен, 1,1-диметилэтенилен, 1,2-диметилэтенилен.

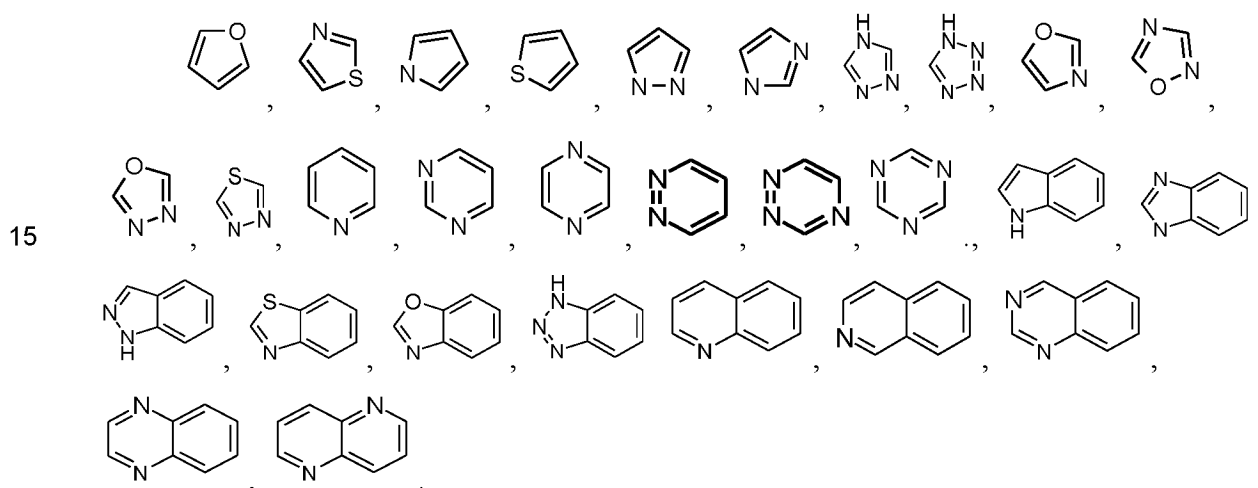
20 Под термином «арил» (включая те, которые входят в состав других групп) подразумеваются ароматические кольцевые системы с 6 или 10 атомами углерода. Примеры включают фенил или нафтил, причем предпочтительной арильной группой является фенил. Если не указано иначе, ароматические группы могут быть замещены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

30 Под термином «арил-C₁₋₆-алкилен» (включая те, которые являются частью других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкениленовые группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены ароматической кольцевой системой с 6 или 10 атомами углерода. Примеры включают бензил, 1- или 2-фенилэтил и 1- или 2-нафтилэтил. Если не указано иначе, ароматические группы

могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидроксигруппы, фтора, хлора, брома и йода.

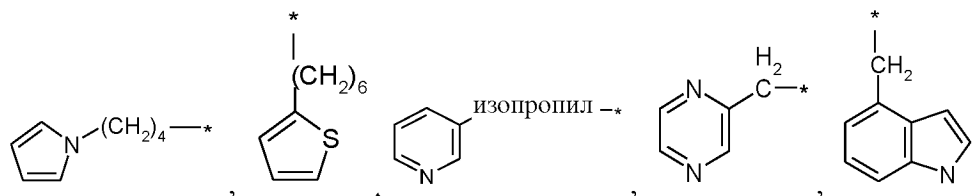
Под термином «гетероарил-С₁₋₆-алкилен» (включая те, которые являются частью других групп) подразумеваются - даже если они уже включены в «арил-С₁₋₆-алкилен» - разветвленные и неразветвленные алкиленовые группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены гетероарилом.

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



Если не указано иначе, эти гетероарилы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидроксигруппы, амино, нитро, алкокси, фтора, хлора, брома и йода.

Ниже приведены примеры гетероарил-С₁₋₆-алкиленов:



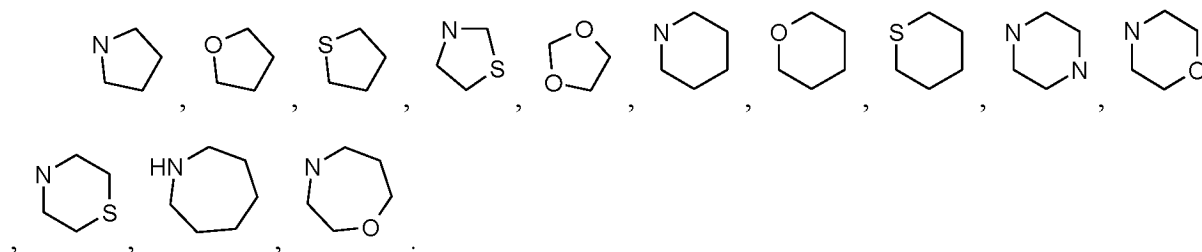
Под термином «С₁₋₆-галогеналкил» (включая те, которые являются частью других групп) подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкильные

группы с 1-6 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Под термином «С₁₋₄-галогеналкил» подразумеваются разветвленные и неразветвленные алкильные группы с 1-4 атомами углерода, которые замещены одним или несколькими атомами галогена. Алкильные группы с 1-4 атомами углерода являются предпочтительными. Примеры включают: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

Под термином «С₃₋₇-циклоалкил» (включая те, которые являются частью других групп) подразумеваются циклические алкильные группы с 3-7 атомами углерода, если специально не указано иначе. Примеры включают: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Если не указано иначе, циклические алкильные группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из метила, этила, изопропила, трет-бутила, гидрокси, фтора, хлора, брома и йода.

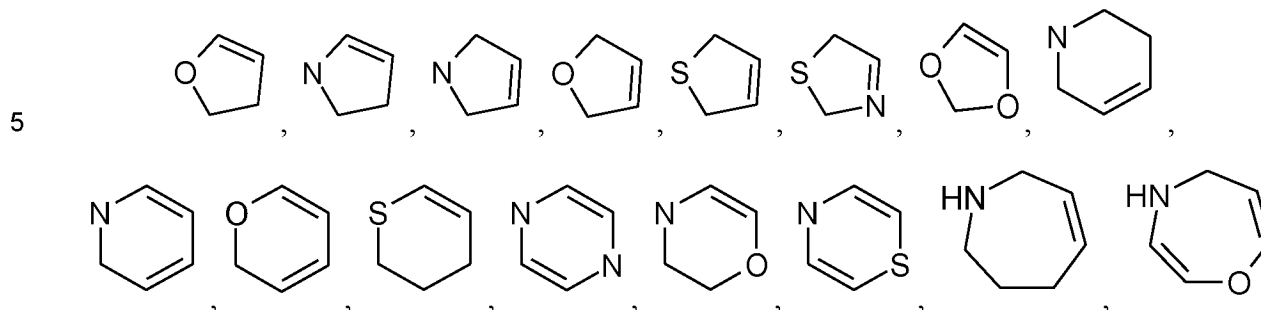
Если специально не указано иначе, под термином «С₃₋₁₀-циклоалкил» также подразумеваются моноциклические алкильные группы с 3-7 атомами углерода, а также бициклические алкильные группы с 7-10 атомами углерода, или моноциклические алкильные группы, которые соединены по меньшей мере одним С₁₋₃-углеродным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

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



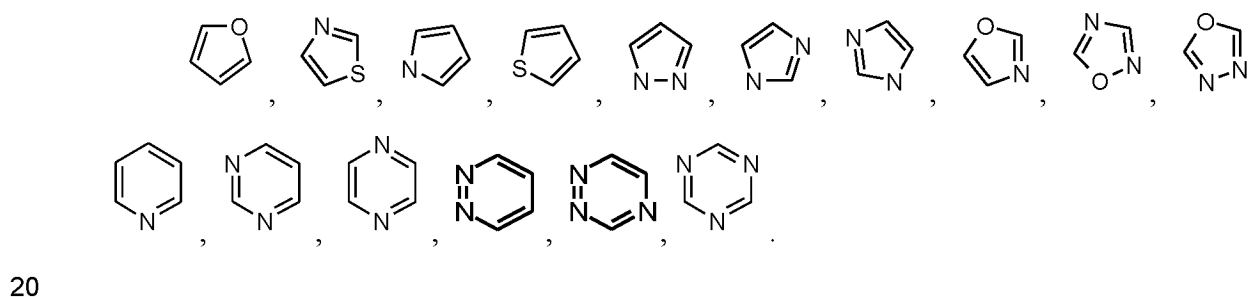
Хотя термин «частично насыщенная гетероциклическая группа» включен в термин «гетероциклические кольца» или «гетероциклическая группа», он

относится к пяти-, шести- или семичленным частично насыщенным кольцам, которые содержат одну или две двойных связи, без образования такого большого количества двойных связей, чтобы формировалась ароматическая система, если специально не указано иначе. Примеры включают:

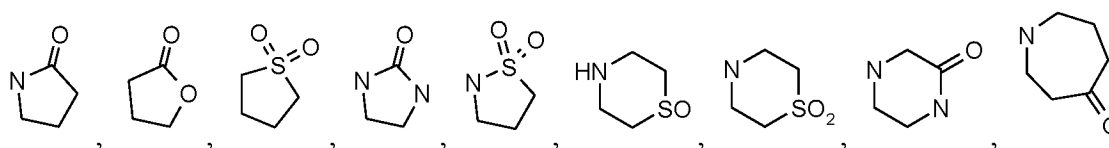


10 Хотя термин «гетероциклические ароматические кольца», «ненасыщенная гетероциклическая группа» или «гетероарил» включен в термин «гетероциклические кольца» или «гетероциклы», он относится к пяти- или шестичленным гетероциклическим ароматическим группам или 5-10-членным бициклическим гетероарильным кольцам, которые могут содержать один, два, три или четыре гетероатома, которые выбраны из кислорода, серы и азота, и

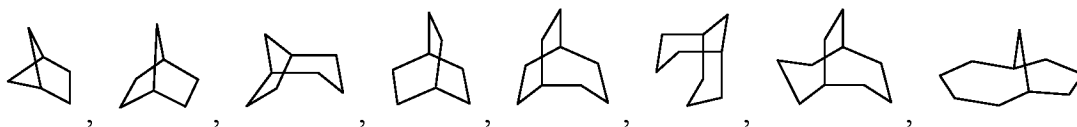
15 содержат такое количество сопряженных двойных связей, что образуется ароматическая система, если специально не указано иначе. Примеры пяти- или шестичленных гетероциклических ароматических групп включают:



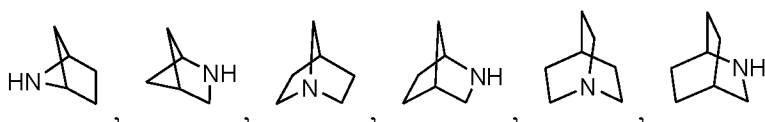
Если не указано иначе, гетероциклическое кольцо (или гетероцикл) может быть обеспечено кетогруппой. Примеры включают:



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



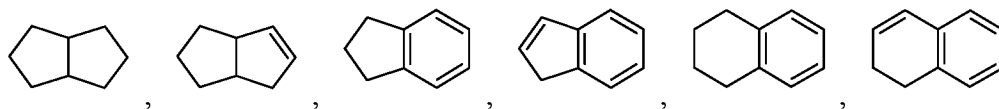
5 Хотя термин «бициклические гетероциклы» уже включен в термин «гетероцикл», он обычно означает восьми-, девяти- или десятичленные бициклические кольца, которые могут содержать один или несколько гетероатомов, предпочтительно 1-4, более предпочтительно 1-3, даже более предпочтительно 1-2, в частности один гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, если не указано иначе. Кольцо может быть присоединено к молекуле через атом углерода кольца или через атом азота кольца, если таковой имеется. Примеры включают:



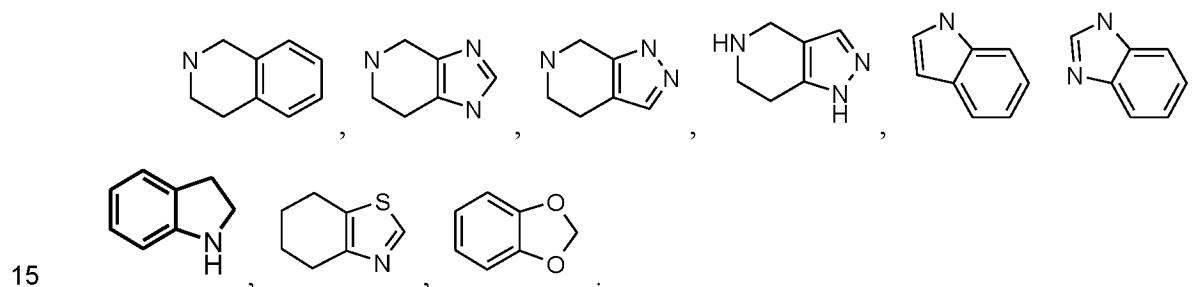
15 Хотя термин «бициклический арил» уже включен в термин «арил», он означает 5-10-членное бициклическое арильное кольцо, которое содержит достаточное количество сопряженных двойных связей для образования ароматической системы. Одним из примеров бициклического арила является нафтил.

20 Хотя термин «бициклический гетероарил» уже включен в термин «гетероарил», он означает 5-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, которое может содержать один, два, три или четыре гетероатома, которые выбраны из кислорода, серы и азота, и содержит достаточное количество сопряженных двойных связей для образования ароматической системы, если специально не указано иначе.

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



Хотя термин «конденсированные бициклические гетероциклы» или «конденсированные бициклические гетероарилы» включен в термин «бициклические гетероциклы» или «бициклические гетероарилы», он означает бициклические 5-10-членные гетерокольца, которые содержат один, два, три или четыре гетероатома, которые выбраны из кислорода, серы и азота, и где мостик, разделяющий группы, означает 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 иначе, фтор, хлор и бром считаются предпочтительными галогенами.

Как указано выше, соединения формул (I) или (I') могут быть превращены в их соли, особенно для фармацевтического применения в их физиологически и фармакологически приемлемые соли. Выражение «фармацевтически приемлемые» используется в данном документе для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках тщательного медицинского обследования, подходят для применения 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) или (I') с неорганическими или органическими кислотами. С другой стороны, соединение формул (I) или (I') может быть превращено путем реакции 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 хлористоводородной 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 можно использовать смеси вышеуказанных кислот. Для получения солей щелочных и щелочноземельных металлов соединений формул (I) или (I') предпочтительно использовать гидроксиды и гидриды щелочных и щелочноземельных металлов, из которых гидроксиды и гидриды щелочных металлов, в частности натрия, калия, магния, кальция, цинка и диэтаноламина являются предпочтительными, а гидроксид натрия и калия – особенно предпочтительными.

Изобретение относится к рассматриваемым соединениям, необязательно в форме индивидуальных оптических изомеров, диастереомеров, смесей диастереомеров, смесей индивидуальных энантиомеров или рацематов, в форме таутомеров, а также в форме свободных оснований или соответствующих кислотно-аддитивных солей с фармакологически приемлемыми кислотами, - как например, кислотно-аддитивные соли с галогенводородными кислотами - например, соляной или бромистоводородной кислотой - или органическими кислотами - как например, щавелевая, фумаровая, дигликолевая или метансульфоновая кислота.

Соединения формулы (I) или (I') в соответствии с изобретением могут необязательно присутствовать в виде смесей диастереомерных изомеров, но также могут быть получены в виде чистых диастереоизомеров.

Предпочтительными являются соединения со специфической стереохимической формулой (I').

4. СПОСОБЫ СИНТЕЗА

Соединения в соответствии с изобретением и их промежуточные соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, которые

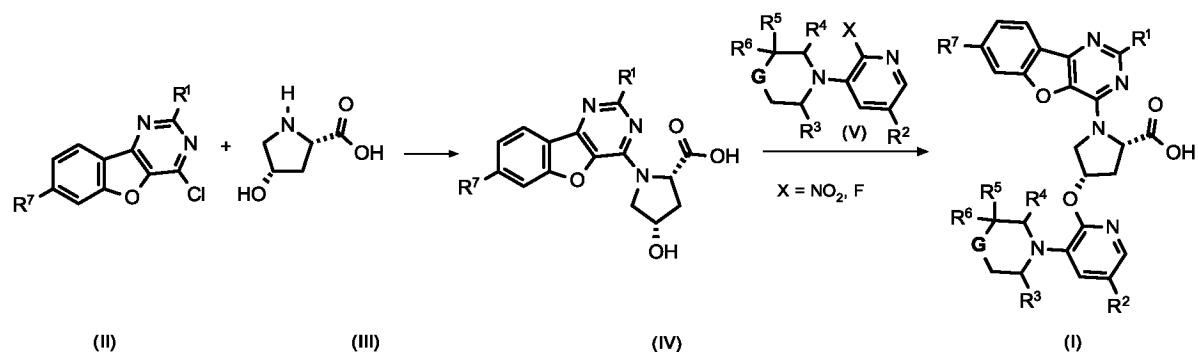
известны специалисту в данной области и описаны, например, в литературе по органическому синтезу.

Кроме того, изобретение обеспечивает способы получения соединения формулы (I) или формулы (I').

5 Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иначе, растворители, температура, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники. Конкретные методики представлены в разделе «Примеры синтеза». Как правило, ход реакции можно
10 контролировать с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС), при желании, а промежуточные соединения и продукты можно очищать с помощью хроматографии на силикагеле, ВЭЖХ и/или путем перекристаллизации. Последующие примеры являются иллюстративными, и, как будет понятно
15 специалисту в данной области техники, конкретные реагенты или условия могут быть модифицированы по мере необходимости для отдельных соединений без ненужного экспериментирования. Исходные вещества и промежуточные соединения, используемые в способах, описанных ниже, являются либо коммерчески доступными, либо легко получают из коммерчески доступных
20 веществ специалистами в данной области техники.

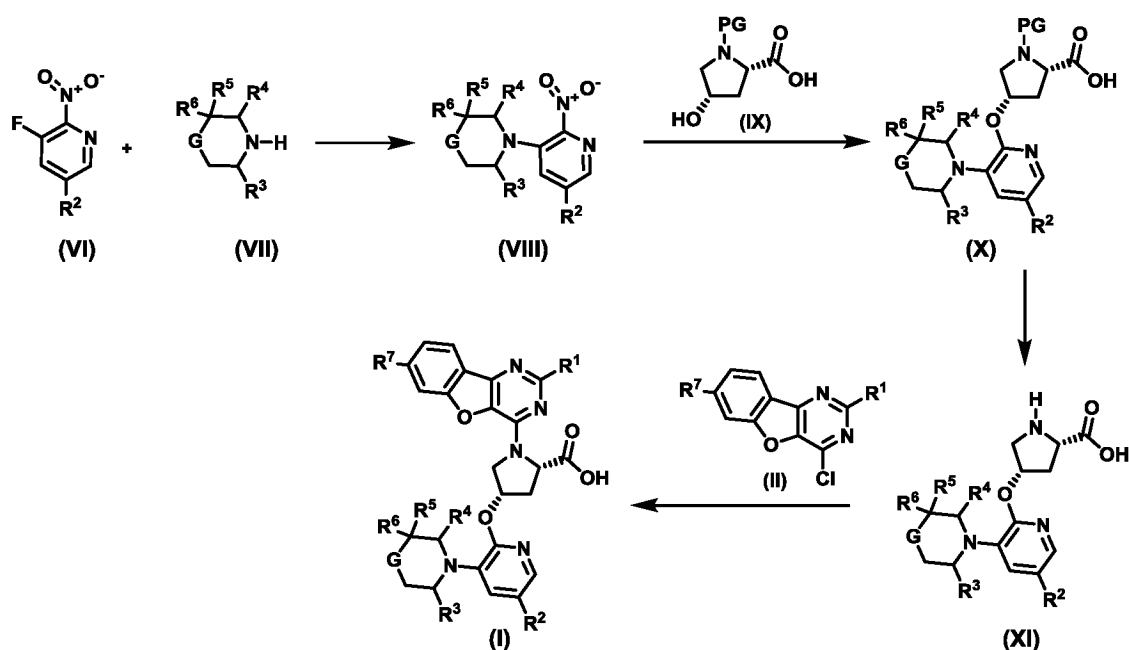
Соединение формулы (I) можно получить способами, приведенными на Схемах 1- 4, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и G имеют вышеуказанные значения, и где PG представляет собой защитную группу, предпочтительно выбранную из группы, которая состоит из *tert*-
25 бутоксикарбонила (BOC), бензилоксикарбонила (Cbz), флуоренилметиленоксикарбонила (Fmoc) и аллилоксикарбонила (Alloc):

Схема 1:



Как показано на Схеме 1, реакция (2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (III) с хлорпиримидином (II) в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ДМСО, обеспечивает производное гидроксипролина формулы (IV). Реакция гидроксипролина (IV) с пиридином формулы (V) (в которой X представляет собой F или NO₂) в присутствии подходящего основания, такого как NaH, в подходящем растворителе, таком как DMA, ДМФА или NMP, обеспечивает соединение формулы (I).

Схема 2:



10

Как показано на Схеме 2, реакция фторнитропиридина (VI) с циклическим амином (VII) в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, обеспечивает нитропиридин формулы (VIII). Этот нитропиридин (VIII) может вступать в реакцию с гидроксипролином формулы (IX), где защитная группа PG может представлять собой, например, *трет*-бутоксикарбонил (BOC), в присутствии подходящего основания, такого как NaH, в подходящем растворителе, таком как ДМФА, NMP или DMA, с получением соединения формулы (X). Удаление защитной группы PG из (X) в стандартных условиях обеспечивает получение производного пролина формулы (XI), т.е. если PG представляет собой BOC, снятие защитной группы можно осуществить с использованием ТФУ в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Реакция соединения (XI) с хлорпиримидином формулы

20

(II) в присутствии подходящего основания, такого как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как ДМСО или ДМФА, обеспечивает соединение формулы (I).

Следуя этой общей реакционной Схеме 2, заместитель R^2 может либо
5 находиться на месте с самого начала последовательности реакции в соединении (VI) и оставаться неизменным до тех пор, пока не будет получено соединение (I) (т.е. если R^2 представляет собой H, Br, Cl, арил или алкинил), либо он может быть введен на более поздней стадии синтеза путем реакции сочетания Сузуки или других реакций арилирования, известных специалисту в данной области.
10 Например, соединение формулы (VI), (VIII), (X) или (I), где R^2 представляет собой Br, I или OTf, может подвергаться реакции с подходящим арилборонатом (сложным эфиром/кислотой) в присутствии подходящего основания, такого как Na_2CO_3 , K_3PO_4 или KOH, и подходящего катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(PPh_3)_4$ (с использованием подходящего лиганда, такого как Xphos), в
15 подходящем растворителе, таком как диоксан или ДМФА, с получением соответствующего соединения, где R^2 представляет собой арил.

В качестве альтернативы, соединение формулы (VI), (VIII), (X) или (I), где R^2 представляет собой галоген или OTf, может вступать в реакцию с
20 борилирующим реагентом, таким как бис(пинаcolato)дибор, в присутствии подходящего катализатора, такого как $Pd(dppf)Cl_2$, и подходящего основания, такого как ацетат калия, с получением сложного эфира бороновой кислоты. Этот сложный эфир бороновой кислоты может вступать в реакцию с подходящим арилгалогенидом в реакции сочетания Сузуки в присутствии подходящего основания, такого как Na_2CO_3 , K_3PO_4 или KOH, и подходящего катализатора,
25 такого как $Pd(dppf)Cl_2$ или $Pd(PPh_3)_4$ (с использованием подходящего лиганда, такого как Xphos), в подходящем растворителе, таком как диоксан или ДМФА, с получением соответствующего соединения, где R^2 представляет собой арил.

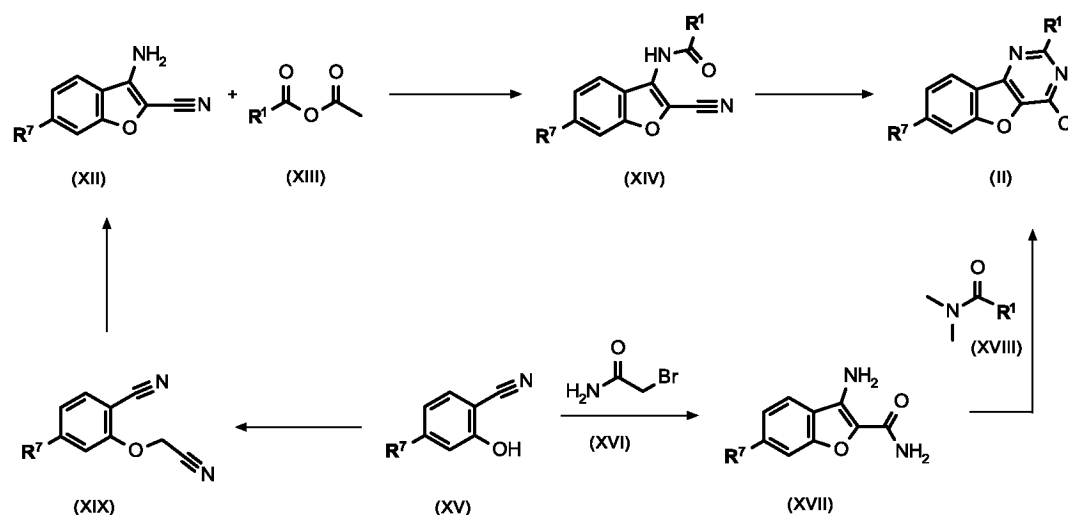
В качестве альтернативы, соединение формулы (VI), (VIII), (X) или (I), где R^2 представляет собой галоген, может вступать в реакцию с подходящим
30 алкином, таким как этинилтрис(пропан-2-ил)силан, в присутствии подходящего катализатора, такого как $PdCl_2(PPh_3)_2$ и йодид меди (I), и в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, с получением соответствующего соединения, где R^2 представляет собой алкин.

Функциональная группа карбоновой кислоты пролинового мотива (т.е. в соединении формулы (X) или (I)) может быть защищена подходящей защитной группой, такой как сложный алкиловый эфир, во время специфических реакций в этой последовательности, т.е. сложный *трет*-бутиловый эфир является

5 подходящей защитной группой для введения арильного фрагмента в R².

Соединение формулы (II) можно получить, как показано на Схеме 3.

Схема 3:



10 Реакция карбонитрила формулы (XII) с ангидридом формулы (XIII) или соответствующей кислотой в подходящем растворителе, таком как пиридин, обеспечивает амид (XIV). При реакции с подходящим реагентом хлорирования, таким как пентахлорид фосфора, в подходящем растворителе, таком как

15 В альтернативной последовательности синтеза соединение формулы (XV) вступает в реакцию с 2-бромацетамидом в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃ или KOH, в подходящем растворителе, таком как этанол, с получением соединения формулы (XVII). Соединение (XVII) вступает в реакцию с диметиламидом формулы (XVIII) в присутствии подходящего реагента

20 хлорирования, такого как оксихлорид фосфора, и образует соединение формулы (II).

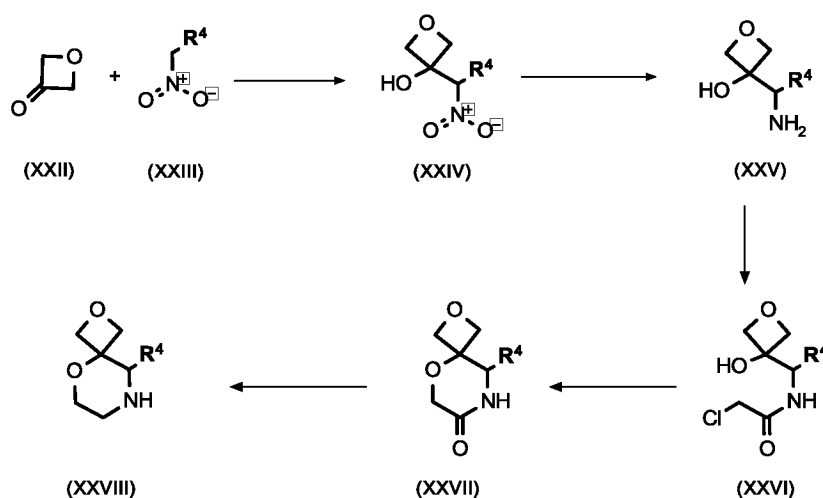
В другой альтернативной последовательности синтеза соединение формулы (XV) вступает в реакцию с бромактеонитрилеином в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как ДМФА, с

25 получением соединения формулы (XIX). Это соединение циклизуется в

присутствии подходящего основания, такого как *трет*-бутоксид, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, с образованием карбонитрила (XII), и может быть превращено в соединение формулы (XIV), а затем в соединение формулы (II), как описано выше.

5 Соединения формулы (VII) являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с литературными методиками, либо описаны, как показано на примерах в экспериментальном разделе. Соединение формулы (VII), примером которого является соединение формулы (XXIII), можно получить, как показано на Схеме 4:

10 Схема 4:



Оксетан-3-он (XXII) вступает в реакцию с нитроалканом формулы (XXIII) в подходящем растворителе, таком как метанол, и образует соединение формулы (XXIV). Гидрирование соединения (XXIV) в присутствии водорода и

15 подходящего катализатора, такого как Pd(OH)₂/C, в подходящем растворителе, таком как этанол, обеспечивает соединение формулы (XXV). Реакция соединения (XXV) с хлорацетилхлоридом и в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, обеспечивает соединение (XXVI), которое циклизуется при

20 обработке подходящим основанием, таким как *трет*-бутоксид, в подходящем растворителе, таком как *трет*-амиловый спирт, с образованием лактама формулы (XXVII). Восстановление соединения (XXVII) подходящим восстанавливающим реагентом, таким как алюмогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир, обеспечивает соединение морфолина

25 формулы (XXVIII).

Дополнительные модификации соединений формулы (I) с помощью способов, известных специалистам в данной области техники и проиллюстрированных в Примерах ниже, могут быть использованы для получения дополнительных соединений данного изобретения.

5 Представленные пути синтеза могут опираться на использование защитных групп. Например, присутствующие потенциально реакционноспособные группы, такие как гидроксил, карбонил, карбокси, амина, алкиламино или имино, могут быть защищены во время реакции обычными защитными группами, которые снова расщепляются после реакции. Подходящие защитные группы для
10 соответствующих функциональных групп и их удаление хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в литературе по органическому синтезу, например, в “Protecting Groups, 3rd Edition”, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005 или “Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition”, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, 2007.

15 Соединения общей формулы (I) могут быть разделены на их диастереоизомеры (ds), как указано ниже. Таким образом, например, *цис/транс*-смеси могут разделяться на свои *цис*- и *транс*-изомеры.

Цис/транс-смеси можно разделить, например, с помощью хроматографии на их *цис*- и *транс*-изомеры. Диастереомерные смеси соединений общей формулы
20 (I) могут быть разделены на их диастереоизомеры, используя преимущества их различных физико-химических свойств, с применением методов, известных *per se*, например хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Рацемические промежуточные соединения предпочтительно разделяют с помощью колоночной хроматографии на хиральных фазах или путем
25 кристаллизации из оптически активного растворителя, или путем реакции с оптически активным веществом, которое образует соли или производные, такие как сложные эфиры или амиды, с рацемическим соединением. Соли могут образовываться с энантиомерно чистыми кислотами для основных соединений и с энантиомерно чистыми основаниями для кислотных соединений.

30 Диастереомерные производные образуются с энантиомерно чистыми вспомогательными соединениями, например, кислотами, их активированными производными или спиртами. Разделение полученных таким образом диастереомерных смесей солей или производных может быть достигнуто за счет использования их различных физико-химических свойств, например, различия в

растворимости; свободные антиподы могут быть высвобождены из чистых диастереомерных солей или производных под действием подходящих агентов. Оптически активные кислоты, обычно используемые для такой цели, а также оптически активные спирты, применимые в качестве вспомогательных остатков, известны специалистам в данной области техники.

Как указано выше, соединения формулы (I) могут быть превращены в соли, особенно для фармацевтического применения в фармацевтически приемлемые соли. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его фармацевтически приемлемых кислотных или основных солей, выражение «фармацевтически приемлемые» используется в данном документе для обозначения соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках тщательного медицинского обследования, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и соразмерны разумному соотношению польза/риск. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.д.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты, миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Кроме того, фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами из аммиака, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисэтанолола, L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)аминоэтана.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими методами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия этих соединений в

форме свободной кислоты или основания с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смесь.

5 Соли других кислот, кроме указанных выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, соли трифторацетата), также составляют часть данного изобретения.

10 Соединения в соответствии с изобретением преимущественно также можно получить с использованием способов, описанных в последующих примерах, которые также можно комбинировать для этой цели со способами, известными специалистам в данной области техники из литературы.

ОБЩИЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ПРИМЕЧАНИЯ

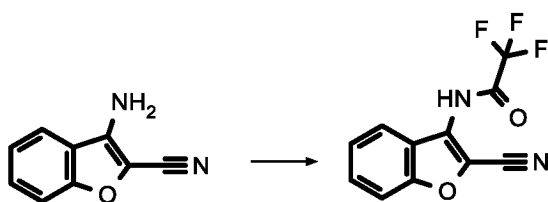
15 Термины «температура окружающей среды» и «комнатная температура» используются как взаимозаменяемые и обозначают температуру приблизительно 20 °С, например от 15 до 25 °С.

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

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

20 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1.I

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



Промеж.соед. 1.1.I

25 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 20 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc.

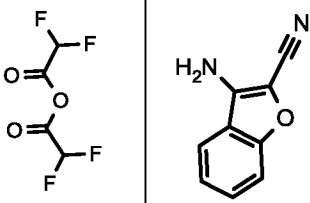
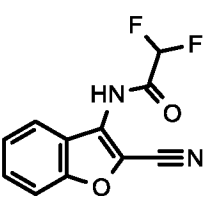
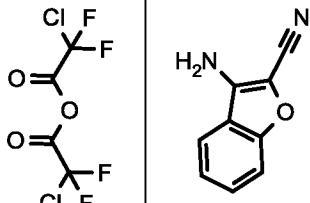
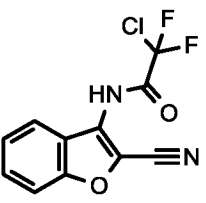
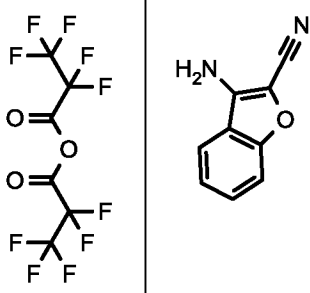
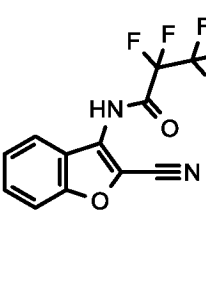
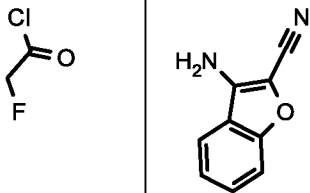
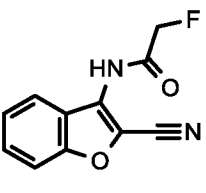
30 Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE/EtOAc = 20/1 - 5/1).

ESI-МС: 254.9 [M+H]⁺

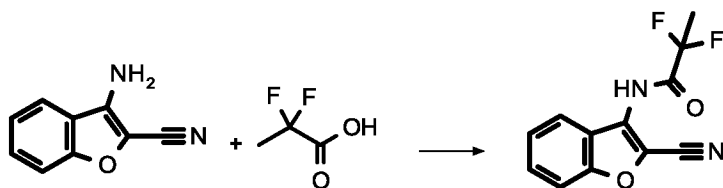
R_t (ВЭЖХ): 0.56 мин (метод А)

5 Следующие промежуточные соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходные вещества | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ): | Условия реакции |
|---------------|---|---|---------------------------|--|-----------------------------|
| 1.1.II |  |  | 237 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.6 (PE/EtOAc = 2/1) | |
| 1.1.IV |  |  | 271 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.6 (PE/EtOAc = 3/1) | |
| 1.1.V |  |  | 323 [M+H] ⁺ | R _t (ВЭЖХ): 1.02 мин, метод (С) | без пиридина, 70°C, 15 ч |
| 1.1.VI |  |  | 217 [M+H] ⁺ | R _t (ВЭЖХ): 1.19 мин, метод О | растворитель: ДХМ |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1.III

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



Промеж. соед. 1.1.III

5

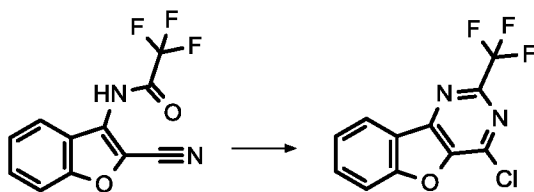
К смеси 2,2-дифторпропионовой кислоты (300 мг, 2.73 ммоль) и DIPEA (1.41 мл, 8.18 ммоль) в 2.00 мл ДМФА при КТ добавляли НАТУ (1.04 г, 2.73 ммоль), а затем 3-амино-1-бензофуран-2-карбонитрил (474 мг, 3.00 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при КТ в течение 1.5 ч, смесь 2,2-дифторпропионовой кислоты (300 мг, 2.73 ммоль), DIPEA (1.41 мл, 8.18 ммоль) и НАТУ (1.04 г, 2.73 ммоль) в 2.0 мл добавляли к реакционной смеси и продолжали перемешивание. ДХМ и воду добавляли к реакционной смеси и продукт экстрагировали. Фазы разделяли и концентрировали в вакууме, и сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (X-Bridge C18, ACN/H₂O/ТФУ).

15 ESI-МС: 249 [M-H]⁻R_t (ВЭЖХ): 0.53 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.2.I

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

20



Промеж. соед. 1.1.I

Промеж. соед. 1.2.I

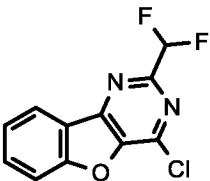
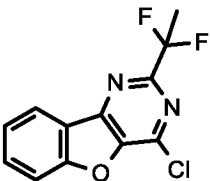
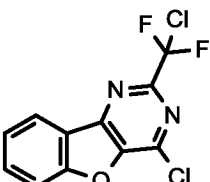
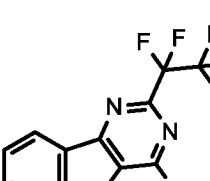
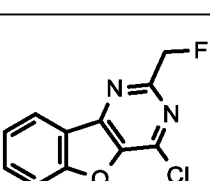
К раствору N-(2-циано-1-бензофуран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.1.I, 4.00 г, 15.7 ммоль) в сульфолане (10.0 мл) добавляли пентахлорид фосфора (13.1 г, 63.0 ммоль). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в

25

ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; PE/EtOAc = 20/1 - 10/1).

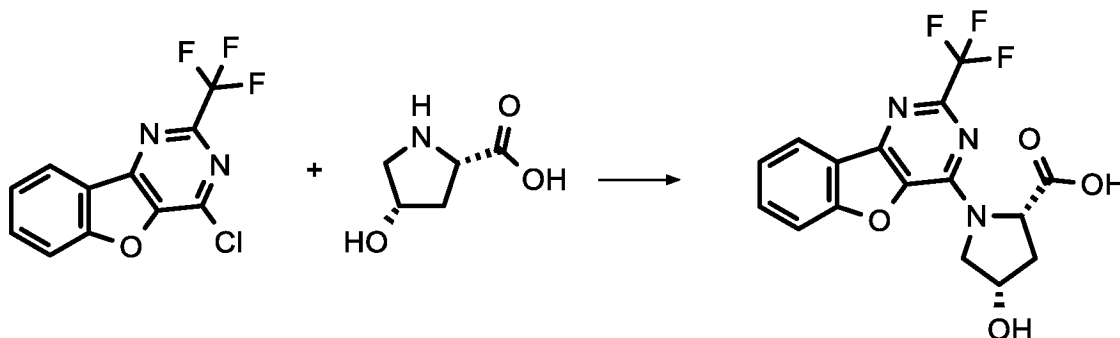
- 5 ESI-МС: 273 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0.71 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.2.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) или R _f (ТСХ): |
|---------------|-------------------|---|------------------------------|---|
| 1.2.II | 1.1.II |  | 255 / 257 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.6 (PE/EtOAc = 5/1) |
| 1.2.III | 1.1.III |  | 269 / 271 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.6 (PE/EtOAc = 5/1) |
| 1.2.IV | 1.1.IV |  | 289 / 291 [M+H] ⁺ | R _f (ТСХ): 0.6 (PE/EtOAc = 5/1) |
| 1.2.V | 1.1.V |  | 323 / 325 [M+H] ⁺ | R _t (ВЭЖХ): 1.20 мин, метод (С) |
| 1.2.VI | 1.1.VI |  | 237/239 [M+H] ⁺ | R _t (ВЭЖХ): 3.20 мин, метод (А) |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.3.I

**(2S,4S)-4-гидрокси-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-
 ил]пирролидин-2-карбоновая кислота**



5

Промеж. соед. 1.2.I

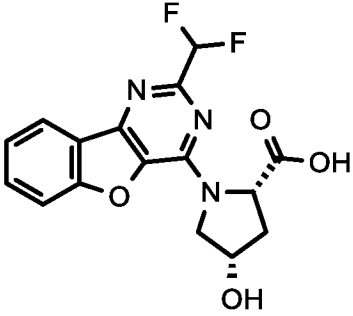
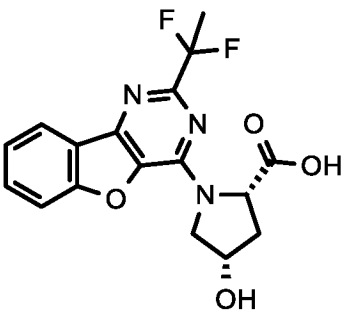
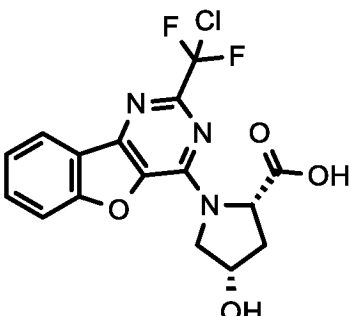
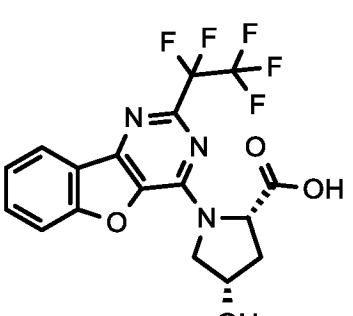
Промеж. соед. 1.3.I

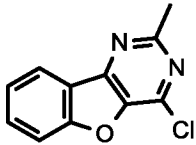
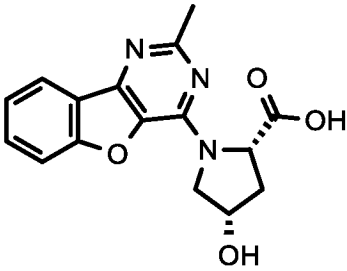
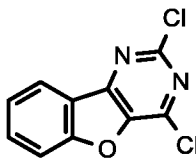
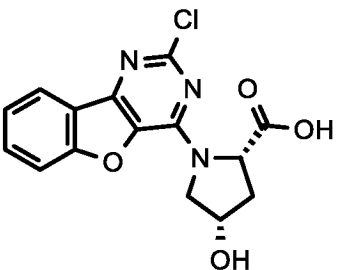
К предварительно нагретой смеси (2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-
 карбоновой кислоты (1.44 г, 11.0 ммоль) в ДМСО (25.0 мл) при 110 °С
 добавляли DIPEA (3.90 г, 30.0 ммоль) и 6-хлор-4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен
 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.2.I, 2.73 г, 10.0 ммоль). Продолжали
 перемешивание при 110 °С в течение 10 мин, перед тем как реакционную смесь
 добавляли по каплям в воду и подкисляли с помощью 4 М HCl. Осадок
 фильтровали и сушили.

15

ESI-МС: 368 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.50 мин (метод А)

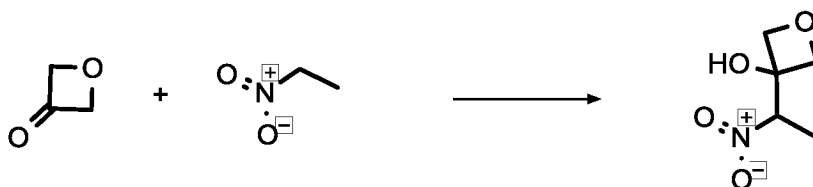
Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой
 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.3.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|-----------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1.3.II | Промеж. соед. 1.2.II |  | 350 [M+H] ⁺ | 0.26 (F) | |
| 1.3.III | Промеж. соед. 1.2.III |  | 364 [M+H] ⁺ | 0.46 (A) | время: 1 ч ВЭЖХ Очистка |
| 1.3.IV | Промеж. соед. 1.2.IV |  | 384 / 386 [M+H] ⁺ | 0.53 (A) | время: 1 ч ВЭЖХ очистка |
| 1.3.V | Промеж. соед. 1.2.V |  | 418 [M+H] ⁺ | 0.85 (C) | ВЭЖХ очистка |

| | | | | | |
|---------|---|---|------------------------------------|-------------|------------------|
| 1.3.VI |  |  | 314 [M+H] ⁺ | 0.27 (A) | время: 35 мин |
| 1.3.VII |  |  | 334 / 336 [M+H] ⁺ | 0.86 (M) | 100°C, 1 ч |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.1

3-(1-Нитроэтил)оксетан-3-ол



5

Промеж. соед. 2.1

Смесь нитроэтана (27.3 г, 364 ммоль) в 50 мл метанола охлаждали до 0 °С. ТЭА (9.74 мл, 69.4 ммоль) добавляли по каплям при охлаждении, с последующим добавлением по каплям оксетан-3-она (25.0 г, 347 ммоль).

10 Охлаждение удаляли, реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CH/EtOAc = 75/25 - 50/50).

ESI-МС: r 146 [M-H]⁻R_t (EI): 3.38 мин

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.2

3-(1-Аминоэтил)оксетан-3-ол



Промеж. соед. 2.1

Промеж. соед. 2.2

5

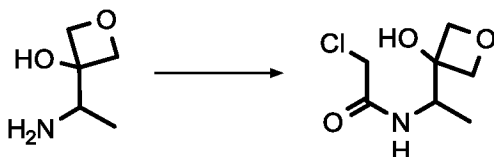
Смесь 3-(1-нитроэтил)оксетан-3-ола (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.1, 24.5 г, 157 ммоль), 280 мл этанола и Pd(OH)₂/C 5 мол.% (5.52 г, 7.87 ммоль) помещали под давлением водорода (50 пси) в аппарат Парра в течение 16 ч.

10 Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ESI-МС: 118 [M+H]⁺R_f (ТСХ): 0.20 (PE/EtOAc = 0/1)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.3

2-Хлор-N-[1-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил]ацетамид



15

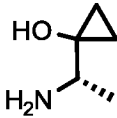
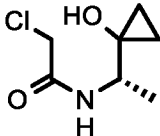
Промеж. соед. 2.2

Промеж. соед. 2.3

20 Смесь 3-(1-аминоэтил)оксетан-3-ола (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.2, 32.4 г, 262 ммоль) в 500 мл ACN охлаждали до 0°C и добавляли ТЭА (44.2 мл, 315 ммоль), с последующим добавлением по каплям хлорацетилхлорида (23.0 мл, 289 ммоль). Смеси давали достичь КТ и перемешивали в течение 3 ч. Осадок удаляли путем фильтрации и фильтрат разбавляли 50 мл метанола и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/метанол = 97/3 - 85/15).

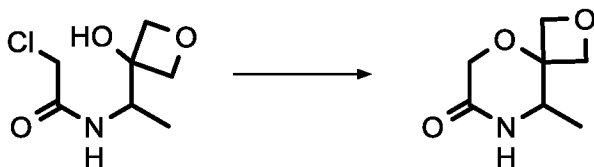
25 ESI-МС: 194 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.27 мин (метод E)

Следующее соединение получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.3), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|---|---|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 2.3.I |  (US2014/66453) |  | 178 [M+H] ⁺ | 0.33 (E) | подобно Промежуточному соединению 2.3 |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.4

5 9-Метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-7-он



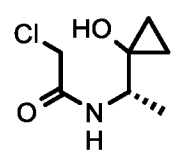
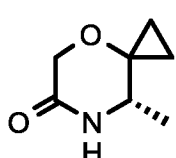
Промеж. соед. 2.3

Промеж. соед. 2.4

В атмосфере аргона при КТ, дегазированный раствор 2-хлор-N-[1-(3-
 10 гидроксиксетан-3-ил)этил]ацетамида (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.3, 1.24 г, 6.02 ммоль) в 24.0 мл трет-амилового спирта добавляли по каплям к перемешиваемому, дегазированному раствору *трет*-бутоксид калия (1.01 г, 9.03 ммоль) в 12.0 мл трет-амилового спирта в течение 30 мин. После
 15 завершения добавления, реакционную смесь перемешивали в течение ещё 1 ч при КТ. Затем добавляли MeOH (5.0 мл) и воду (0.5 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин при КТ. После упаривания летучих веществ, остаток вносили в ДХМ и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/метанол = 99/1 - 90/10).

ESI-МС: 158 [M+H]⁺
 20 R_t (ВЭЖХ): 0.24 мин (метод E)

Следующее соединение получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.4), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|--|---|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 2.4.I |  Промеж. соед. 2.3.I |  | 142 [M+H] ⁺ | 0.34 (E) | подобно Промежуточному соединению 2.4 |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.5

5 9-Метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан



Промеж. соед. 2.4

Промеж. соед. 2.5

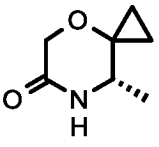
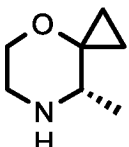
10 В атмосфере аргона, 1.0 М раствора LiAlH₄ в диэтиловом эфире добавляли по каплям к дегазированной смеси 9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-7-она (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.4, 3.80 г, 23.0 ммоль) в 90.0 мл ТГФ, в то время как температуру поддерживали ниже 0 °С. После завершения добавления, реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ещё 16 ч при этой температуре.

15 Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли с помощью 60 мл безводного диэтилового эфира и обрабатывали последовательно с помощью 1.33 мл воды, 1.33 мл 4н. водного раствора NaOH и в конце 4 мл воды. Реакционной смеси давали достичь комнатной температуры и перемешивали в течение ещё 15 мин. Смесь сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Оставшийся остаток дважды совместно упаривали с ACN
20 для удаления оставшейся воды.

ESI-МС: 144 [M+H]⁺

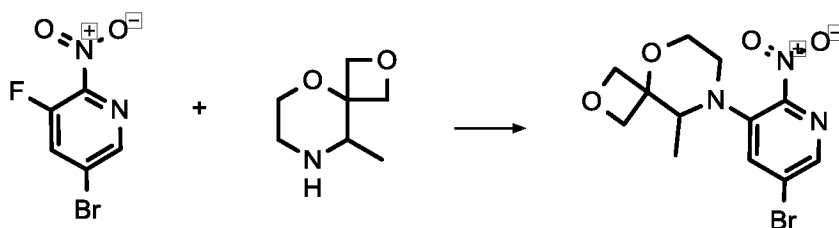
R_t (ВЭЖХ): 0.17 мин (метод E)

Следующее соединение получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.5), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|--|---|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 2.5.I |  2.4.I |  | 128 [M+H] ⁺ | 0.14 (E) | подобно Промеж. соед. 2.5 |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.6.I

5 8-(5-Бром-2-нитропиридин-3-ил)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан



Промеж. соед. 2.5

Промеж. соед. 2.6.I

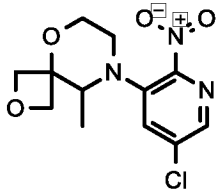
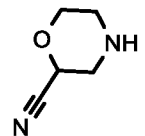
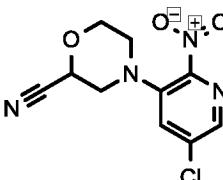
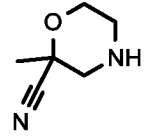
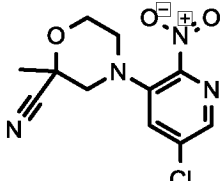
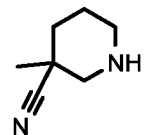
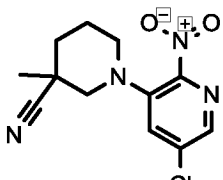
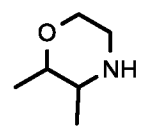
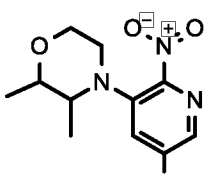
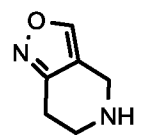
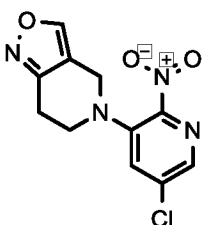
10 К смеси 5-бром-3-фтор-2-нитропиридина (1.00 г, 4.53 ммоль) в 20.0 мл ACN добавляли K₂CO₃ (1.88 г, 13.58 ммоль) и 9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.5, 777 мг, 5.43 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16.5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и добавляли воду. Фазы разделяли, и водную фазу

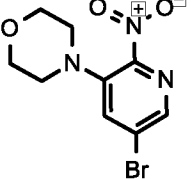
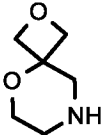
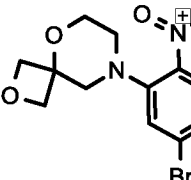
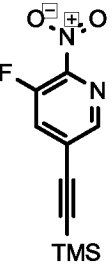
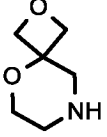
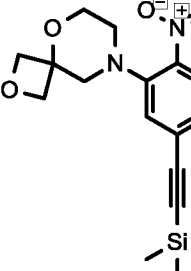
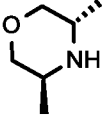
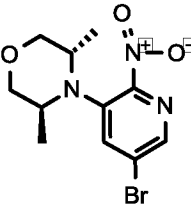
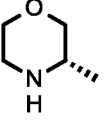
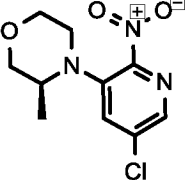
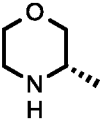
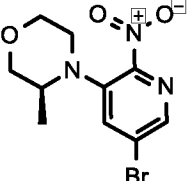
15 экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали.

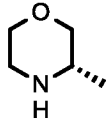
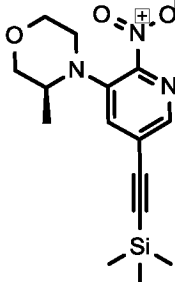
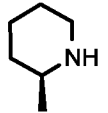
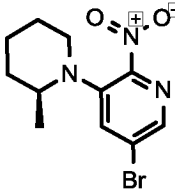
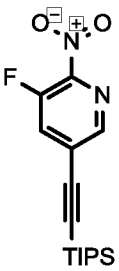
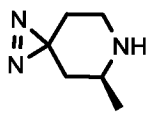
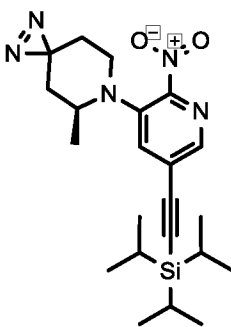
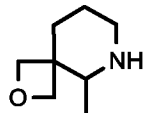
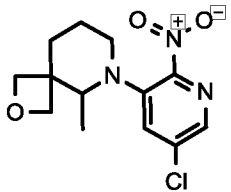
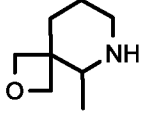
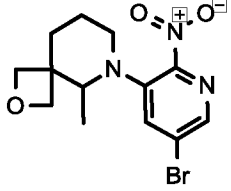
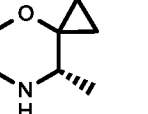
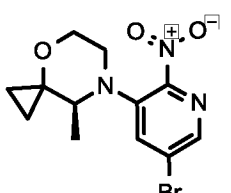
ESI-МС: 344/346 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.85 мин (метод B)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.6.I), описанной выше:

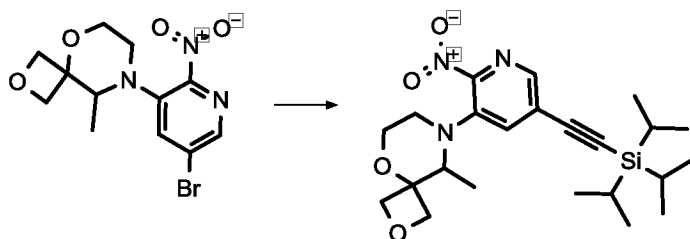
| Промеж. соед. | Исходные вещества | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции | |
|---------------|-------------------------------|---|---|--|-----------------|--|
| 2.6.II | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин | Промеж. соед. 2.5 |  | 300/302 [M+H] ⁺ | 0.51 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 3.0 экв., 60°C, 2 ч |
| 2.6.III | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 269 [M+H] ⁺ | 0.71 (E) | растворитель: DMF, DIPEA: 10 экв., КТ, 2 дня |
| 2.6.IV | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 283 [M+H] ⁺ | 0.79 (E) | DIPEA: 3.0 экв. растворитель: DMF, КТ, 2 дня |
| 2.6.V | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 281 / 283 [M+H] ⁺ | 0.90 (E) | DIPEA: 3.0 экв. растворитель: DMF, КТ, в течение ночи |
| 2.6.VI | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 272 / 274 [M+H] ⁺ | 1.01 (C) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 3.0 экв., 60°C, 1 ч Очистка: ВЭЖХ: Sunfire ACN/H ₂ O/ТФ У |
| 2.6.VII | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 281/283 [M+H] ⁺ | 0.50 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 1.5 экв., 60°C, 16 ч |

| | | | | | | |
|----------|---|---|---|---------------------------------|-------------|---|
| 2.6.VIII | 5-бром-3-фтор-2-нитро-пиридин | морфолин |  | 288 / 290 [M+H] ⁺ | 0.94 (C) | растворитель: ACN, без K ₂ CO ₃ , КТ, 30 мин |
| 2.6.IX | 5-бром-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 330/332 [M+H] ⁺ | 0.48 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 1.5 экв., 60°C, 1.5 ч |
| 2.6.X |  TMS Промежут. соед. 2.7.III |  |  | 348 [M+H] ⁺ | 0.70 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 1.5 экв., 60°C, 1.5 ч |
| 2.6.XI | 5-бром-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 316/318 [M+H] ⁺ | 1.02 (C) | ТЭА: 5.0 экв. растворитель: ACN, 2 дня, 80°C |
| 2.6.XII | 5-хлор-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 258/260 [M+H] ⁺ | 0.56 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 1.5 экв., 60°C, 1.5 ч |
| 2.6.XIII | 5-бром-3-фтор-2-нитро-пиридин |  |  | 302/304 [M+H] ⁺ | 0.57 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 1.5 экв., 60°C, 1.5 ч |

| | | | | | | |
|-----------|--|---|---|-----------------------------------|-------------|---|
| 2.6.XIV | Промеж. соед. 2.7.III |  |  | 320 [M+H] ⁺ | 1.21 (C) | растворитель: ACN, DIPEA: 2.0 экв. 90 °С, 30 мин |
| 2.6.XV | 5-бром-3- фтор-2- нитро- пиридин |  |  | 300/302 [M+H] ⁺ | 0.72 (C) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 1.5 экв., 60°С, 1.5 ч |
| 2.6.XVI |  Промеж. соед. 2.7.V |  Промеж. соед. 12.2 |  | 428 [M+H] ⁺ | 1.39 (C) | растворитель: ACN, ТЭА: 4.0 экв., 70°С, 5 ч, Очистка ОФ- ВЭЖХ, ACN/H ₂ O/ТФ У |
| 2.6.XVII | 5-хлор-3- фтор-2- нитро- пиридин |  Промеж. соед. 13.6 |  | 298 /300 [M+H] ⁺ | 0.57 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 3.0 экв., 60°С, 1.5 ч |
| 2.6.XVIII | 5-бром-3- фтор-2- нитро- пиридин |  Промеж. соед. 13.6 |  | 342 /344 [M+H] ⁺ | 0.60 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 3.0 экв., 60°С, 1.5 ч |
| 2.6.XIX | 5-бром-3- фтор-2- нитро- пиридин |  Промеж. соед. 2.5.I |  | 328 /330 [M+H] ⁺ | 0.63 (A) | растворитель: ACN, K ₂ CO ₃ : 3.0 экв., 60°С, 1.5 ч |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.7.I

9-Метил-8-(2-нитро-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}пиридин-3-ил)-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан




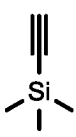
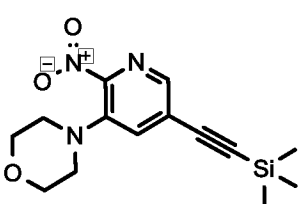
5 Промеж. соед. 2.6.I

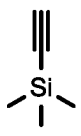
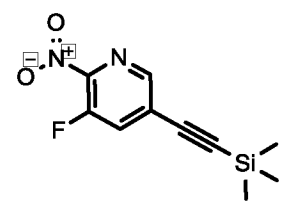
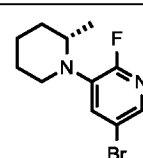

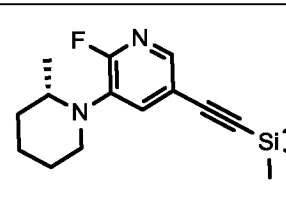

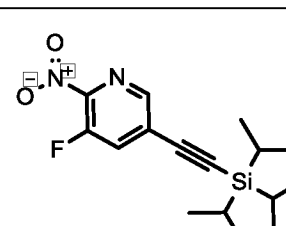
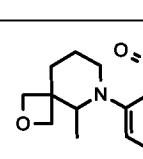

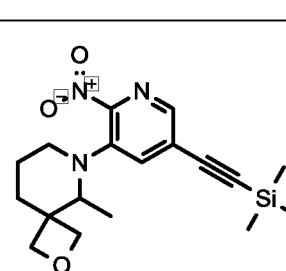
Промеж. соед. 2.7.I

К дегазированному раствору 8-(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонана (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.6.I, 584 мг, 1.70 ммоль) в 6.80 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли DIPEA (2.31 мл, 12.8 ммоль), а затем (триизопропилсилил)-ацетилен (0.780 мл, 3.40 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (60 мг, 0.085 ммоль) и йодид меди (I) (49 мг, 0.25 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ACN, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CH/EtOAc = 50/50 to 60/40).

15 ESI-МС: 446 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.66 мин (метод G)

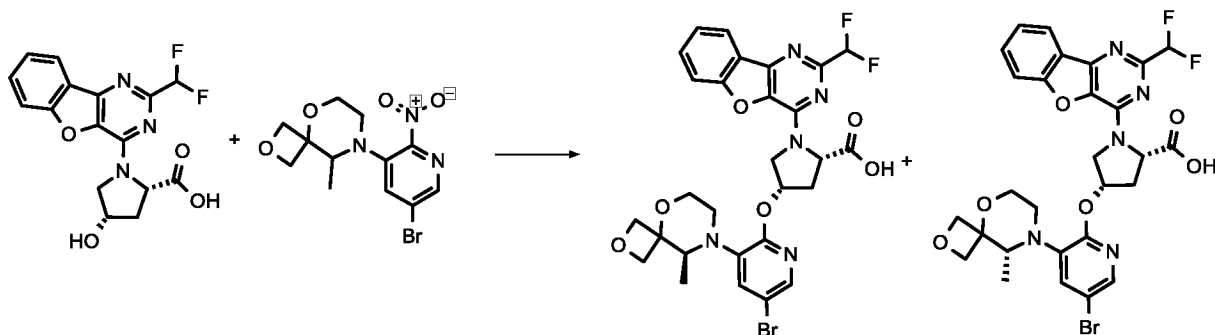
Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.7.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходные вещества | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|---|---|---|-------------------------------------|--|
| 2.7.II |  Промеж. соед. 2.6.VIII |  1.2 экв. |  306 [M+H] ⁺ | 1.91 (С) | КТ, в течение ночи, Очистка: ОФ-ВЭЖХ, ACN/H ₂ O/ТФУ |

| | | | | | | |
|---------|---|--|--|---------------------------|-------------|--|
| 2.7.III | 5-бром-3-фтор-2-нитро-пиридин |  1.2 экв. |  | 239 [M+H] ⁺ | 1.16 (C) | КТ, 1 ч, Очистка: ОФ-ВЭЖХ, АСН/Н ₂ О/ТФУ |
| 2.7.IV |  Промеж. соед. 7.1.II |  1.2 экв. |  | 291 [M+H] ⁺ | 0.88 (A) | 80 °С, 2 ч, Очистка: ОФ-ВЭЖХ, АСН/Н ₂ О/ТФУ |
| 2.7.V | 5-бром-3-фтор-2-нитро-пиридин |  2.0 экв. |  | 323 [M+H] ⁺ | 1.33 (A) | КТ, 3 ч Очистка: силикагель, СН/EtOAc = 99/1 - 90/10 |
| 2.7.VI |  Промеж. соед. 2.6.XVIII |  2.0 экв. |  | 360 [M+H] ⁺ | 0.79 (A) | 80°С, 1 ч, Очистка: ОФ-ВЭЖХ, АСН/Н ₂ О/ТФУ |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1.I (a)

(a): (2S,4S)-4-({5-Бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Пром. соед. 1.3.II

Пром. соед. 2.6.I

Пром. соед. 3.1.I (a)

Пром. соед. 3.1.I (b)

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-гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.3.II, 1.00 г, 2.72 ммоль) и 8-(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонана

5 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.6.I, 2.00 г, 5.44 ммоль) в 20 мл DMA при КТ добавляли NaN (326 мг, 8.16 ммоль). Смесь перемешивали при КТ, в течение ночи. Добавляли воду и смесь подкисляли с помощью ТФУ. Осадок собирали

10 путем фильтрации и сушили в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (Sunfire C18, ACN/H₂O/ТФУ) с получением двух диастереомеров (a) и (b).

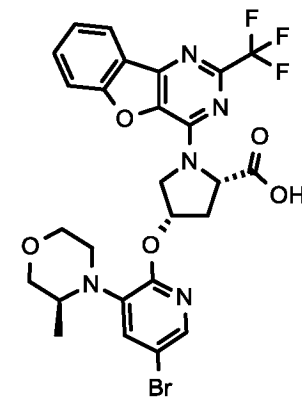
ESI-МС: 646/648 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 1.03 мин (метод С) –диастереомер (a)

1.08 мин (метод С) –диастереомер (b)

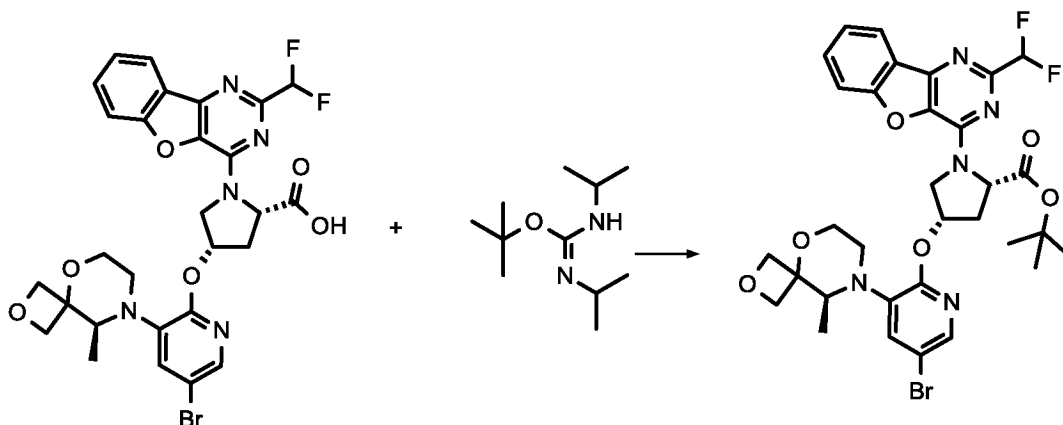
Следующее соединение получали в соответствии с общей методикой

15 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходные вещества | | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|---------------------------------|------------------------------------|---|------------------------------|-------------------------------------|--|
| 3.1.II | Промеж. соед. 1.3.I 1.0 экв. | Промеж. соед. 2.6.XIII 1.5 экв. |  | 622 / 624 [M+H] ⁺ | 1.163 (B) | растворитель : DMA, NaN: 3.0 экв. 80°C 10 мин, КТ, в течение ночи |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.2

трет-Бутил (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-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-карбоксилат



Промеж. соед. 3.1.I (a)

Промеж. соед. 3.2

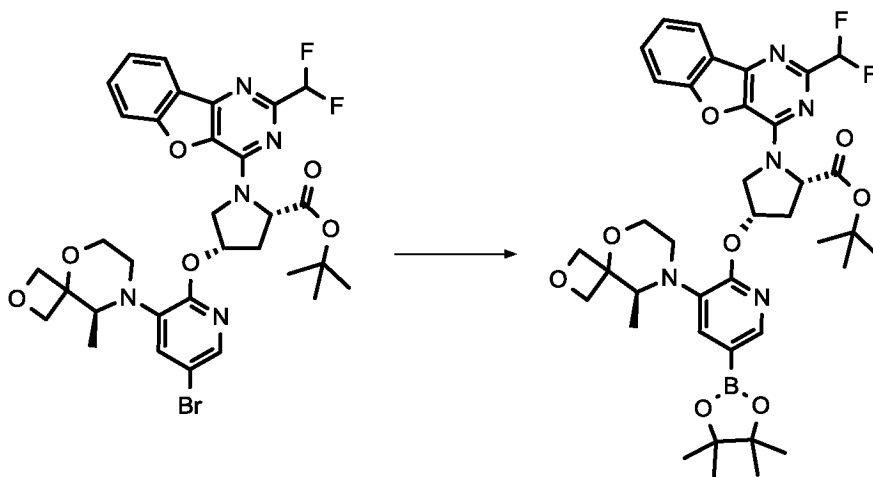
К (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоте (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1.I (a), 110 мг, 0.170 ммоль) в 2.30 мл ТГФ добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (162 мкл, 0.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Осадок фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CH/EtOAc = 93/7 to 60/40).

ESI-МС: 702/704 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.87 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.3

трет-Бутил (2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-
 5 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-({3-[(9S)-
 9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоксилат



Промеж. соед. 3.2

Промеж. соед. 3.3

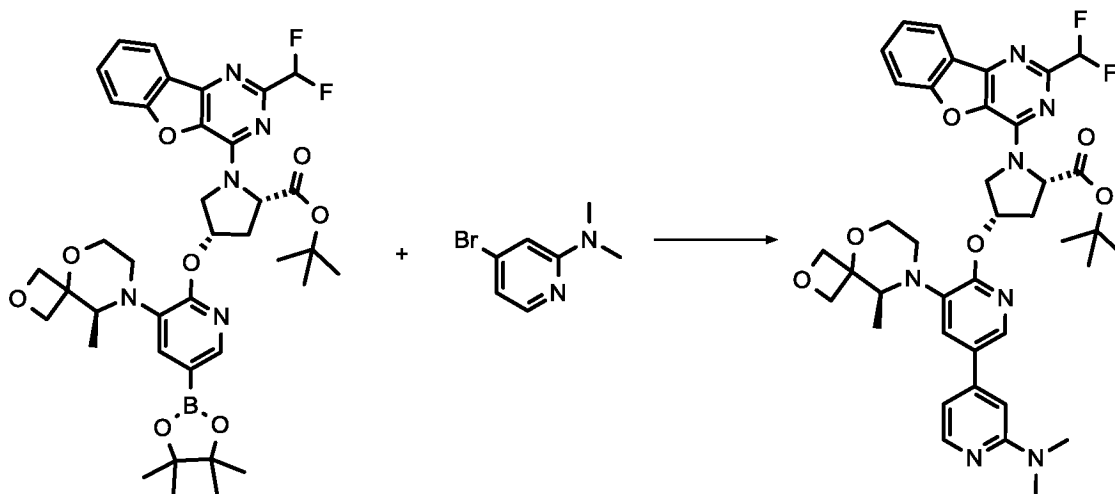
К трет-бутил (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-
 10 азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-
 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-
 карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.2, 132 мг, 0.150 ммоль) в
 2.00 мл диоксана в атмосфере аргона добавляли бис(пинаколато)-дибор (113 мг,
 0.445 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (12.0 мг, 0.0160 ммоль) и ацетат калия (58.0 мг, 0.591
 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи.
 Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали смесью ДХМ/метанол.
 Органические фазы обрабатывали с использованием фазового разделителя
 ISOLUTE ® и концентрировали при пониженном давлении.

ESI-МС: 750 [M+H]⁺
 20 R_t (ВЭЖХ): 0.90 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.4.I

трет-Бутил(2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-
 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-({N,N-

диметил-5-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-[3,4'-
 бипиридин]-2'-ил}окси)пирролидин-2-карбоксилат



Промеж. соед. 3.3

Промеж. соед. 3.4.I

5

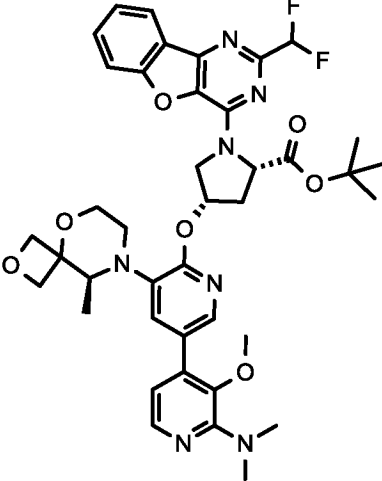
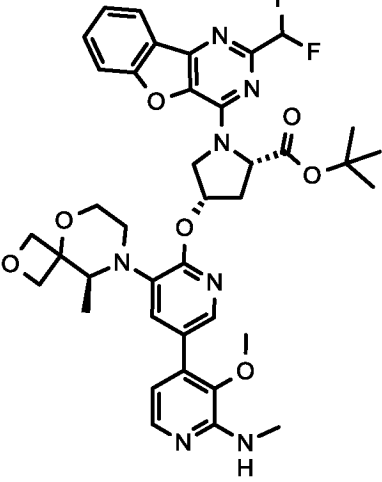
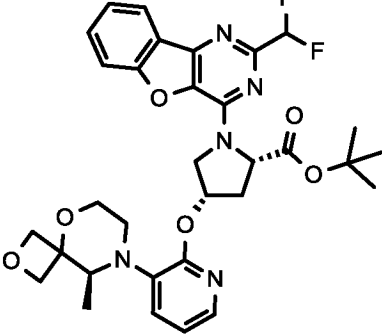
К трет-бутил (2S,4S)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-
 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]-4-({3-[(9S)-9-
 метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоксилату

10 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.3, 105 мг, 0.0700 ммоль) в 2.00 мл
 диоксана в атмосфере аргона добавляли 4-бром-*N,N*-диметилпиридин-2-амин
 (22.0 мг, 0.109 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (9.7 мг, 0.0080 ммоль), Xphos 3rd gen (6.0 мг,
 0.0070 ммоль) и раствор карбоната натрия 2 моль/л (105 мкл, 0.210 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1.5 ч. Реакционную
 15 смесь разбавляли смесью ACN/вода, фильтровали и очищали с помощью ОФ-
 ВЭЖХ (Xbridge-C18, ACN/H₂O/0.1% NH₄OH).

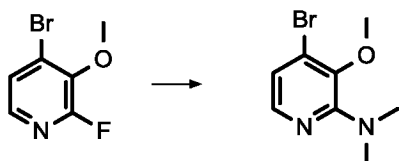
ESI-МС: 744 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.64 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой
(ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.4.I), описанной выше:

| Пром. соед. | Исходные вещества | | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|-------------------|-----------------|---|-------------------|-------------------------------------|--|
| 3.4.II | Пром. соед. 3.3 | Пром. соед. 4.1 |  | 774 [M+H] + | 0.65 (A) | растворитель: диоксан, 100°C, 3 ч |
| 3.4.III | Пром. соед. 3.3 | Пром. соед. 5.1 |  | 760 [M+H] + | 0.62 (A) | растворитель: диоксан, 70°C, 30 мин |
| 3.4.IV | Пром. соед. 3.3 | 5.1 |  | 624 [M+H] + | 0.87 (F) | растворитель: диоксан, 5 экв. Na ₂ CO ₃ 0.2 экв. Xphos 0.24 экв. Pd(PPh ₃) ₄ , 100°C, 5.5 ч, 90°C, 3.5 ч |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 4.1

4-Бром-3-метокси-N,N-диметилпиридин-2-амин

5 Промеж. соед. 4.1

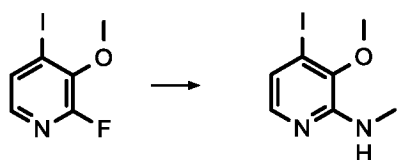
К 4-бром-2-фтор-3-метоксипиридину (200 мг, 0.97 ммоль) в 3.00 мл ТГФ добавляли диметиламин (3.64 мл, 7.28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи и затем концентрировали при

10 пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

ESI-МС: 231/233 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.30 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5.1

15 **4-йод-3-метокси-N-метилпиридин-2-амин**

Промеж. соед. 5.1

К 2-фтор-4-йод-3-метоксипиридину (500 мг, 1.98 ммоль) в 8.00 мл ТГФ добавляли 2.0 М раствора метиламина в ТГФ (7.90 мл, 15.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°С в течение 48 ч, затем концентрировали при пониженном давлении.

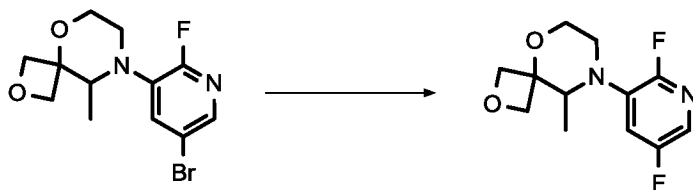
ESI-МС: 265 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.26 мин (метод А)

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 6.1

8-(2,5-дифторпиридин-3-ил)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан



7.1.III

Промеж. соед. 6.1

5 В атмосфере аргона, дегазированный раствор 8-(5-бром-2-фторпиридин-3-ил)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонана (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7.1.III, 668 мг; 2.00 ммоль) в ТГФ (13.4 мл) охлаждали до 0 °С. Затем, по каплям добавляли раствор комплекса хлорида изопропилмагния и хлорида лития в ТГФ (1.92 мл; 2.5 ммоль). Реакционной смеси давали достичь

10 комнатной температуры и перемешивали в течение 2.5 ч. Добавляли ещё комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития в ТГФ (0.45 мл; 0.59 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ещё 1.5 ч. Смесь концентрировали в вакууме, затем вносили в ДХМ (5.00 мл) и охлаждали до -78 °С. Раствор N-фторбензолсульфонамида (863 мг, 2.60 ммоль) в смеси ДХМ

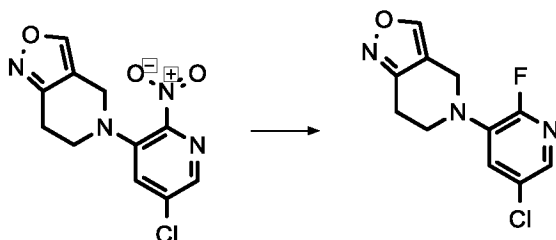
15 (7.50 мл) и перфтордекалина (2.50 мл) добавляли по каплям при перемешивании при -78 °С. После завершения добавления, реакционную смесь нагревали до 0 °С, перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до КТ и перемешивали в течение ещё 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl и перемешивали в течение 5 мин. Смесь фильтровали через целит и после

20 разделения фаз водную фазу экстрагировали ДХМ и объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в ACN/H₂O, фильтровали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ.

ESI-МС: 257 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.45 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7.1.I

5-Хлор-2-фтор-3-{4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил}пиридин



5 Промеж. соед. 2.6.VII

Промеж. соед. 7.1.I

К 5-хлор-2-нитро-3-{4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-5-ил}пиридину (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.6.VII, 210 мг, 0.750 ммоль) в 2.00 мл ДМФА добавляли 1.0 М раствора ТВАФ в ТГФ (1.50 мл, 1.50 ммоль).

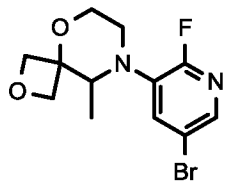
10 Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при КТ, затем в течение 3 ч при 50°C. Снова добавляли ТВАФ (1.50 мл, 1.50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 50°C. К реакционной смеси добавляли смесь АСН/вода, осадок собирали путем фильтрации и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (Xbridge C18, АСН/Н₂О/ТФУ).

15 ESI-МС: 254/256 [M+H]⁺

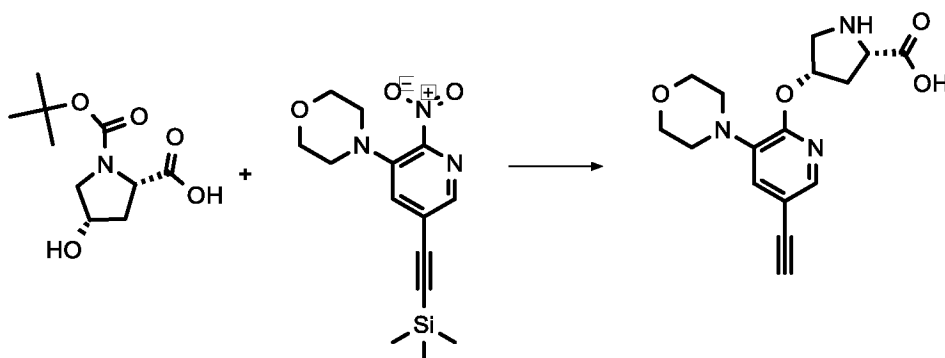
R_t (ВЭЖХ): 0.77 мин (метод E)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 7.1.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|---------------|----------------------|-----------|------------------------------|-------------------------------------|---|
| 7.1.II | Промеж. соед. 2.6.XV | | 273 / 275 [M+H] ⁺ | 0.72 (A) | 3 экв. ТВАФ, КТ 16 ч; 3 экв. ТВАФ, 50°C, 20 ч |

| | | | | | |
|-------|---------------------|---|-------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| 7.1.Ш | Промеж. соед. 2.6.I |  | 317/319 [M+H] ⁺ | 0.55 (A) | 2 экв. TBAF, ДМФА, 50 °С, 3 ч |
|-------|---------------------|---|-------------------------------|-------------|-------------------------------------|

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8.1

(2S,4S)-4-{{5-этинил-3-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил}окси}пирролидин-2-карбоновая кислота

5

Промеж. соед. 2.7.II

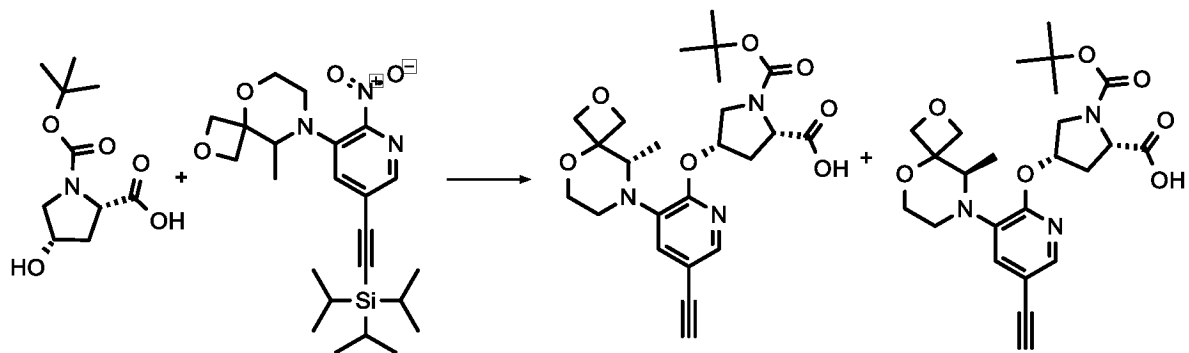
Промеж. соед. 8.1

К (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоте (202 мг, 0.83 ммоль) в 3.00 мл DMA добавляли NaN (99.8 мг, 2.50 ммоль). Эту смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, перед тем, как добавляли раствор 4-{{2-нитро-5-[2-(триметилсилил)этинил]-пиридин-3-ил}}морфолина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.7.II, 127 мг, 0.42 ммоль) в 2.00 мл DMA. После перемешивания реакционной смеси при КТ в течение 2 ч, её разбавляли ACN и подкисляли с помощью ТФУ. Осадок собирали путем фильтрации и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (Sunfire, ACN/H₂O/ТФУ). Остаток разбавляли в 10.0 мл ДХМ и добавляли 1.00 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

ESI-МС: 318 [M+H]⁺20 R_t (ВЭЖХ): 0.67 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9.1(a)

(2S,4S)-1-[(трет-Бутокси)карбонил]-4-({5-этинил-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота



5

Промеж. соед. 2.7.I

Промеж. соед. 9.1 (a)

Промеж. соед. 9.1 (b)

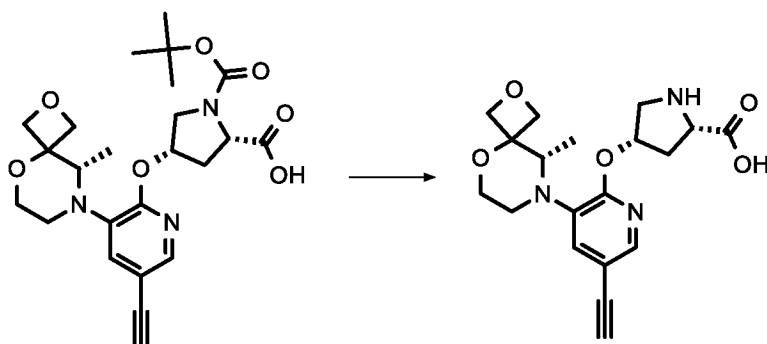
К смеси (2S,4S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (800 мг, 3.30 ммоль) и 9-метил-8-(2-нитро-5-{2-[трис(пропан-2-ил)силил]этинил}пиридин-3-ил)-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонана (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.7.I, 1.55 г, 3.30 ммоль) в 31.0 мл NMP добавляли NaN (660 мг, 16.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч 20 мин при КТ. Реакционную смесь гасили водой, подкисляли с помощью 1н. HCl, фильтровали и экстрагировали с помощью EtOAc трижды. Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт растворяли в 10 мл ТГФ, добавляли 2 мл раствора TBAF (1.0 М в ТГФ) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50 °С. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и экстрагировали насыщ. раствором NH₄Cl дважды. Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Xbridge, ACN/H₂O/ТФУ).

ESI-МС: 474 [M+H]⁺
 R_t (ВЭЖХ): 0.63 мин (метод А) – диастереомер (a)
 0.66 мин (метод А) – диастереомер (b)

25

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9.2

(2S,4S)-4-({5-Этинил-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота



5 Промеж. соед. 9.1 (а)

Промеж. соед. 9.2

К (2S,4S)-1-[(*tert*-бутоксикарбонил)-4-({5-этинил-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновой

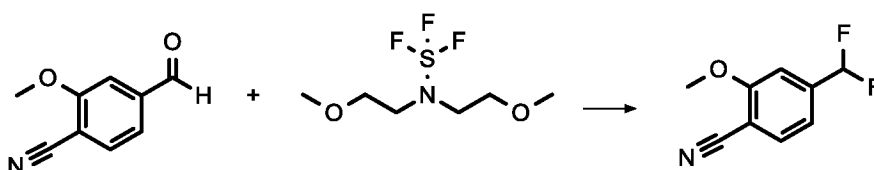
10 кислоте (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 9.1 (а), 40 мг, 0.080 ммоль) в 3.00 мл АСН добавляли TosOH (35 мг, 0.18 ммоль). Реакционную смесь

ESI-МС: 374 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.36 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.1

15 **4-(Дифторметил)-2-метоксибензонитрил**



Промеж. соед. 10.1

К 4-формил-2-метоксибензонитрилу (806 мг, 5.00 ммоль) в 3.00 мл ДХМ

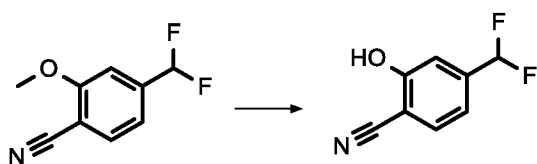
20 медленно добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (50% раствор в толуоле, 3.13 мл, 8.50 ммоль) и этанол (1.00 ммоль, 57.6 мкл). Реакционную смесь перемешивали при КТ, в течение ночи. Снова добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (920 мкл, 2.5 ммоль), а затем этанол (20.0 мкл, 0.5 ммоль). После перемешивания этой смеси при КТ в течение 1 ч, её выливали в

насыщенный водный раствор NaHCO_3 и перемешивали в течение 5 мин. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили и упаривали. Сырой продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

5 R_t (ВЭЖХ): 0.49 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.2

4-(Дифторметил)-2-гидроксибензонитрил



10 Промеж. соед. 10.1 Промеж. соед. 10.2

Смесь 2-(диэтиламино)этантриола (300 мг, 1.77 ммоль) в 3.00 мл ДМФА охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутоксид натрия (340 мг, 3.54 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем охлаждающую ванну удаляли и смеси давали достичь КТ. Раствор 4-

15 (дифторметил)-2-метоксибензонитрила (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.1, 50.0 мг, 0.270 ммоль) в 2.00 мл ДМФА добавляли при КТ и полученную в результате смесь нагревали при перемешивании до 160°C в течение 1.5 ч. Затем, реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1н. водным раствором HCl .

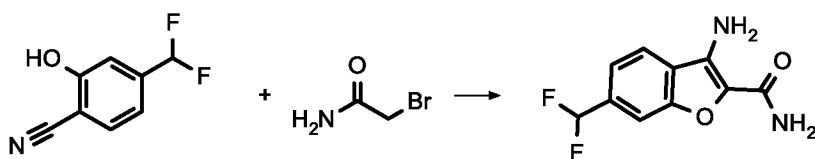
20 Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc , объединенные органические слои сушили и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (Xbridge, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ТФУ}$).

ESI-МС: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (ВЭЖХ): 0.41 мин (метод А)

25 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.3.1

3-амино-6-(дифторметил)-1-бензофуран-2-карбоксамид



Промеж. соед. 10.2

Промеж. соед. 10.3.1

К 4-(диформетил)-2-гидроксибензонитрилу (120 мг, 0.71 ммоль) в 5.00 мл этанола добавляли K_2CO_3 (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.2, 150 мг, 1.09 ммоль) и 2-бромацетамид (119 мг, 0.87 ммоль). Реакционную смесь

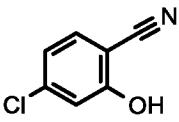
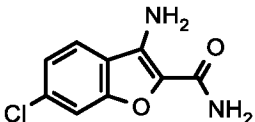
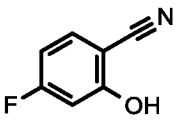
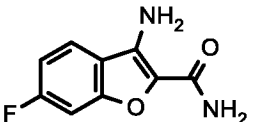
5 нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционной смеси давали достичь КТ и добавляли КОН (95.1 мг, 1.44 ммоль). Затем, смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до КТ, реакционную смесь разбавляли водой. Этанол упаривали в вакууме, осадок собирали путем

10 фильтрации промывали водой и сушили.

ESI-МС: 227 $[M+H]^+$

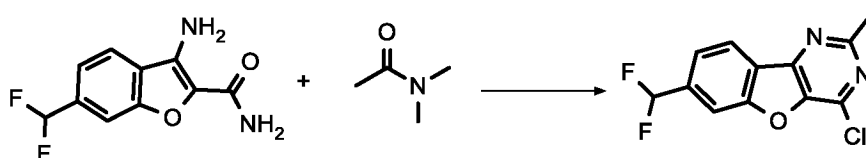
R_t (ВЭЖХ): 0.39 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.3.I), описанной выше:

| Пром. соед. | Исходное вещество (карбонитрил) | Структура | ESI-МС | R_t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | Условия реакции |
|-------------|---|---|-------------------|----------------------------|--|
| 10.3.II |  |  | 211/213 $[M+H]^+$ | 0.42 (А) | растворитель: EtOH нагревание с обратным холодильником: 2 ч, 16 ч |
| 10.3.II I |  |  | 195 $[M+H]^+$ | 0.51 (Е) | растворитель: EtOH, нагревание с обратным холодильником: 2 ч, 2 ч |

15 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.4.I

6-Хлор-11-(диформетил)-4-метил-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен



Промеж. соед. 10.3.I

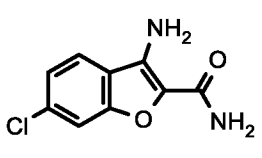
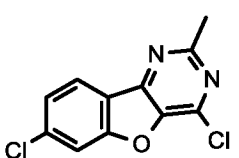
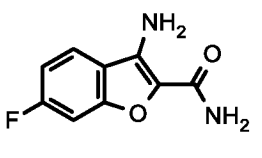
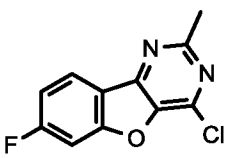
Промеж. соед. 10.4.I

В атмосфере аргона при 0 °С, смесь оксихлорида фосфора (92.0 мкл, 1.01 ммоль) и DMA (39.0 мкл, 0.40 ммоль) перемешивали в течение 30 мин. Эту смесь разбавляли 0.5 мл оксихлорида фосфора и затем добавляли по каплям к 3-амино-6-(дифторметил)-1-бензофуран-2-карбоксамиду (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.3.I, 76.0 мг, 0.34 ммоль). После завершения добавления, смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 3 ч. Снова добавляли оксихлорид фосфора (184 мкл, 2.02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли ледяной водой и нейтрализовали водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали ДХМ, органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали.

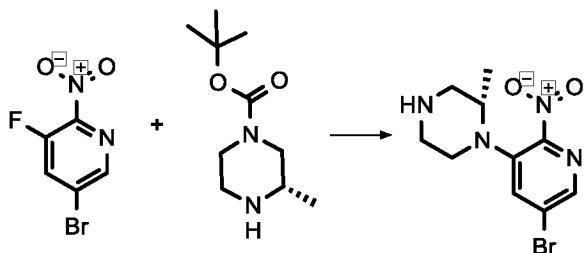
ESI-МС: 269 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.62 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 10.4.I), описанной выше:

| Промеж. соед. | Исходное вещество (карбоксамид) | Структура | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|---------------|---|---|----------------------------|-------------------------------------|
| 10.4.II |  |  | 253/255 [M+H] ⁺ | 0.67 (А) |
| 10.4.III |  |  | 237/239 [M+H] ⁺ | 0.60 (А) |

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11.1

(2S)-1-(5-Бром-2-нитропиридин-3-ил)-2-метилпиперазин

Промеж. соед. 11.1

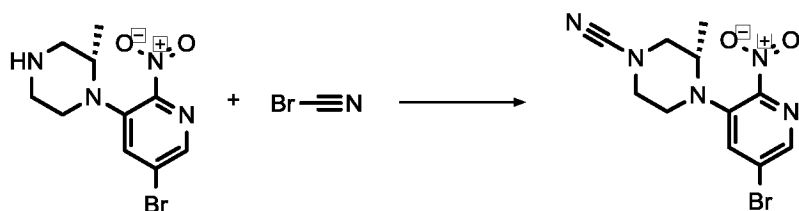
5

К 5-бром-3-фтор-2-нитропиридину (200 мг, 0.91 ммоль) в 4.00 мл АСН добавляли *трет*-бутил (3S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (272 мг, 1.36 ммоль) и ТЭА (635 мкл, 4.53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2.75 ч. Реакционную смесь гасили EtOAc и экстрагировали

10 полунасыщ. раствором NH₄Cl, полунасыщ. раствором NaHCO₃ и насыщ. раствором NaCl. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток разбавляли в 4н. HCl в диоксане, перемешивали при КТ в течение 45 мин и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде соли.

15 ESI-МС: 301/303 [M+H]⁺
R_t (ВЭЖХ): 0.70 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11.2

(3S)-4-(5-Бром-2-нитропиридин-3-ил)-3-метилпиперазин-1-карбонитрил

20

Промеж. соед. 11.1

Промеж. соед. 11.2

К гидрохлориду (2S)-1-(5-бром-2-нитропиридин-3-ил)-2-метилпиперазина (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 11.1, 80.0 мг, 0.24 ммоль) в 2.00 мл ДХМ

25 добавляли DIPEA (103 мкл, 0.592 ммоль) и цианоген-бромид (3 моль/л в ДХМ,

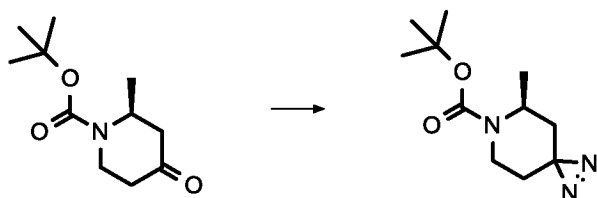
86.9 мкл, 0.261 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ, в течение
ночи. Снова добавляли цианоген-бромид (3 моль/л в ДХМ, 86.9 мкл, 0.261
ммоль) к реакционной смеси и продолжали перемешивание при КТ в течение 1
ч. Реакционную смесь гасили полунасыщ. водным раствором NaHCO_3 . Фазы
5 разделяли и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические фазы сушили
над фазовым разделителем ISOLUTE® и упаривали.

ESI-МС: 326/328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

R_t (ВЭЖХ): 0.83 мин (метод С)

10 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12.1

трет-Бутил (5*S*)-5-метил-1,2,6-триазаспиро[2.5]окт-1-ен-6-карбоксилат



Промеж. соед. 12.1

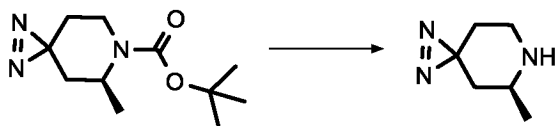
При 0 °С, 6.70 мл аммиака (7*N* в метанол) добавляли к трет-бутил (2*S*)-2-
15 метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (1.00 г, 4.69 ммоль). Реакционную смесь
перемешивали и давали ей достичь КТ, в течение ночи. Смесь затем охлаждали
до -20°С и порциями добавляли гидроксилламин-*O*-сульфоновую кислоту (1.33 г,
11.7 ммоль). Реакционной смеси давали достичь КТ и перемешивали в течение 1
ч. Осадок отфильтровывали, промывали метанолом и фильтрат концентрировали
20 в вакууме. Концентрат вносили в смесь $\text{EtOAc}/\text{ТЭА}$ (20 мл/72 мл) и
экстрагировали 10% водн. раствором Na_2CO_3 (15 мл). Органическую фазу
экстрагировали водой и сушили над фазовым разделителем ISOLUTE®.

Органический слой разбавляли 10 мл метанола и потом охлаждали до -
10°С. Добавляли йод (1.31 г, 5.16 ммоль) и реакционной смеси давали достичь
25 КТ. Реакционную смесь гасили с помощью 5% раствора сульфита натрия и
экстрагировали 10% водным раствором NaCl . Органическую фазу сушили над
 Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Sunfire ,
 $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ТФУ}$)

ESI-МС: 248 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

30 R_t (ВЭЖХ): 1.09 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12.2

(5S)-5-Метил-1,2,6-триазаспиро[2.5]окт-1-ен

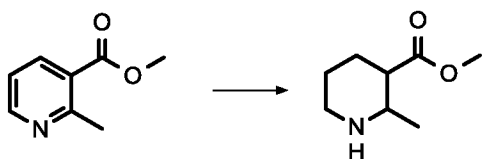
Промеж. соед. 12.1

Промеж. соед. 12.2

5 К *tert*-бутил (5S)-5-метил-1,2,6-триазаспиро[2.5]окт-1-ен-6-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 12.1, 440 мг, 1.95 ммоль) в 5.00 мл ДХМ добавляли ТФУ (0.50 мл 3.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч, затем концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 ESI-МС: 126 [M+H]⁺
R_t (ВЭЖХ): 0.11 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.1

Метил 2-метилпиперидин-3-карбоксилатацетат

15

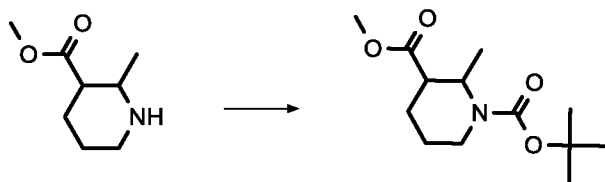
Промеж. соед. 13.1

К метил 2-метилпиперидин-3-карбоксилату (10.0 г, 66.2 ммоль) в 80.0 мл уксусной кислоты добавляли Pd(OH)₂/C (1.00 г) и смесь гидрировали при 3 бар, при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20

ESI-МС: 158 [M+H]⁺
R_t (ВЭЖХ): 0.27 мин (метод N)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.2

1-трет-Бутил 3-метил 2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

Промеж. соед. 13.1

Промеж. соед. 13.2

5

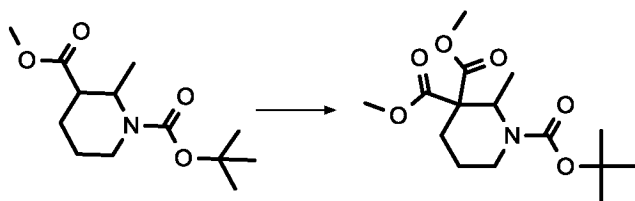
К метил 2-метилпиперидин-3-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.1, 15.0 г, 60.4 ммоль) в 90.0 мл ТГФ добавляли ТЭА (8.49 мл, 60.4 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (13.2 г, 60.4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1.5 ч. Реакционную смесь разбавляли

10 EtOAc и экстрагировали полунасыщ. раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; CH/EtOAc = 99/1 - 1/99).

ESI-МС: 258 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.65 мин (метод F)

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.3

1-трет-Бутил 3,3-диметил 2-метилпиперидин-1,3,3-трикарбоксилат

Промеж. соед. 13.2

Промеж. соед. 13.3

20

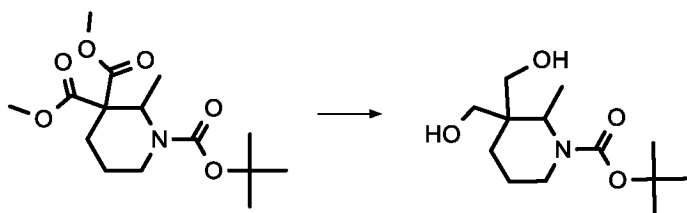
Раствор 1-трет-бутил 3-метил 2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.2, 5.00 г, 18.5 ммоль) в 20.0 мл ТГФ добавляли при -78°C в атмосфере аргона к раствору диизопропиламида лития (2 моль/л, 11.1 мл, 22.2 ммоль) в 32.5 мл ТГФ. Реакционной смеси давали достичь -20°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до

25 -78°C и к реакционной смеси добавляли по каплям раствор метилхлорформиата (2.25 мл, 27.7 ммоль) в 10.0 мл ТГФ. Во время добавления температуру поддерживали ниже -65°C. После завершения добавления, реакционной смеси

давали достичь КТ и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NH_4Cl перемешивали в течение 10 мин при КТ. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ДХМ. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; $\text{CH}/\text{EtOAc} = 95/5 - 60/40$).

ESI-МС: 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 R_f (ТСХ): 0.29 ($\text{CH}/\text{EtOAc} = 20/80$)

10 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.4
трет-Бутил 3,3-бис(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



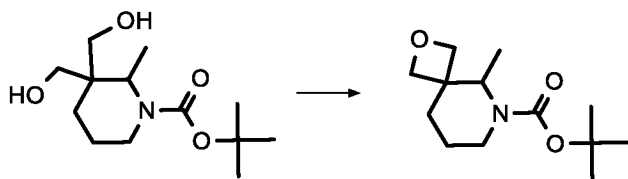
Промеж. соед. 13.3

Промеж. соед. 13.4

К дегазированному раствору 1-*трет*-бутил 3,3-диметил 2-метилпиперидин-1,3,3-трикарбоксилата (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.3, 5.60 г, 16.9 ммоль) в 44.8 мл ТГФ при КТ добавляли по каплям в атмосфере аргона LiAlH_4 (2.3 моль/л в 2-метилтетрагидрофуране, 14.6 мл, 33.7 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , разбавляли 80.0 мл диэтилового эфира и тщательно обрабатывали с помощью 1.25 мл воды, затем 1.25 мл 4н. NaOH и в конце 3.75 мл воды. Реакционной смеси давали достичь КТ и перемешивали в течение 15 мин. Смесь сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; $\text{CH}/\text{EtOAc} = 75/25 - 0/100$).

ESI-МС: 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 R_f (ТСХ): 0.14 ($\text{CH}/\text{EtOAc} = 50/50$)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.5

трет-Бутил 5-метил-2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилат

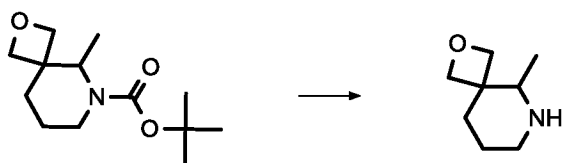
Промеж. соед. 13.4

Промеж. соед. 13.5

- 5 К трет-бутил 3,3-бис(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.4, 259 мг, 1.00 ммоль) в 6.00 мл ТГФ добавляли трифенилфосфин (525 мг, 2.00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при КТ. Затем добавляли цирам (483 мг, 1.50 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (413 мкл, 2.00 ммоль) и смесь
- 10 перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через целитовую прокладку и промывали EtOAc. Фильтрат промывали 5 % водн. раствором NH₃. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; ДХМ/EtOAc = 95/5 - 70/30). Остаток очищали с помощью ВЭЖХ
- 15 (Sunfire, ACN/H₂O/ТФУ).

ESI-МС: 242 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.80 мин (метод E)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.6

20 **5-метил-2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан**

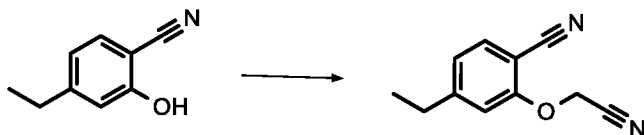
Промеж. соед. 13.5

Промеж. соед. 13.6

- 25 К трет-бутил 5-метил-2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 13.5, 134 мг, 0.56 ммоль) в 2.00 мл ДХМ добавляли ТФУ (500 мкл, 6.48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

| | |
|------------------------|------------------------|
| ESI-МС: | 142 [M+H] ⁺ |
| R _t (ВЭЖХ): | 0.17 мин (метод Е) |

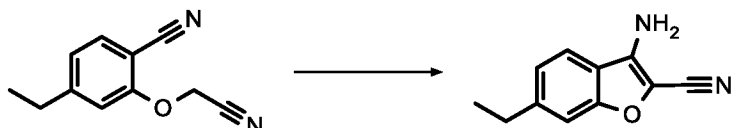
ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14.1

5 **2-(Цианометокси)-4-этилбензонитрил**

Промеж. соед. 14.1

Бромацетонитрил (1.22 мл, 17.5 ммоль) добавляли к смеси 4-этил-2-
 гидроксид-бензонитрила (2.34 г, 16.2 ммоль) и карбоната калия (4.83 г, 35.0
 10 ммоль) в 40.0 мл ДМФА и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в
 течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали ДХМ.
 Органическую фазу концентрировали в вакууме и сырой продукт использовали
 на следующей стадии без дополнительной очистки.

15 ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14.2

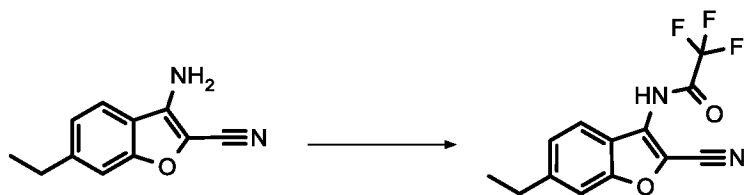
3-Амино-6-этил-1-бензофуран-2-карбонитрил

Промеж. соед.14.1

Промеж. соед.14.2

20 К смеси 2-(цианометокси)-4-этилбензонитрила (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ
 СОЕДИНЕНИЕ 14.1, 1.79 г, 10.0 ммоль) в 40.0 мл ТГФ добавляли *трет*-
 буютоксид калия (108 мг, 0.964 ммоль), и смесь перемешивали при КТ, в течение
 ночи. Растворитель упаривали в вакууме и продукт очищали с помощью
 колоночной хроматографии и использовали без дополнительной очистки на
 25 следующей стадии.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14.3

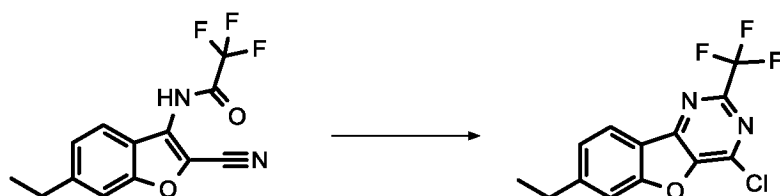
N-(2-Циано-6-этил-1-бензофуран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид

Промеж. соед.14.2

Промеж. соед. 14.3

- 5 Смесь 3-амино-6-этил-1-бензофуран-2-карбонитрила (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14.2, 1.40 г, 7.51 ммоль) в 20 мл ТФАА перемешивали при 50 °С в течение 3 ч. Растворитель упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток вносили в этилацетат и органическую фазу промывали водой и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали на следующей стадии
- 10 без дополнительной очистки.

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14.4

6-Хлор-11-этил-4-(трифторметил)-8-окса-3,5-диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(13),2,4,6,9,11-гексаен

15

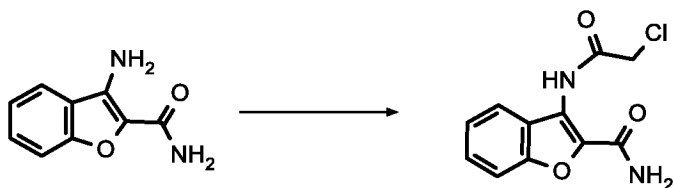
Промеж. соед. 14.3

Промеж. соед.14.4

- К смеси N-(2-циано-6-этил-1-бензофуран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 14.3, 2.00 г, 7.09 ммоль) в 5.0 мл
- 20 сульфолана добавляли пентахлорид фосфора (5.90 г, 28.3 ммоль) при 45°С. Смесь перемешивали при 110°С в течение 16 ч, затем выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором и упаривали. Остаток очищали с помощью
- колоночной хроматографии (силикагель; СН/EtOAc = 100/0 - 95/5).

- 25 ESI-МС: 301/303 [M+H]⁺
R_t (ВЭЖХ): 0.79 мин (метод А)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15.1

3-(2-Хлорацетиамидо)-1-бензофуран-2-карбоксамида

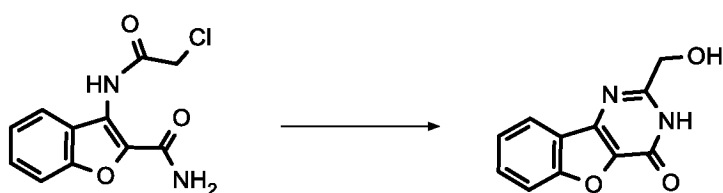
5 Промеж. соед. 15.1

Смесь 3-аминобензофуран-2-карбоксамида (3.52 г, 176 ммоль) в хлорацетилхлориде (6.00 мл, 75 ммоль) перемешивали при 60 °С в течение 10 мин. Добавляли хлорацетилхлорид (4.00 мл, 50 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, осадок собирали путем фильтрации, повторно суспендировали в воде, фильтровали и промывали водой. Сырой продукт использовали как таковой на следующей стадии без дополнительной очистки.

ESI-МС: 253 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.41 мин (метод А)

15

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15.2

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

20 Промеж. соед. 15.1

Промеж. соед. 15.2

Смесь 3-(2-хлорацетиамидо)-1-бензофуран-2-карбоксамида (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15.1, 5.80 г, 23.0 ммоль) в водном 2М NaOH растворе перемешивали при 60°С в течение 10 мин. После охлаждения до КТ, продолжали перемешивание в течение 10 ч, затем pH устанавливали на

25

значение 1 путем добавления конц. соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрации и промывали водой и сушили.

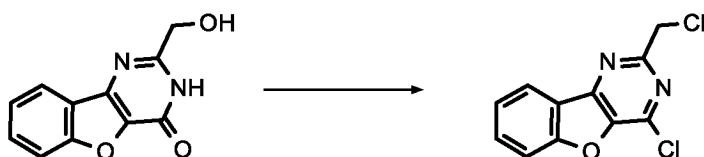
ESI-МС: 217 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.59 мин (метод С)

5

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15.3

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



10 Промеж. соед. 15.2

Промеж. соед. 15.3

Оксихлорид фосфора (30 мл, 328 ммоль) добавляли при перемешивании к 4-(гидроксиметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,10,12-пентаен-6-ону (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 15.2, 5.00 г, 17.3 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали путем нагревания с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Этилацетат добавляли к остаткам, и смесь нейтрализовали путем добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь фильтровали над целитом, фазы разделяли и органическую фазу сушили над сульфатом магния и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (циклогексан / EtOAc = 88 / 12 → 0 / 100).

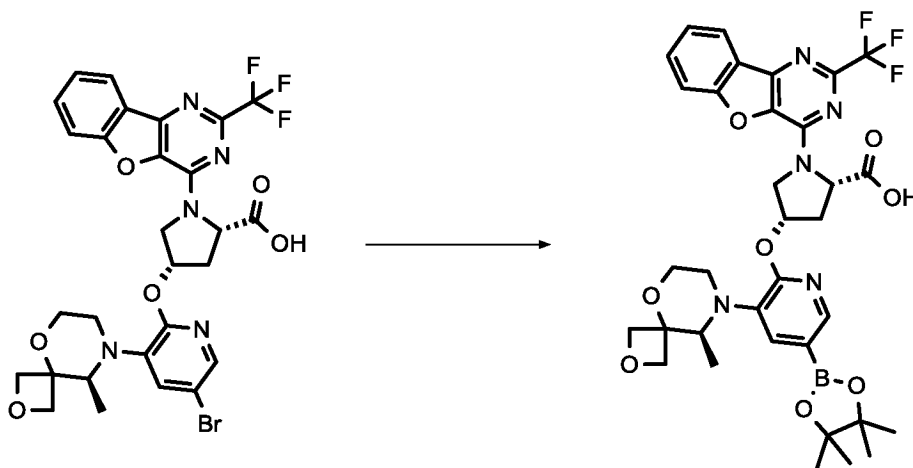
20

ESI-МС: 253 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 1.07 мин (метод С)

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16.1

(2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил}окси)-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-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Прим. 1.10

Промеж. соед. 16.1

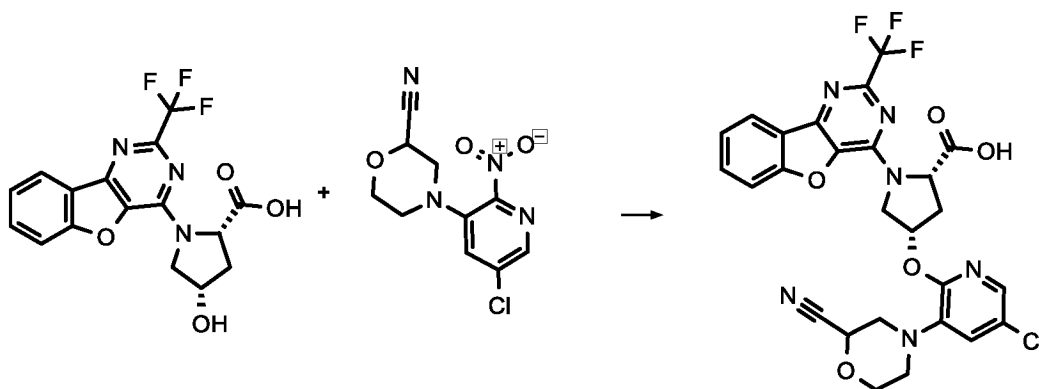
К дегазированной смеси из смеси Прим. 1.10 (1.50 г, 2.26 ммоль), бис-(пинаколато)-дибора (630 мг, 2.48 ммоль) и ацетата калия (670 мг, 6.93 ммоль) в 30 мл диоксана в атмосфере аргона добавляли Pd(dppf)Cl₂ (165 мг, 0.226 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ, выливали в ледяную воду и экстрагировали смесью диэтиловый эфир / ТГФ. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc / MeOH = 10:1).

ESI-МС: 712 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 1.05 мин (метод А)

ПОЛУЧЕНИЕ КОНЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ПРИМЕР 1.01 (общий путь синтеза)

(2S,4S)-4-{{5-Хлор-3-(2-цианоморфолин-4-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



Промеж. соед. 1.3.I

Промеж. соед. 2.6.III

Прим. 1.01

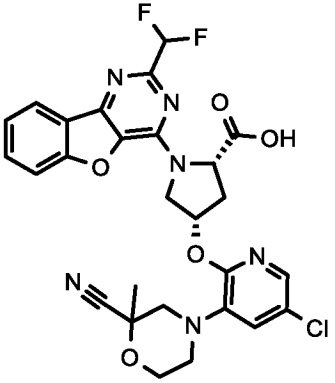
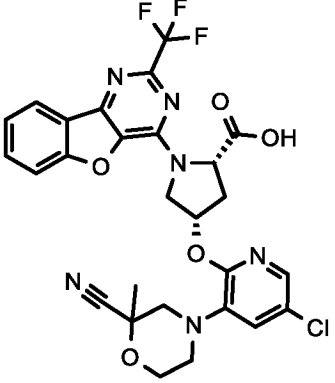
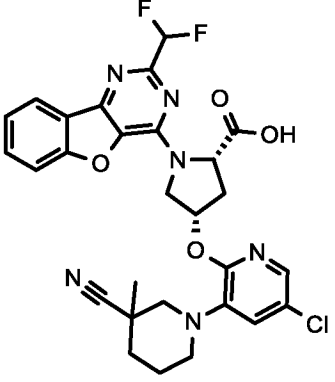
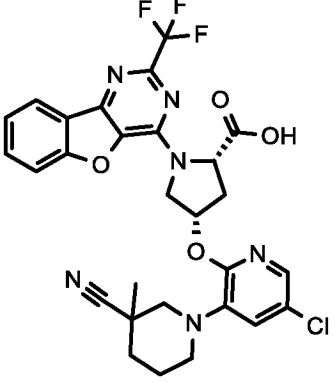
К (2S,4S)-4-гидрокси-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
 10 diaзатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5, 10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-
 карбоновой кислоте (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.3.I, 58.0 мг, 0.15
 ммоль) в 2.00 мл DMA добавляли 4-(5-хлор-2-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-
 карбонитрил (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 2.6.III, 80.6 мг, 0.30 ммоль,
 2.0 экв.) и NaH (18.0 мг, 0.45 ммоль, 3.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали
 15 в течение 20 мин при 80°C. Реакционную смесь разбавляли смесью ACN/вода,
 подкисляли с помощью ТФУ, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ
 (ACN/H₂O/ТФУ). Продукт получали в виде смеси двух диастереоизомеров.

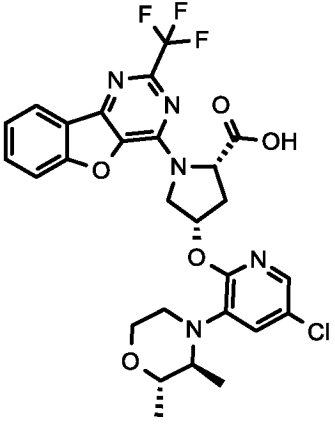
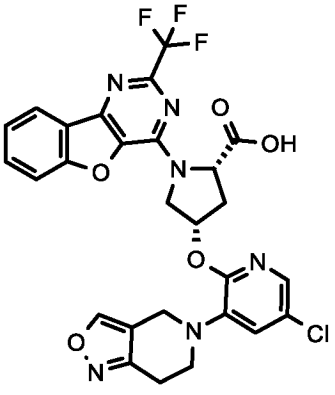
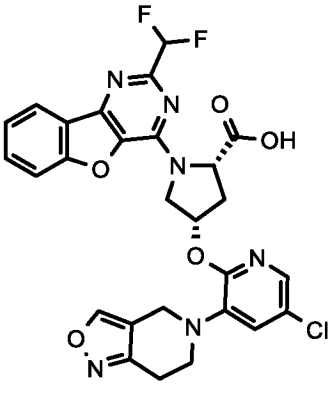
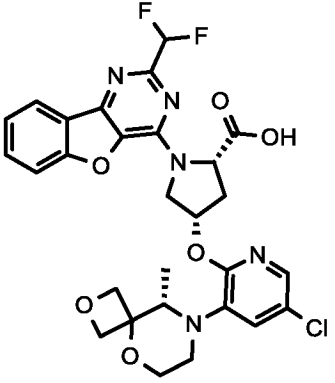
ESI-МС: 589 [M+H]⁺

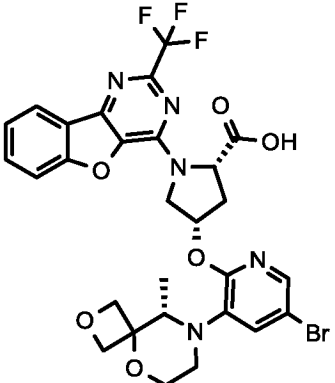
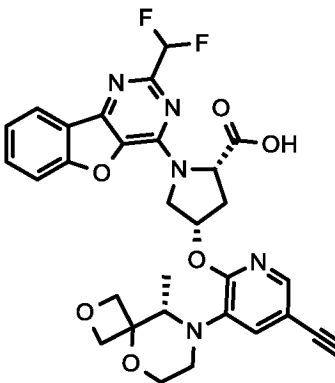
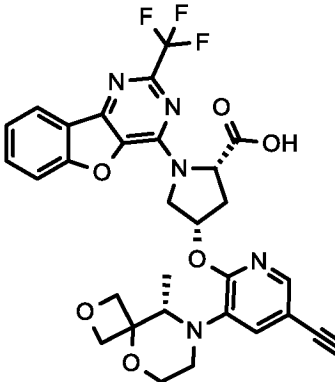
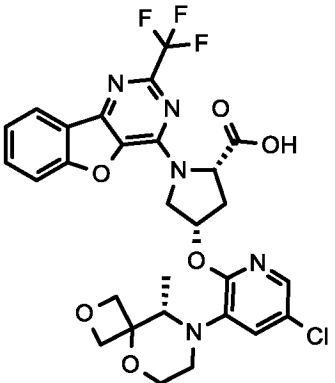
R_t (ВЭЖХ): 1.05 мин (метод Н)

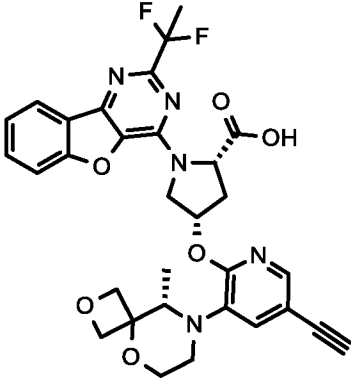
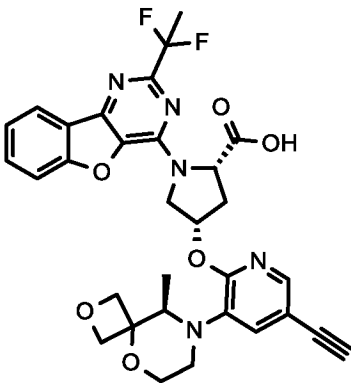
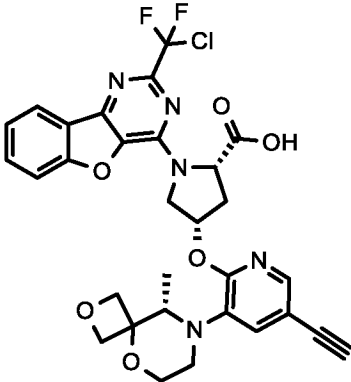
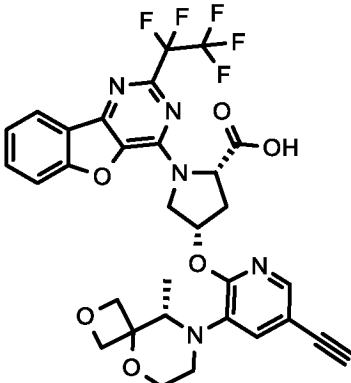
20

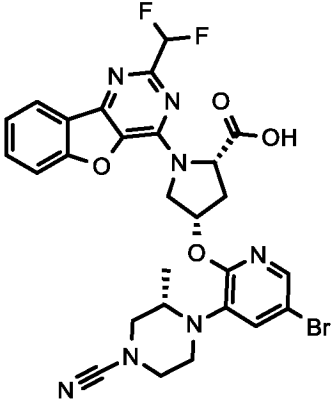
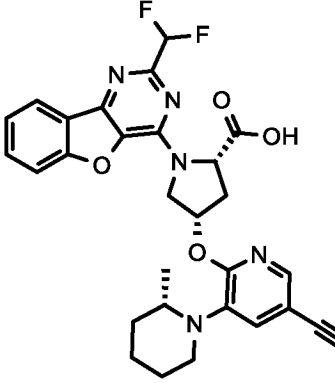
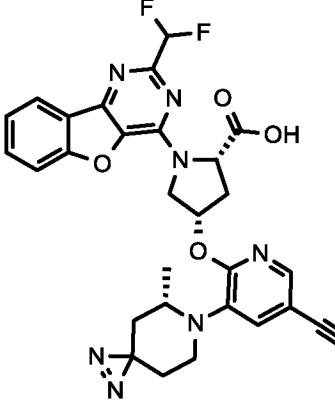
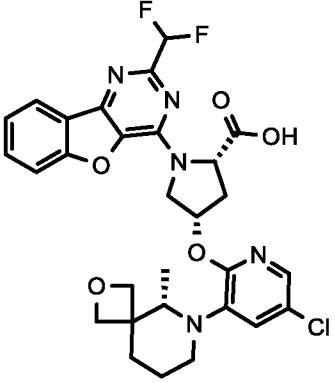
Соединения, перечисленные в таблице ниже, получали в соответствии с
 общей методикой (ПРИМЕР 1.01), описанной выше. Как указано в таблице,
 ПРИМЕРЫ соединений были выделены либо в виде диастереомерных смесей
 (ds-микс), либо в виде чистых диастереоизомеров (значения R_t приведены для
 25 обеих выделенных диастереоизомеров (ПРИМЕР и 2^й диастереоизомер (2^й ds)).

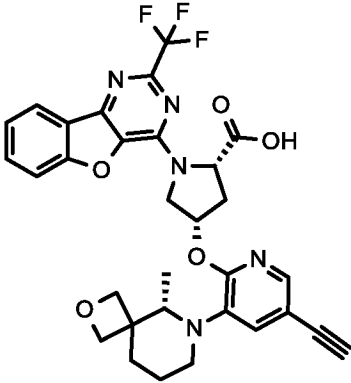
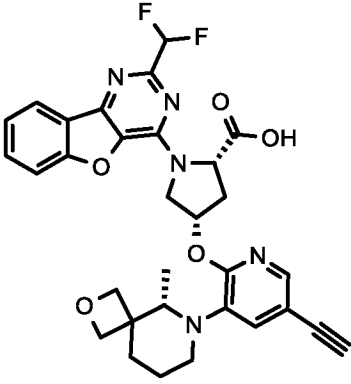
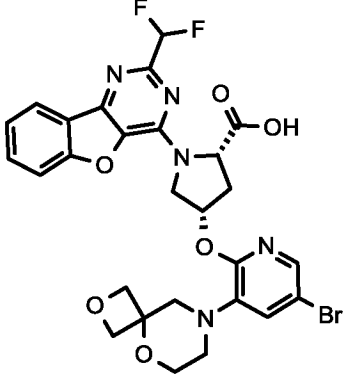
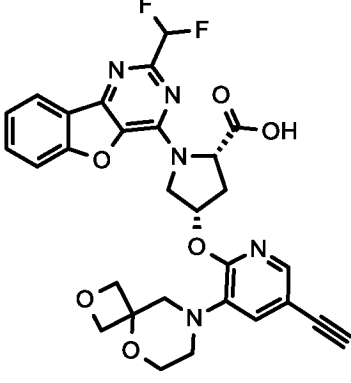
| Прим. | Исходные вещества | Структура | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) | |
|-------|--|---|---|------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| | | | | | Пример | 2 ^{-й} ds |
| 1.02 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.IV (2.0 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 2.0 экв., КТ, 1 ч | 585 [M+H] ⁺ | 0.52 (D) ds-микс | - |
| 1.03 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.IV (2.0 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 2.0 экв., КТ, 1 ч | 603 [M+H] ⁺ | 0.57 (D) ds-микс | - |
| 1.04 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.V (2.0 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 2.0 экв., КТ, 1 ч | 583 [M+H] ⁺ | 0.63 (D) ds-микс | - |
| 1.05 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.V (2.0 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 2.0 экв., КТ, 1 ч | 601 [M+H] ⁺ | 0.67 (D) ds-микс | - |

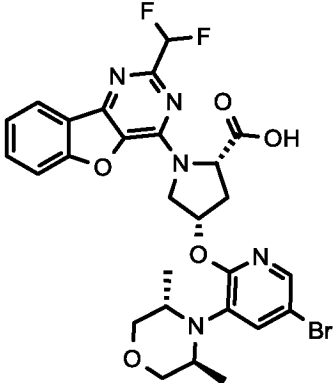
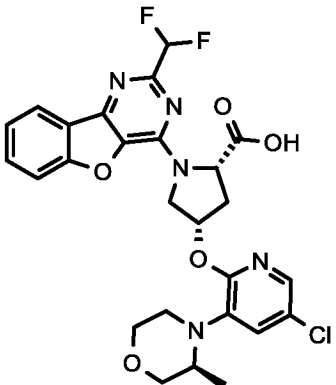
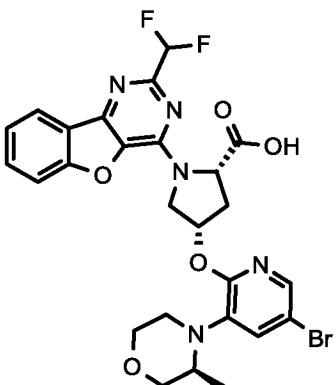
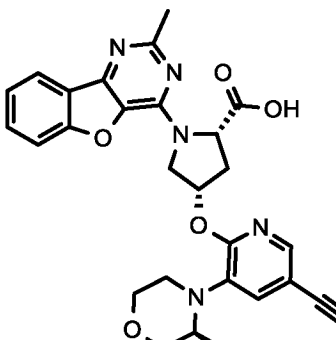
| | | | | | | |
|------|---|---|---|------------------------------|----------|----------|
| 1.06 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.VI (1.0 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 3.0 экв., 85 °С, 45 мин | 592 / 594 [M+H] ⁺ | 2.72 (L) | 2.81 (L) |
| 1.07 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 7.1.I (1.3 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 1 ч | 601 [M+H] ⁺ | 0.74 (A) | - |
| 1.08 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 7.1.I (1.3 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 1 ч | 583 [M+H] ⁺ | 0.69 (A) | - |
| 1.09 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.II |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., 80°С, 1 ч | 602 / 604 [M+H] ⁺ | 0.70 (A) | 0.74 (A) |

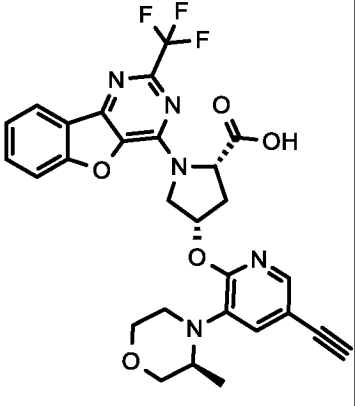
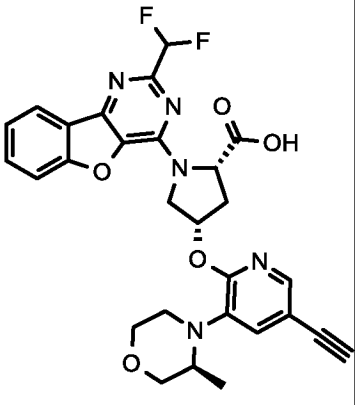
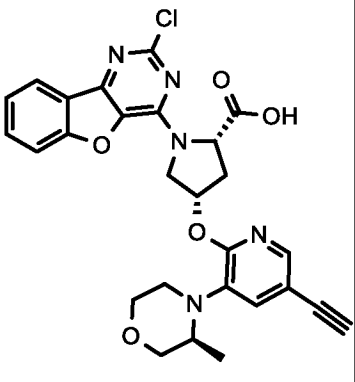
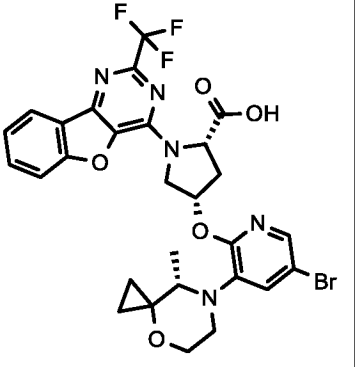
| | | | | | | |
|------|---|---|---|------------------------------|----------|----------|
| 1.10 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.I (1.3 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 3.0 экв., 80°C 10 мин, КТ, в течение ночи | 664 / 666 [M+H] ⁺ | 1.07 (B) | 1.13 (B) |
| 1.11 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.7.I (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 10 мин | 592 [M+H] ⁺ | 0.67 (A) | 0.71 (A) |
| 1.12 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.7.I (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 15 мин | 610 [M+H] ⁺ | 0.74 (A) | 0.79 (A) |
| 1.13 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.II (2.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв. 80°C, 1 ч | 620 / 622 [M+H] ⁺ | 0.75 (A) | 0.79 (A) |

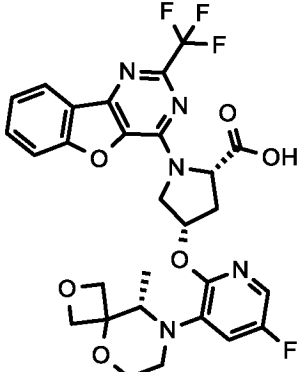
| | | | | | | |
|------|--|---|---|------------------------|----------|-----------|
| 1.14 | Промеж. соед. 1.3.III + Промеж. соед. 2.7.I (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 25 мин, | 606 [M+H] ⁺ | 0.69 (A) | 0.73 (A)- |
| 1.15 | Промеж. соед. 1.3.III + Промеж. соед. 2.7.I (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ 25 мин, | 606 [M+H] ⁺ | 0.73 (A) | 0.69 (A) |
| 1.16 | Промеж. соед. 1.3.IV + 2.7.I (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 20 мин | 626 [M+H] ⁺ | 1.14 (B) | 1.65 (B) |
| 1.17 | Промеж. соед. 1.3.V + Промеж. соед. 2.7.I (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., КТ, 30 мин | 660 [M+H] ⁺ | 1.04 (C) | 1.09 (C) |

| | | | | | | |
|------|--|---|---|----------------------------|----------|----------|
| 1.18 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 11.2 (1.3 экв.) |  | растворитель: ДМФА, NaH: 3.0 экв., КТ, 1.25 ч | 628 [M+H] ⁺ | 1.12 (C) | - |
| 1.19 | 1.3.II + 2.7.IV (1.5 экв.) |  | растворитель: DMA, NaH: 3.0 экв., КТ, 30 мин | 548 [M+H] ⁺ | 0.71 (H) | - |
| 1.20 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.XVI (1.0 экв.) |  | растворитель: ДМФА, NaH: 3.0 экв., КТ, 15 мин | 574 [M+H] ⁺ | 1.13 (C) | - |
| 1.21 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.XVII (2.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., 80°C, 1 ч | 600/602 [M+H] ⁺ | 0.74 (A) | 0.80 (A) |

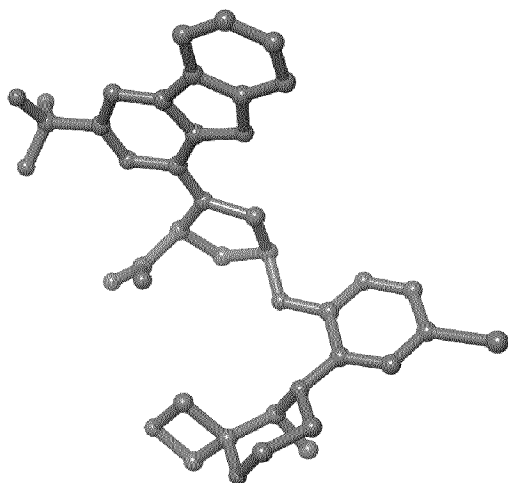
| | | | | | | |
|------|--|---|---|------------------------|--------------|----------|
| 1.22 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.7.VI (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., 80°C, 1 ч | 608 [M+H] ⁺ | 0.78 (A) | 0.85 (A) |
| 1.23 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.7.VI (1.0 экв.) |  | растворитель: NMP, NaH: 5.0 экв., 80°C, 1 ч | 590 [M+H] ⁺ | 0.73 (A) | 0.80 (A) |
| 1.24 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.IX (2.0 экв.) |  | растворитель: DMA NaH: 3.0 экв. 80 °C, 10 мин | 632 [M+H] ⁺ | 1.03 мин (H) | - |
| 1.25 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.X |  | растворитель: DMA, 80°C 10 мин | 578 [M+H] ⁺ | 0.96 (H) | - |

| | | | | | | |
|------|---|---|---------------------------------------|------------------------|-----------|---|
| 1.26 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.XI |  | растворитель: DMA, КТ, в течение ночи | 618 [M+H] ⁺ | 1.028 (C) | - |
| 1.27 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.XII |  | растворитель: DMA, 10 мин 80°C | 560 [M+H] ⁺ | 0.53 (D) | - |
| 1.28 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.XIII |  | растворитель: DMA, 10 мин 80°C | 604 [M+H] ⁺ | 1.05 (H) | - |
| 1.29 | Промеж. соед. 1.3.VI + Промеж. соед. 2.6.XIV |  | растворитель: ДМФА, 30 мин, КТ | 514 [M+H] ⁺ | 0.86 (C) | - |

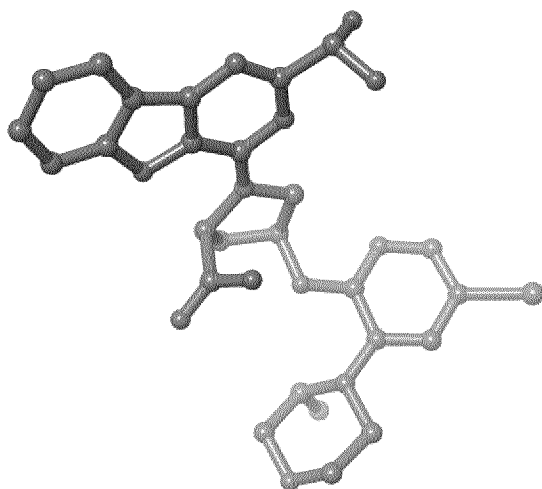
| | | | | | | |
|------|--|---|--------------------------------|------------------------------------|-------------|---|
| 1.30 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.XIV |  | растворитель: ДМФА, 30 мин, КТ | 568 [M+H] ⁺ | 1.16 (C) | - |
| 1.31 | Промеж. соед. 1.3.II + Промеж. соед. 2.6.XIV |  | растворитель: DMA, 45 мин, КТ | 550 [M+H] ⁺ | 1.18 (C) | - |
| 1.32 | Промеж. соед. 1.3.VII + Промеж. соед. 2.6.XIV |  | растворитель: DMA, 45 мин, КТ | 534 [M+H] ⁺ | 1.11 (C) | - |
| 1.33 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 2.6.XIX (1.1 экв.) |  | растворитель: NMP 1.5 ч, КТ | 648 / 650 [M+H] ⁺ | 0.79 (A) | |

| | | | | | | |
|------|--|---|---------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|
| 1.34 | Промеж. соед. 1.3.I + Промеж. соед. 6.1 (1.2 экв.) |  | растворитель: NMP 30 мин, КТ | 604 [M+H] ⁺ | 0.70 (A) | 0.75 (A) |
|------|--|---|---------------------------------|---------------------------|-------------|-------------|

Абсолютная стереохимия Примера 1.10 была подтверждена с помощью рентгенограммы малых молекул, как показано ниже:



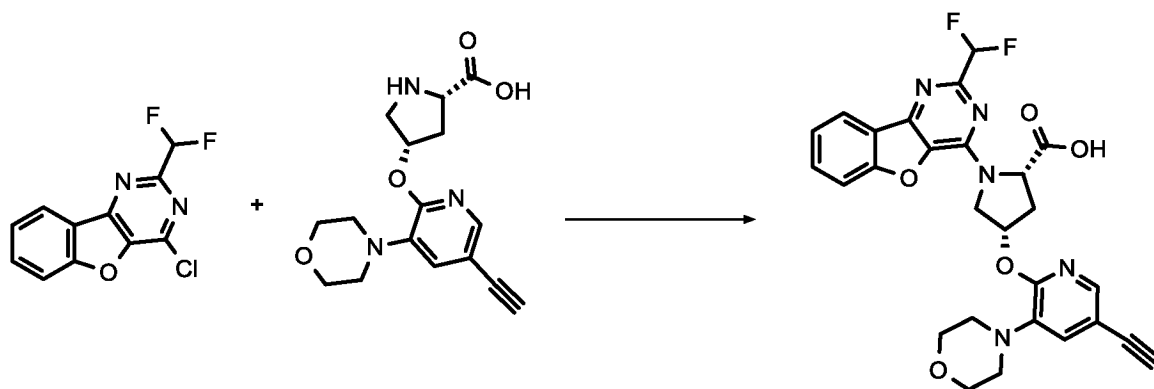
5 Абсолютная стереохимия Примера 1.28 была подтверждена с помощью рентгенограммы малых молекул, как показано ниже:



ПРИМЕР 2.01 (общий путь синтеза)

(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-{{5-этинил-3-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил]окси}-пирролидин-2-карбоновая кислота

5



Промеж. соед. 1.2.II

Промеж. соед. 8.1

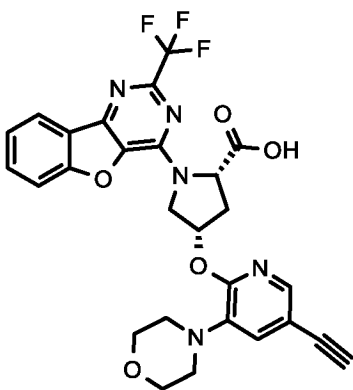
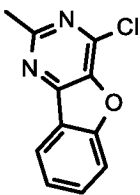
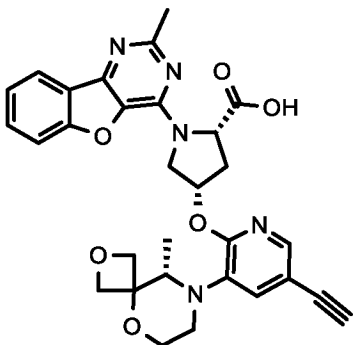
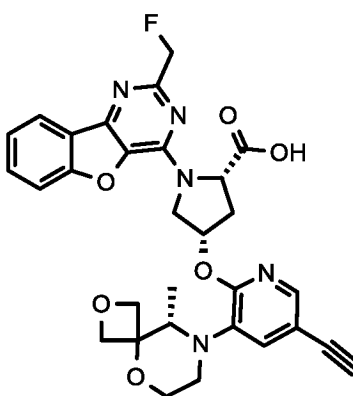
Прим. 2.01

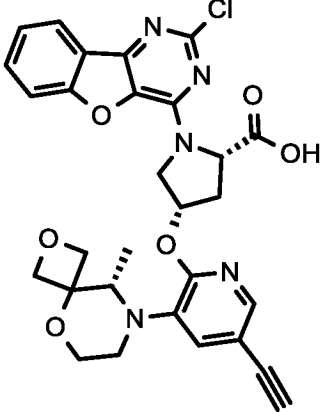
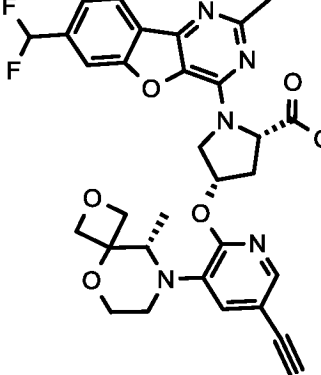
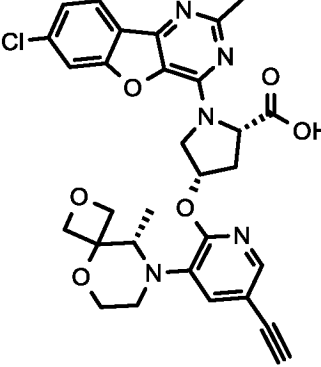
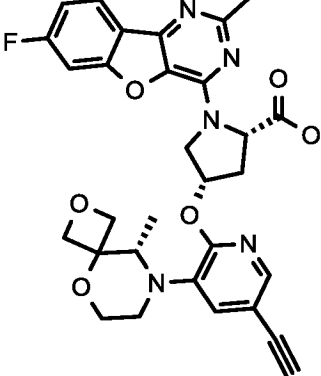
К 6-хлор-4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаену (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 1.2.II, 30.0 мг, 0.12 ммоль) в 1.50 мл ДМСО добавляли (2S,4S)-4-{{5-этинил-3-(морфолин-4-ил)пиридин-2-ил]окси} пирролидин-2-карбоновую кислоту (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 8.1, 55.9 мг, 0.13 ммоль) и DIPEA (60.8 мкл, 0.35 ммоль).
 Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C. Реакционную смесь разбавляли АСН, подкисляли с помощью ТФУ, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (АСН/Н₂О/ТФУ).

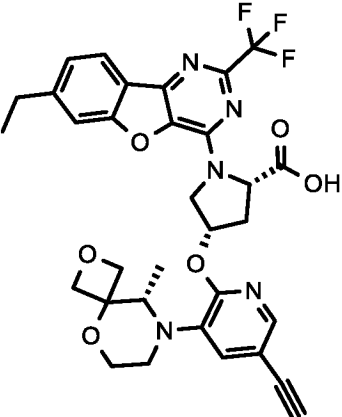
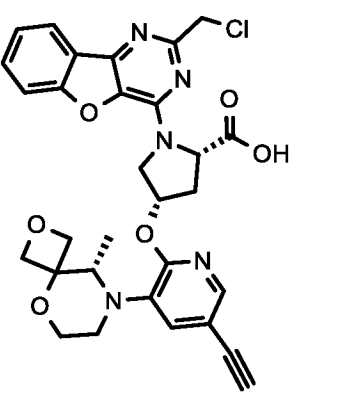
15

ESI-МС: 536 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 1.08 мин (метод С)

Следующие ПРИМЕРЫ получали в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 2.1), описанной выше:

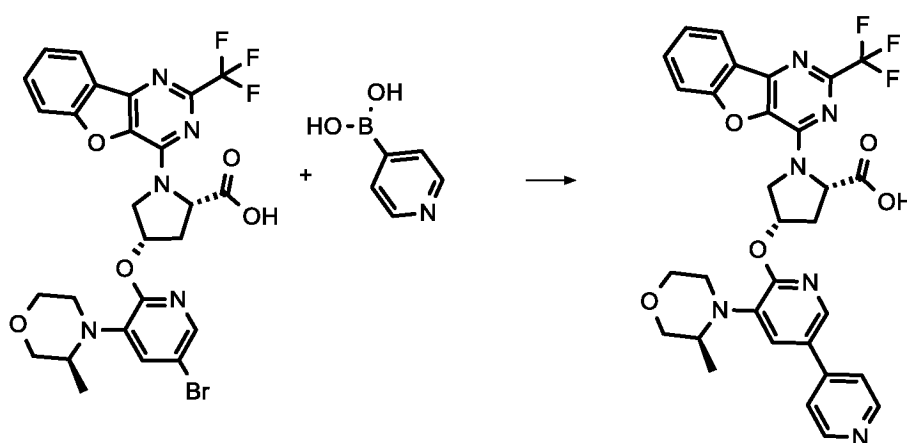
| Прим. | Исходные вещества | Структура | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|-------|--|---|---|------------------------|-------------------------------------|
| 2.02 | Промеж. соед. 1.2.I + Промеж. соед. 8.1 (1.1 экв.) |  | растворитель: ДМСО, DIPEA: 3.0 экв., 110°C, 1 ч | 554 [M+H] ⁺ | 1.14 (С) |
| 2.03 |  + Промеж. соед. 9.2 (1.0 экв.) |  | 4 экв. K ₂ CO ₃ растворитель: ДМФА, КТ, 1 ч, 50°C, 30 мин | 556 [M+H] ⁺ | 0.50 (А) |
| 2.04 | 1.2.VI + Промеж. соед. 9.2 |  | 4 экв. K ₂ CO ₃ растворитель: ДМФА, КТ, 45 мин, 50°C, 30 мин | 574 [M+H] ⁺ | 0.58 (А) |

| | | | | | |
|------|--|---|--|---------------------------|-------------|
| 2.05 | Промеж. соед. 1.3.VII + Промеж. соед. 9.2 |  | 4 экв. K_2CO_3 растворитель: ДМФА, КТ, 2 ч | 576 [M+H] ⁺ | 0.66 (A) |
| 2.06 | Промеж. соед. 10.4.I + Промеж. соед. 9.2 |  | 4 экв. K_2CO_3 растворитель: ДМФА, КТ, 2 ч, 50°C, 1 ч | 606 [M+H] ⁺ | 0.53 (A) |
| 2.07 | Промеж. соед. 10.4.II + Промеж. соед. 9.2 |  | 4 экв. K_2CO_3 растворитель: ДМФА, КТ, 2 ч, 50°C, 1 ч | 590 [M+H] ⁺ | 0.54 (A) |
| 2.08 | Промеж. соед. 10.4.III + Промеж. соед. 9.2 |  | 4 экв. K_2CO_3 растворитель: ДМФА, КТ, 1 ч, 50°C, 1 ч | 574 [M+H] ⁺ | 0.51 (A) |

| | | | | | |
|------|--|--|--|---------------------------------|-------------|
| 2.09 | Промеж. соед. 14.4 + Промеж. соед. 9.2 |  | 4 экв. K ₂ CO ₃ растворитель: ДМФА, КТ, 2 ч, 50°C, 4,5 ч | 638 [M+H] ⁺ | 0.78 (A) |
| 2.10 | Промеж. соед. 15.3 + Промеж. соед. 9.2 |  | 2.3 экв. K ₂ CO ₃ , ДМФА, КТ, 6 ч | 590 / 592 [M+H] ⁺ | 0.68 (A) |

Пример 3.01 (общий путь синтеза)

(2S,4S)-4-({5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-[3,4'-бипиридин]-6-ил}окси)-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-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Промеж. соед. 3.1.П

Прим. 3.01

К смеси (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридин-2-ил}окси)-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-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1.П, 50.0 мг, 0.08 ммоль), (пиридин-4-ил)бороновой кислоты (24.7 мг, 0.20 ммоль), раствора Na₂CO₃ (2.0М, 100 мкл, 0.20 ммоль), Xphos 3rd gen (3.40 mg) и Pd(PPh₃)₄ (4.64 мг) добавляли в атмосфере аргона 2.00 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли смесью ACN/метанол и очищали с помощью ВЭЖХ (Xbridge, ACN/H₂O/ТФУ).

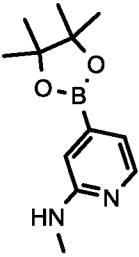
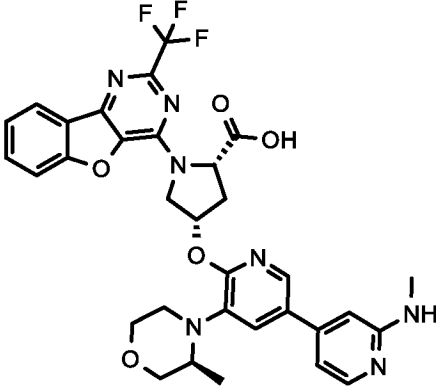
ESI-МС: 621 [M+H]⁺

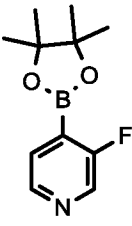
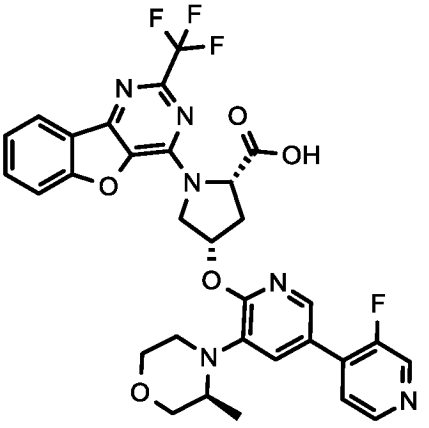
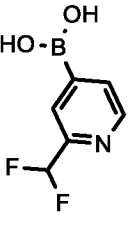
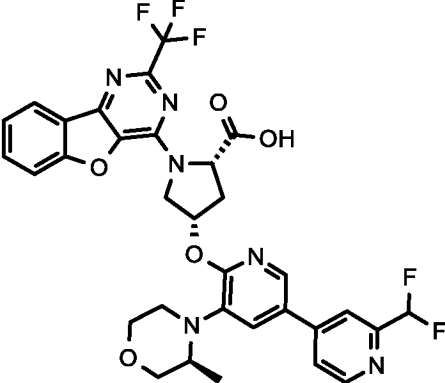
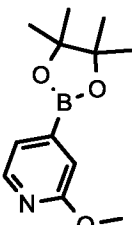
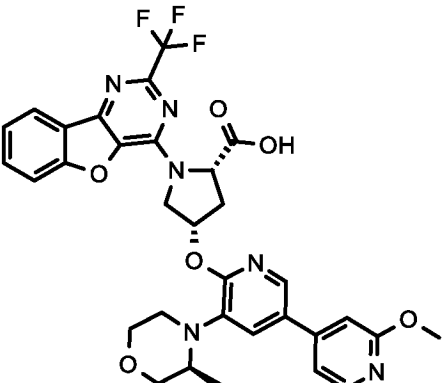
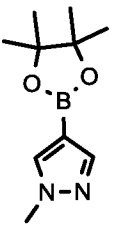
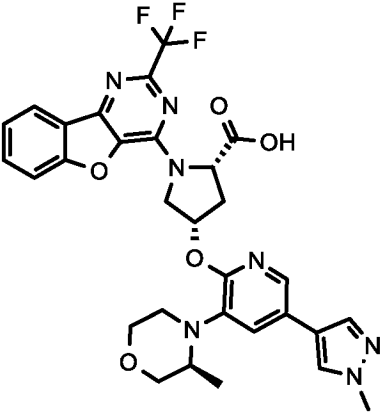
R_t (ВЭЖХ): 0.818 мин (метод В)

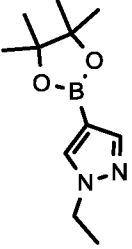
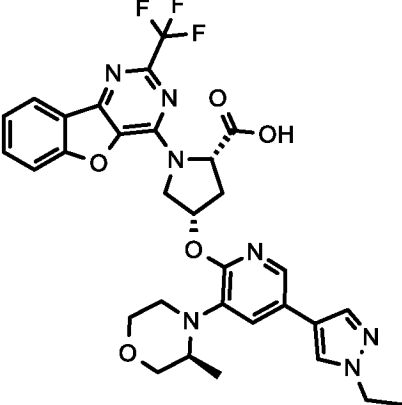
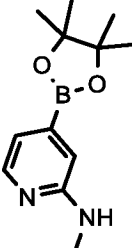
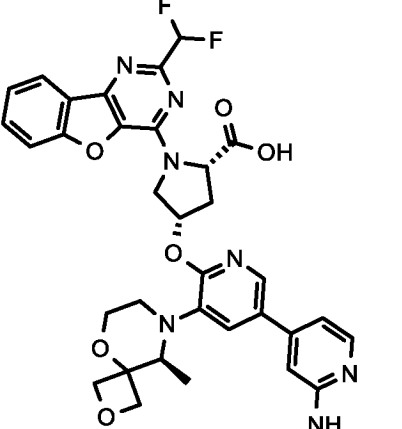
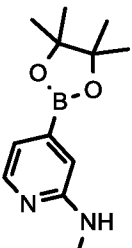
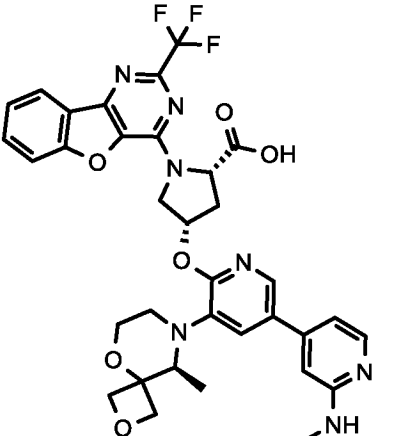
10

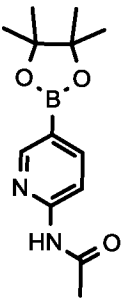
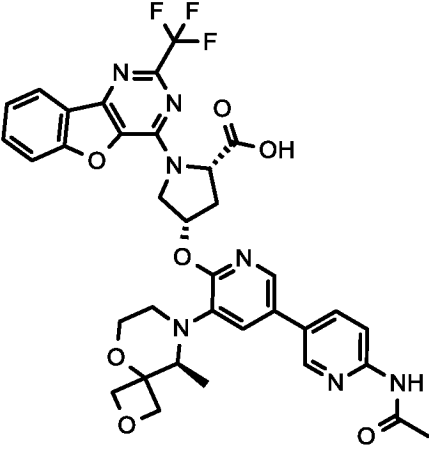
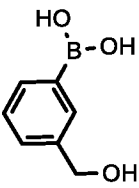
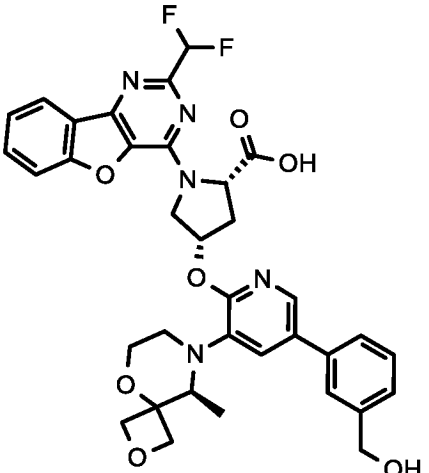
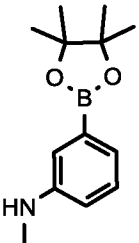
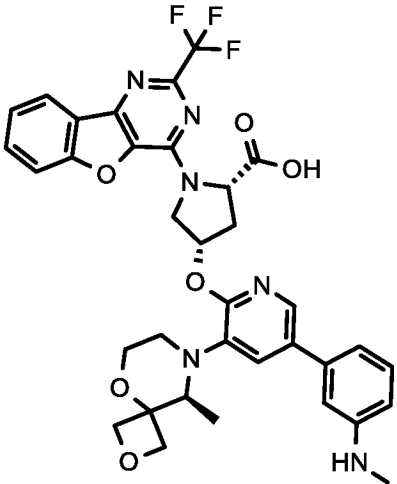
Следующие ПРИМЕРЫ получали в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 3.01), описанной выше. Используемые боронаты или бороновые кислоты являются либо коммерчески доступными, либо могут быть легко получены, как описано в литературе (бороновые кислоты: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials, 1&2, 2nd Edition, ISBN 9783527325986).

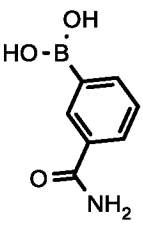
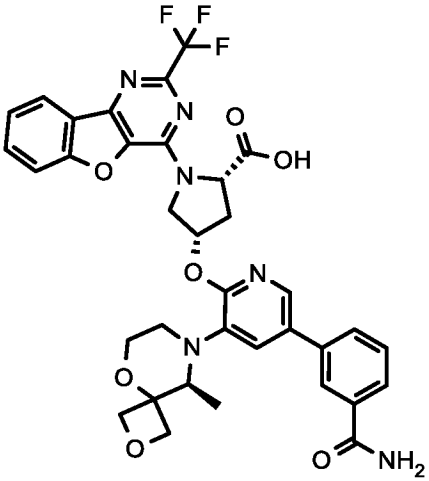
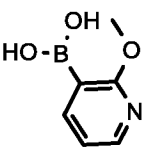
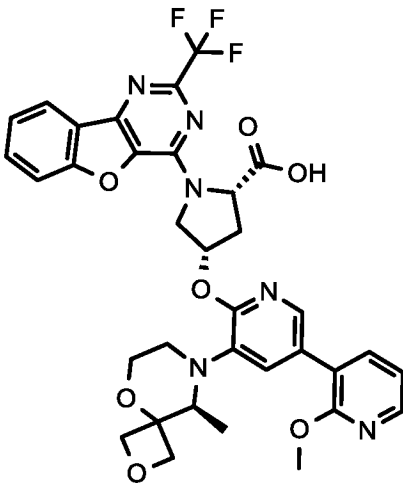
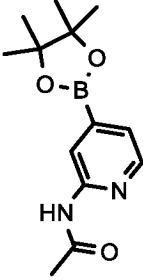
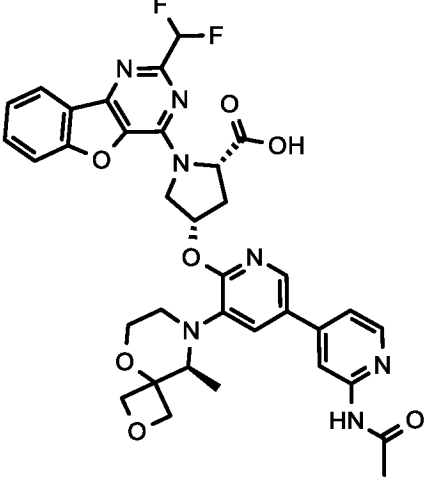
15

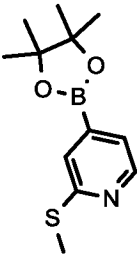
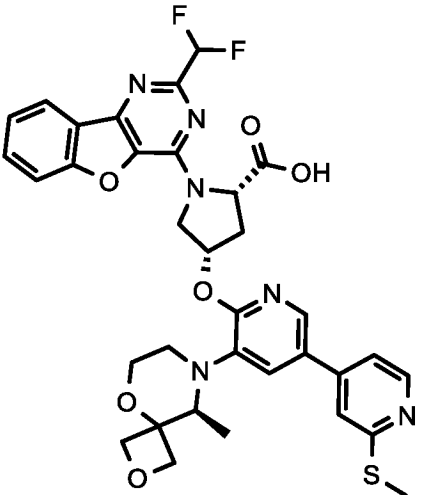
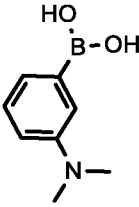
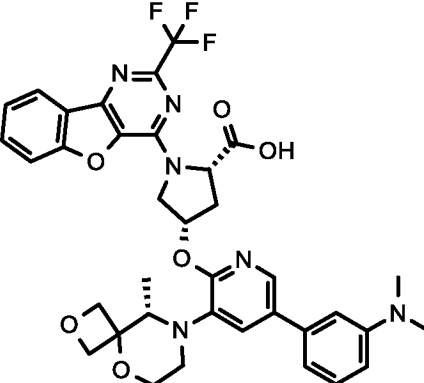
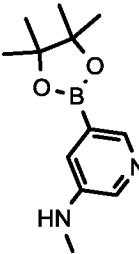
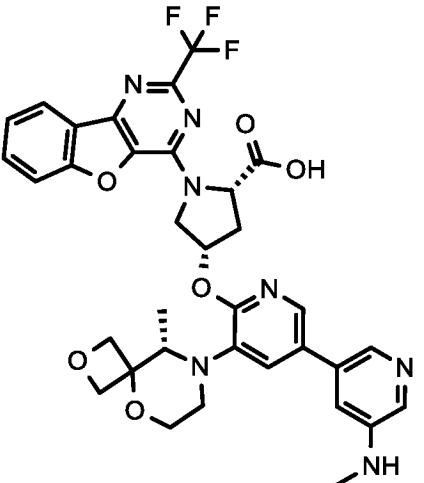
| Прим. | Исходные вещества | Структура | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|-------|---|---|---|------------------------|-------------------------------------|
| 3.02 | Промеж. соед. 3.1.П +  |  | растворитель: диоксан, 2 ч, 100°C, КТ, в течение ночи | 650 [M+H] ⁺ | 0.81 (В) |

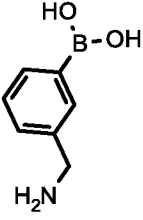
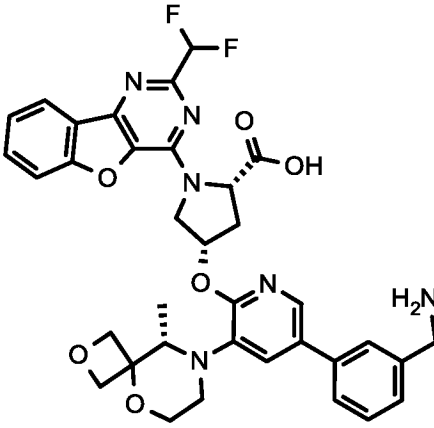
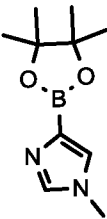
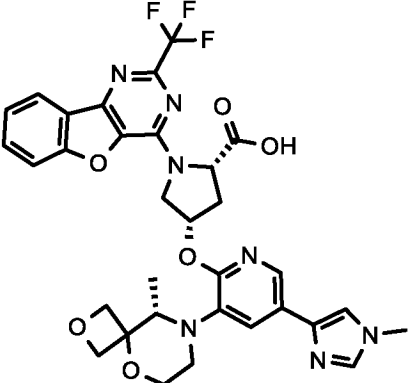
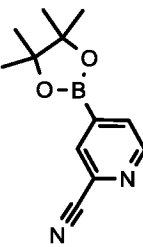
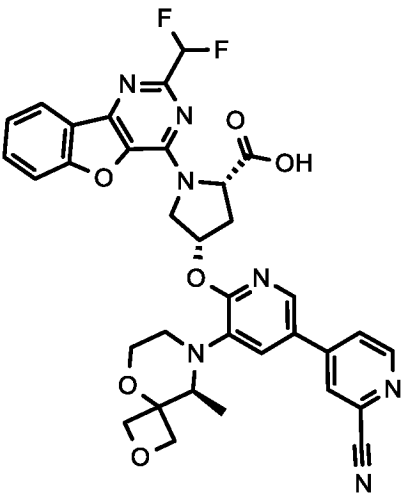
| | | | | | |
|------|---|---|--|---------------------------|-------------|
| 3.03 | Промеж. соед. 3.1.П +  |  | растворитель: диоксан, 2 ч, 100°C | 639 [M+H] ⁺ | 0.56 (K) |
| 3.04 | Промеж. соед. 3.1.П +  |  | растворитель: диоксан, 2 ч, 100°C | 671 [M+H] ⁺ | 0.59 (K) |
| 3.05 | Промеж. соед. 3.1.П +  |  | растворитель: диоксан, 2 ч, 100°C | 651 [M+H] ⁺ | 1.11 (B) |
| 3.06 | Промеж. соед. 3.1.П +  |  | растворитель: диоксан, 2 ч, 100°C, КТ, в течение ночи | 624 [M+H] ⁺ | 0.91 (B) |

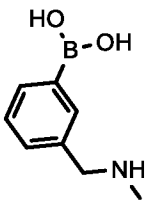
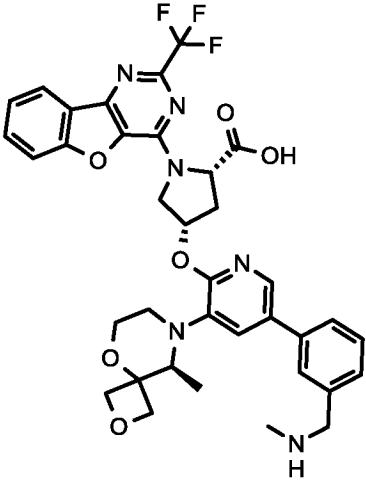
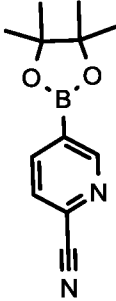
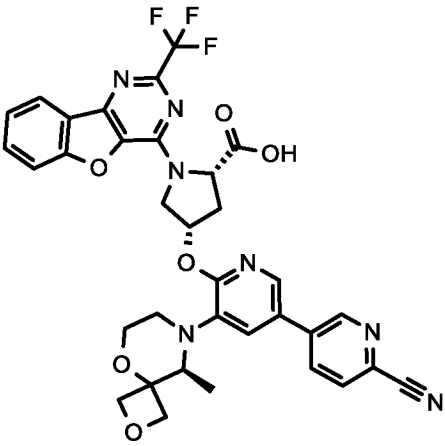
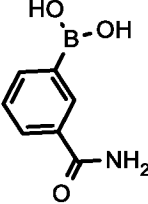
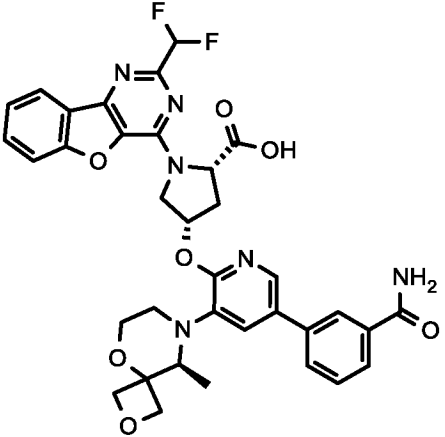
| | | | | | |
|------|---|---|--|---------------------------|-------------|
| 3.07 | Промеж. соед. 3.1.П +  |  | растворитель: диоксан, 2 ч, 100°C, КТ, в течение ночи | 638 [M+H] ⁺ | 0.94 (B) |
| 3.08 | Промеж. соед. 3.1.I +  |  | растворитель: диоксан, 1.5 ч, 100°C | 674 [M+H] ⁺ | 0.76 (I) |
| 3.09 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 692 [M+H] ⁺ | 0.72 (J) |

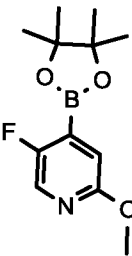
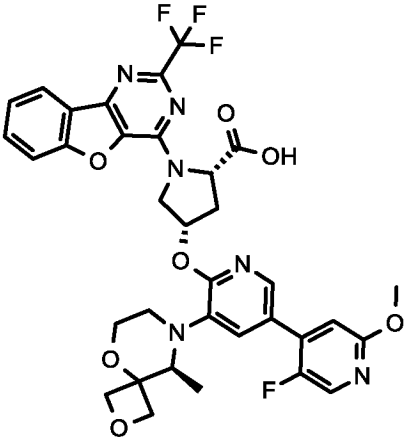
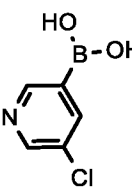
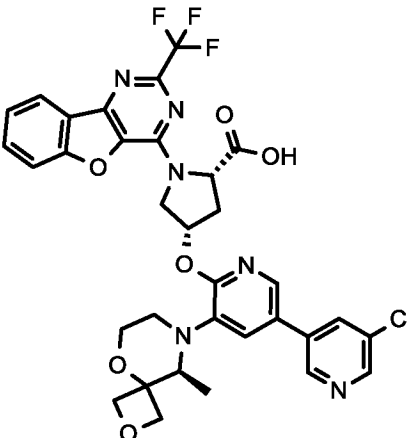
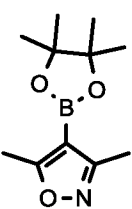
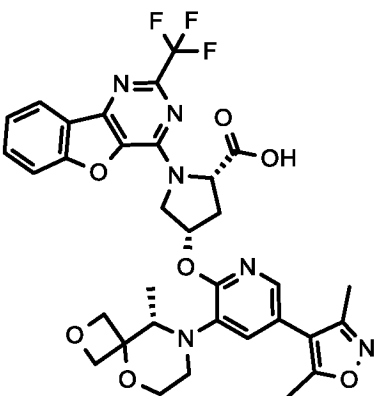
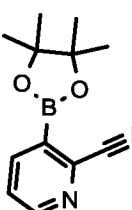
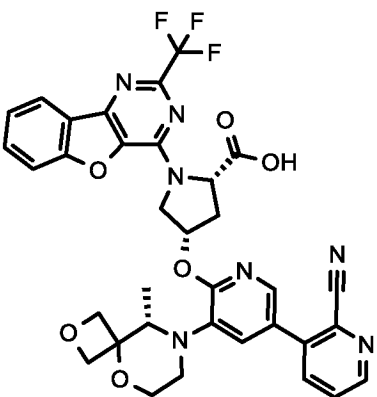
| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.10 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 720 [M+H] ⁺ | 0.50 (K) |
| 3.11 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 4 ч | 674 [M+H] ⁺ | 0.92 (J) |
| 3.12 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 2 ч | 691 [M+H] ⁺ | 0.58 (D) |

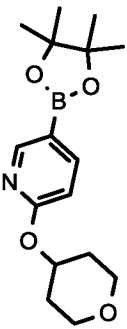
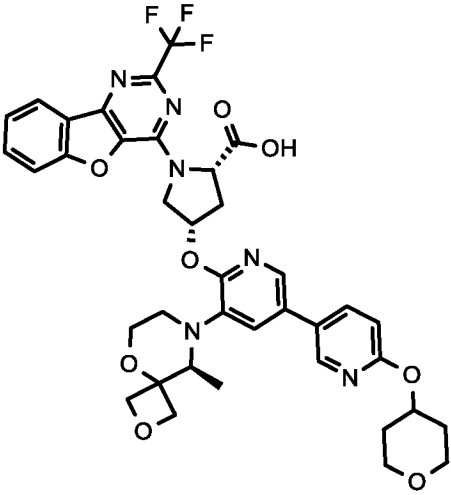
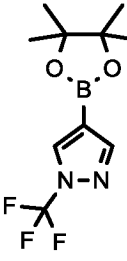
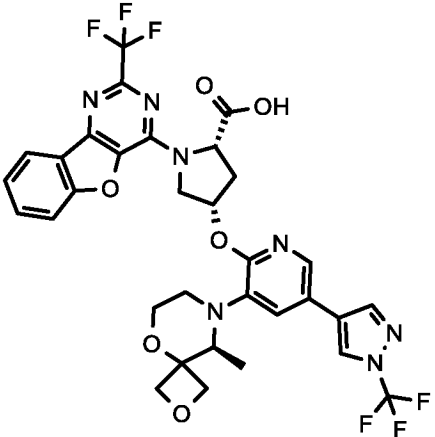
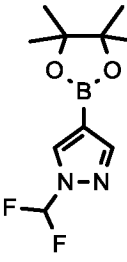
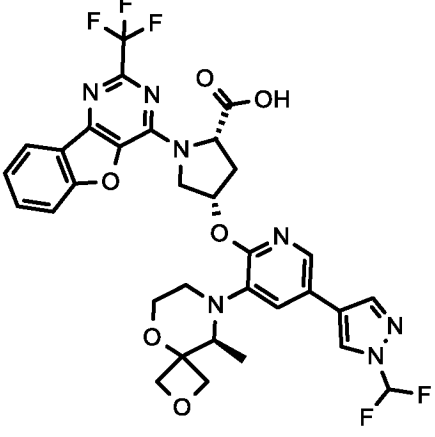
| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.13 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1 ч | 705 [M+H] ⁺ | 0.64 (A) |
| 3.14 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 693 [M+H] ⁺ | 0.57 (K) |
| 3.15 | Промеж. соед. 3.1.I  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 702 [M+H] ⁺ | 0.69 (H) |

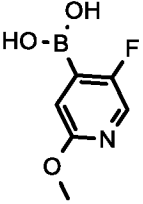
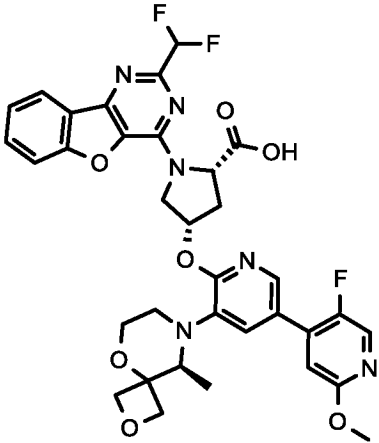
| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.16 | Промеж. соед. 3.1.I  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 691 [M+H] ⁺ | 0.54 (D) |
| 3.17 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 6 ч | 705 [M+H] ⁺ | 0.83 (H) |
| 3.18 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 692 [M+H] ⁺ | 0.73 (H) |

| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.19 | Промеж. соед. 3.1.I  |  | растворитель: диоксан, 100°C, в течение ночи | 673 [M+H] ⁺ | 0.68 (H) |
| 3.20 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 666 [M+H] ⁺ | 0.69 (H) |
| 3.21 | Промеж. соед. 3.1.I  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 2.5 ч, КТ, в течение ночи | 670 [M+H] ⁺ | 0.50 (D) |

| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.22 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 3 ч | 705 [M+H] ⁺ | 0.75 (H) |
| 3.23 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 688 [M+H] ⁺ | 1.01 (B) |
| 3.24 | Промеж. соед. 3.1.I  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 2.5 ч | 687 [M+H] ⁺ | 0.85 (J) |

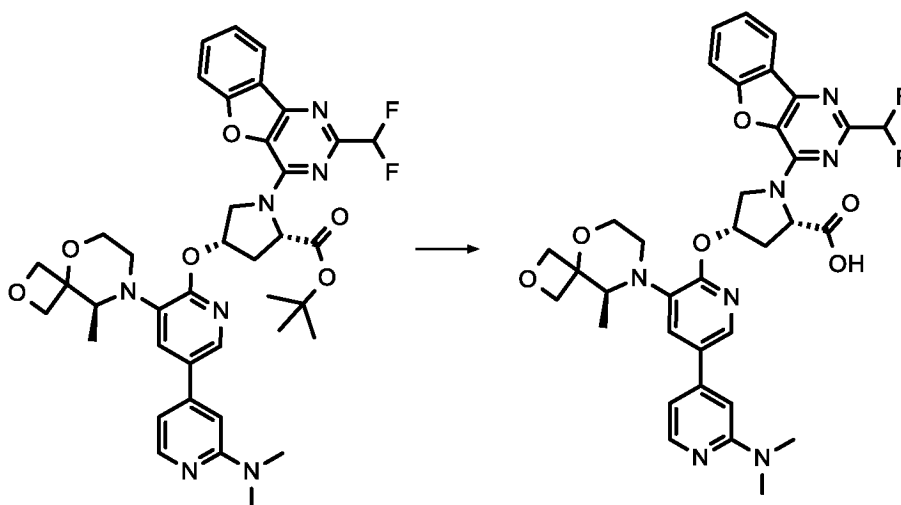
| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.25 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч, КТ, в течение ночи | 711 [M+H] ⁺ | 0.60 (D) |
| 3.26 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч, КТ, в течение ночи | 697 [M+H] ⁺ | 1.07 (J) |
| 3.27 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч, КТ, в течение ночи | 681 [M+H] ⁺ | 1.04 (J) |
| 3.28 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч, КТ, в течение ночи | 688 [M+H] ⁺ | 1.00 (J) |

| | | | | | |
|------|---|---|---|---------------------------|-------------|
| 3.29 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 1.5 ч | 763 [M+H] ⁺ | 0.59 (K) |
| 3.30 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 2 ч | 720 [M+H] ⁺ | 0.53 (A) |
| 3.31 | Прим. 1.10 +  |  | растворитель: диоксан, 100°C, 2 ч | 702 [M+H] ⁺ | 0.55 (D) |

| | | | | | |
|------|--|---|----------------------------------|------------------------|----------|
| 3.32 | Промеж. соед. 3.1.I  |  | растворитель: диоксан, 90°C, 1 ч | 693 [M+H] ⁺ | 1.05 (E) |
|------|--|---|----------------------------------|------------------------|----------|

ПРИМЕР 4.01 (общий путь синтеза)

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-({N,N-диметил-5-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-[3,4'-бипиридин]-2'-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота**



Промеж. соед. 3.4.I

Прим. 4.01

10

К *tert*-бутил (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-({N,N-диметил-5-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-[3,4'-бипиридин]-2'-ил}окси)пирролидин-2-карбоксилату (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.4.I, 13 мг, 0.020 ммоль) в 2.00 мл ДХМ добавляли в течение 1 дня трифторуксусную кислоту (650 мкл, 8.49 ммоль). Реакционную смесь

15

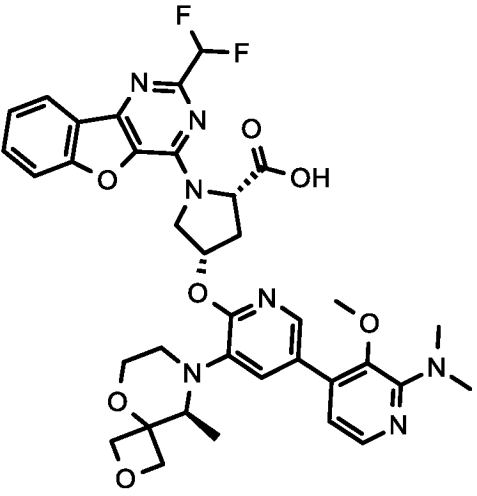
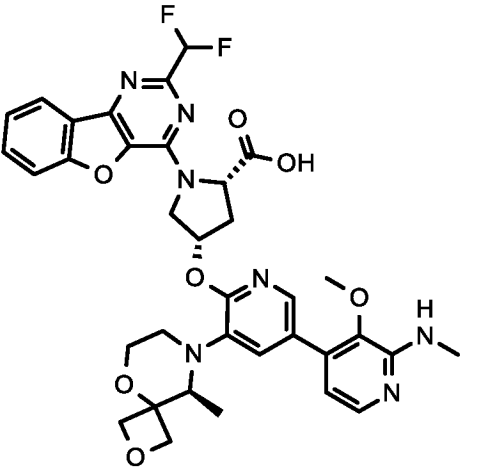
перемешивали в течение ночи при КТ и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью ВЭЖХ (Xbridge, ACN/H₂O/ТФУ).

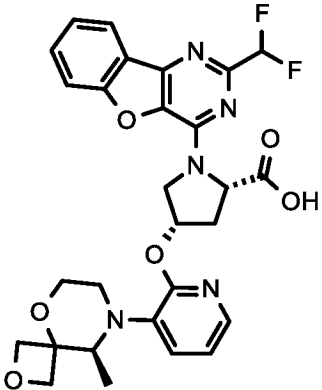
ESI-МС: 688 [M+H]⁺

R_t (ВЭЖХ): 0.51 мин (метод А)

5

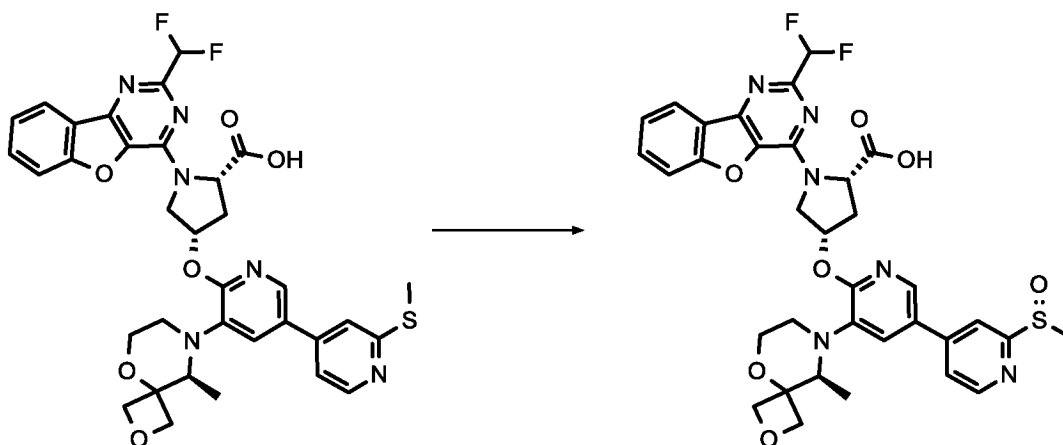
Следующие ПРИМЕРЫ получали в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 4.1), описанной выше:

| Прим. | Исходное вещество | Структура | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|-------|------------------------|---|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 4.02 | Промеж. соед. 3.4. II |  | растворитель: ДХМ, КТ, в течение ночи | 718 [M+H] ⁺ | 0.53 (А) |
| 4.03 | Промеж. соед. 3.4. III |  | растворитель: ДХМ, КТ, в течение ночи | 704 [M+H] ⁺ | 0.51 (А) |

| | | | | | |
|------|------------------------|---|---|---------------------------|-------------|
| 4.04 | Промеж. соед.3.4.IV |  | растворитель: ДХМ, КТ, в течение ночи | 568 [M+H] ⁺ | 0.63 (A) |
|------|------------------------|---|---|---------------------------|-------------|

ПРИМЕР 5.01

(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-({2'-метансульфинил-5-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-[3,4'-бипиридин]-6-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота



Прим. 3.16

Прим. 5.01

10

15

К охлажденному раствору (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-({5-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-2'-(метилсульфанил)-[3,4'-бипиридин]-6-ил}окси)-пирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРИМЕР 3.16, 25.0 мг, 0.04 ммоль) в 1.00 мл ДХМ добавляли при -15°C *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (7.30 мг, 0.03 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при -15°C в течение 10 мин и затем очищали с помощью ВЭЖХ (Xbridge, ACN/ H_2O /ТФУ).

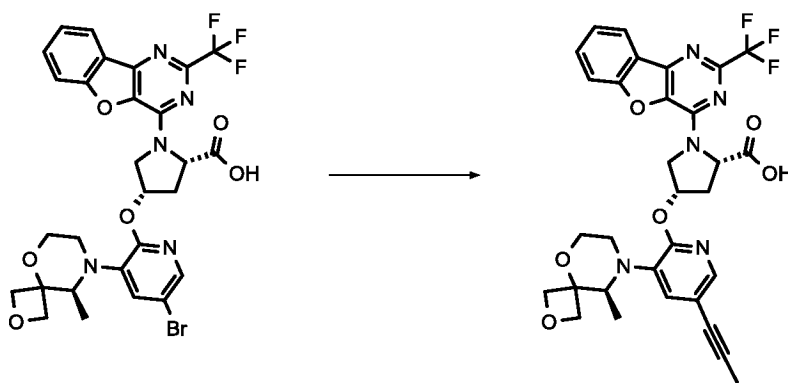
ESI-МС: 707 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 R_t (ВЭЖХ): 0.85 мин (метод Н)

5

ПРИМЕР 6.01

(2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-Метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил}-окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота

10



Прим. 1.10

Прим. 6.01

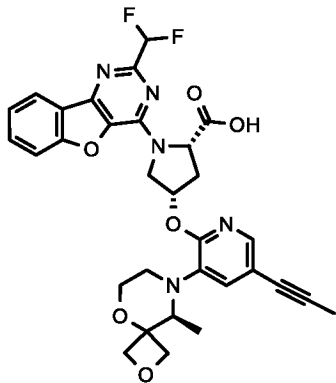
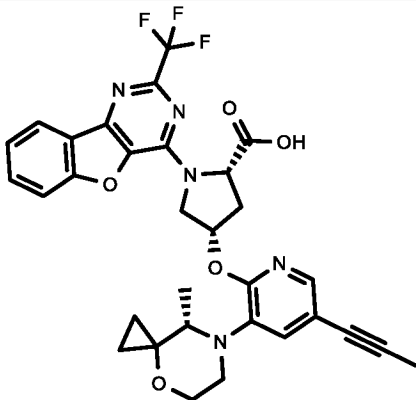
К дегазированному раствору (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРИМЕР 1.10, 150 мг, 0.230 ммоль) в 5.00 мл ТГФ добавляли йодид меди(I) (4.3 мг, 0.023 ммоль), а затем $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 мг, 0.050 ммоль)). После перемешивания в течение нескольких минут, добавляли 1М раствор метилацетилена в ТГФ (1.35 мл, 1.35 ммоль) и смесь нагревали до 75°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ACN, подкисляли уксусной кислотой, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ (Xbridge, ACN/ H_2O /ТФУ).

20

25

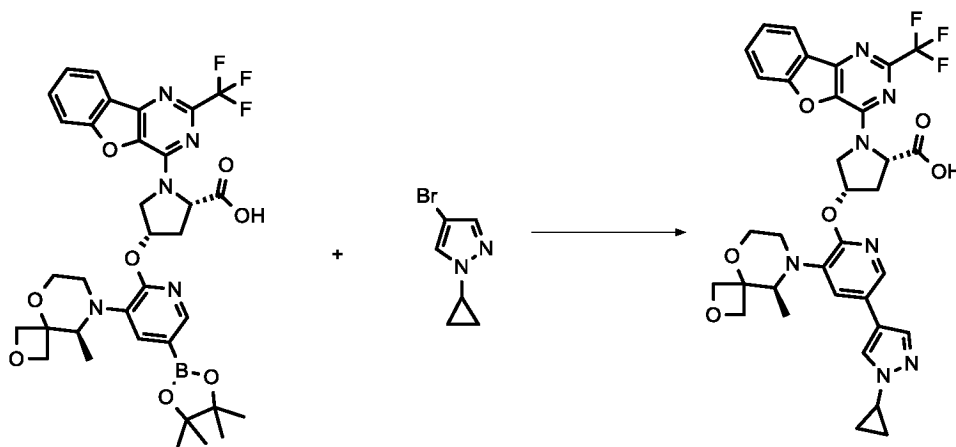
ESI-МС: 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 R_t (ВЭЖХ): 1.08 мин (метод Е)

Следующие ПРИМЕРЫ получали в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 6.01), описанной выше:

| Прим. | Исходное вещество | Структура | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|-------|-------------------|--|--------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 6.02 | Прим. 1.10 |  | подобно Прим. 6.01 | 606 [M+H] ⁺ | 1.01 (E) |
| 6.03 | Прим. 1.33 |  | подобно Прим. 6.01 | 608 [M+H] ⁺ | 1.13 (P) |

ПРИМЕР 7.01

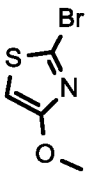
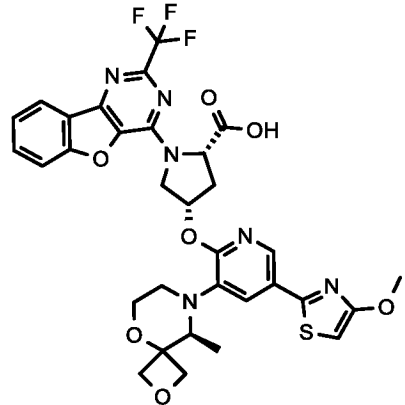
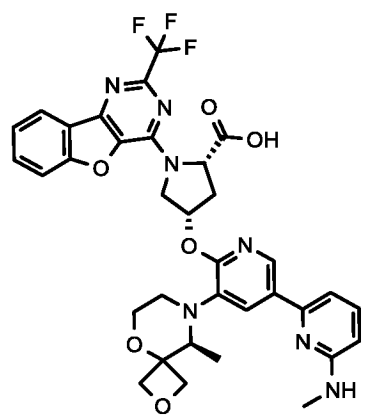
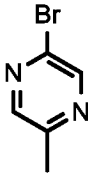
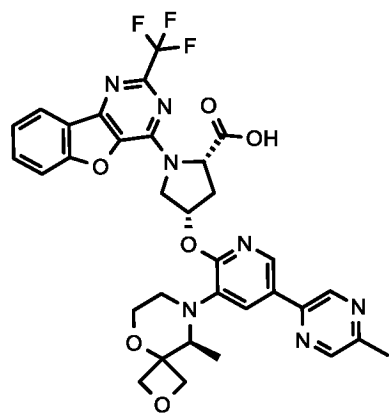
(2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-Метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота

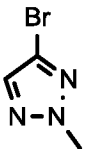
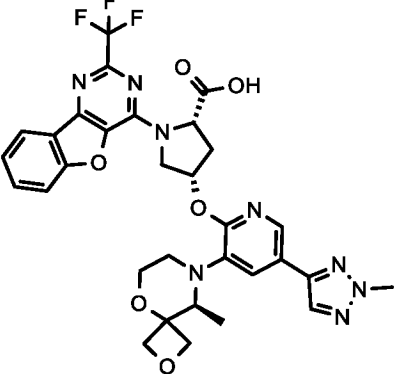
**Промеж. соед. 16.1****Прим. 7.01**

К дегазированной смеси (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил}окси)-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-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 16.1, 220 мг, 0.309 ммоль), раствора карбоната калия (2.0 моль/л, 0.463 мл, 0.928 ммоль) и 4-бром-1-циклопропил-1H-пиразола (119 мг, 618 ммоль) в 5.00 мл диоксана добавляли Xphos 3rd gen (15 мг, 0.018 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 2 ч, затем охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и воду. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида аммония и сушили над сульфатом натрия, фильтровали, упаривали и очищали с помощью ВЭЖХ (Sunfire, ACN/H₂O/ТФУ).

ESI-МС: 692 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 1.01 мин (E)

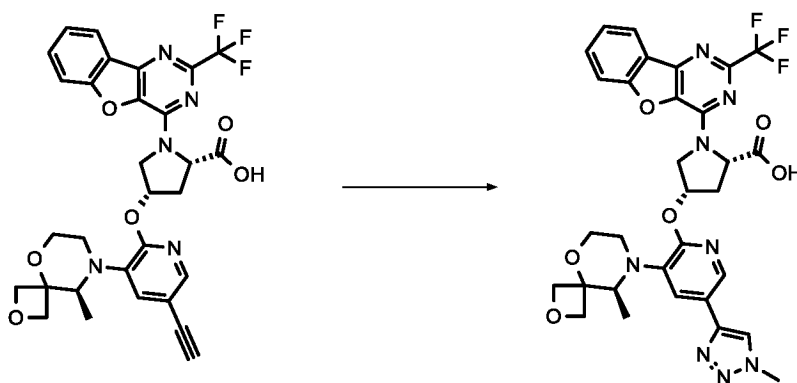
Следующие ПРИМЕРЫ получали в соответствии с общей методикой (ПРИМЕР 7.01), описанной выше:

| Прим. | Исходное вещество | Структура | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|-------|--|---|--|------------------------|-------------------------------------|
| 7.02 | Прим. 1.10 +  |  | Диоксан, K ₂ CO ₃ , 95°C, 30 мин | 699 [M+H] ⁺ | 0.74 (A) |
| 7.03 | Прим. 1.10 + |  | Диоксан, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, 2 ч | 692 [M+H] ⁺ | 0.73 (P) |
| 7.04 | Прим. 1.10 +  |  | Диоксан, Cs ₂ CO ₃ , 100°C, 2 ч | 678 [M+H] ⁺ | 1.02 (P) |

| | | | | | |
|------|--|---|---------------------------------------|------------------|-------------|
| 7.05 | Прим. 1.10 +  |  | Диоксан, K_2CO_3 , 100°C, 2 ч | 667 $[M+H]^+$ | 0.72 (A) |
|------|--|---|---------------------------------------|------------------|-------------|

ПРИМЕР 8.01

5 (2S,4S)-4-{[5-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил]окси}-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-ил]пирролидин-2-карбоновая кислота



Прим. 1.12

Прим. 8.01

10 Смесь ПРИМЕРА 1.12 (75 мг, 0.12 ммоль), триметилсилилметилазида (16 мг, 0.012 ммоль), сульфата меди(II) (20 мг, 0.12 ммоль) и натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (49 мг, 0.24 ммоль) в смеси 1.00 мл ДМСО и 0.10 мл воды перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем добавляли 1М ТВАФ раствор (240 мкл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной

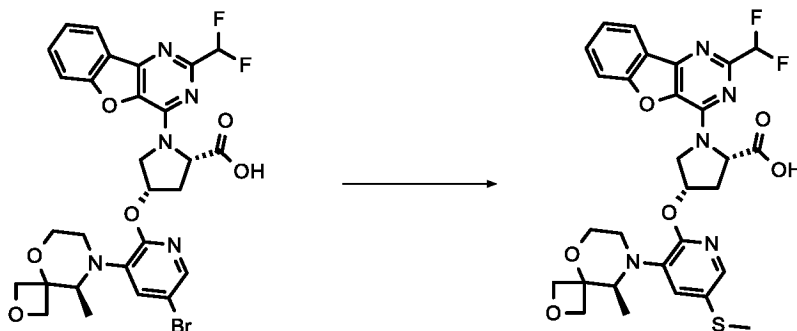
15 температуре. Реакционную смесь разбавляли смесью АСН/Н₂О, подкисляли с помощью ТФУ, фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ.

ESI-МС: 667 $[M+H]^+$

R_t (ВЭЖХ): 0.87 мин (метод Р)

ПРИМЕР 9.01

(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-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(метилсульфанил)пиридин-2-ил}окси)пирролидин-2-карбоновая кислота



Промеж. соед. 3.1.I (a)

Прим. 9.01

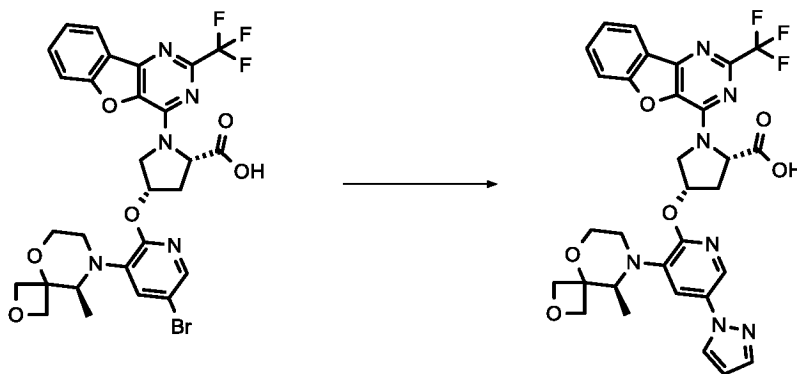
Дегазированную смесь (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-дiazатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 3.1.I (a), 160 мг, 0.25 ммоль), ХАНТРОНОС (20 мг, 0.035 ммоль), метантиолата натрия (0.25 мл, 0.59 ммоль), DIPEA (0.100 мл, 0.58 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (16 мг, 0.017 ммоль) в 8.00 мл диоксана нагревали при 110 °С в течение ночи. После охлаждения до КТ к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой разделяли, сушили, концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ (Sunfire C-18, H₂O/ACN/ТФУ).

ESI-МС: 614 [M+H]⁺

Rt (ВЭЖХ): 1.01 мин (метод С)

ПРИМЕР 10.01

(2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
 5 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека--1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-
 ил]пирролидин-2-карбоновая кислота

**Прим. 1.10****Прим. 10.01**

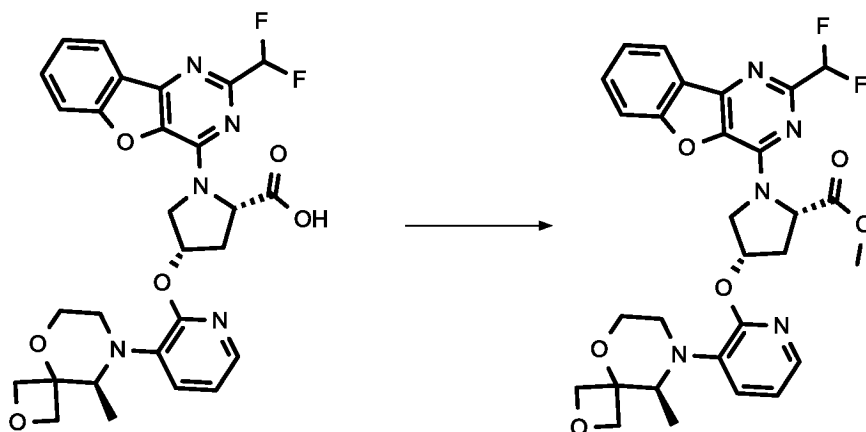
К дегазированной смеси (2S,4S)-4-({5-бром-3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-
 10 азаспиро[3.5]нонан-8-ил}пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(трифторметил)-8-окса-3,5-
 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]-тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-
 карбоновой кислоты (Прим. 1.10, 30 мг, 0.045 ммоль), LiHMDS (1M в ТГФ, 0.120
 мл, 0.120 ммоль) и пиразола (5.00 мг, 0.073 ммоль) в 1.50 мл диоксана в
 атмосфере аргона добавляли tBuBrettPhos (5.00 мг, 0.006 ммоль), и смесь
 15 нагревали при 80 °С в течение 5 ч. После охлаждения до КТ, смесь разбавляли
 метанолом, концентрировали в вакууме и очищали с помощью ВЭЖХ.

ESI-МС: 652 [M+H]⁺

Rt (ВЭЖХ): 1.01 мин (метод Р)

Получение пролекарств:**ПРОЛЕКАРСТВО P01**

Метил (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]пиридин-2-ил}окси)-1-[4-(дифторметил)-8-окса-3,5-
 5 диазатрицикло[7.4.0.0^{2,7}]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-6-ил]пирролидин-2-карбоксилат



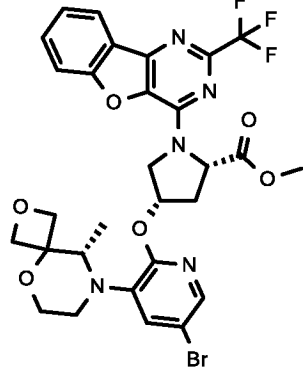
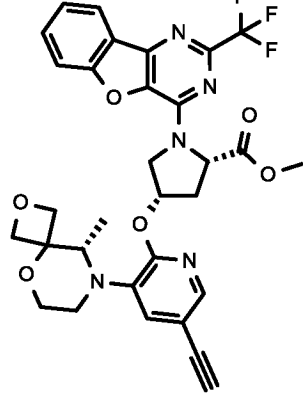
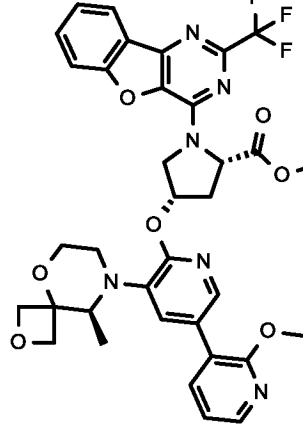
Прим. 4.04

P01

10 К (2S,4S)-4-({3-[(9S)-9-метил-2,5-диокса-8-азаспиро[3.5]нонан-8-ил]-
 пиридин-2-ил}-окси)1-[4-(дифтор-метил)-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 кислоте (ПРИМЕР 4.04, 15 мг, 0.020 ммоль) в 1.0 мл ТГФ добавляли
 О-метил-*N,N'*-диизопропилмочевину (41 мкл, 0.25 ммоль). Реакционную смесь
 15 перемешивали при КТ в течение 60 ч, затем разбавляли смесью АСН/вода и
 очищали с помощью ВЭЖХ (АСН/Н₂О/ТФУ).

ESI-МС: 582 [M+H]⁺R_t (ВЭЖХ): 0.69 мин (метод А)

Следующие соединения получали в соответствии с общей методикой (ПРОЛЕКАРСТВО P01), описанной выше:

| Про-лекар-ство № | Исход-ное веще-ство | Структура / название | Условия реакции | ESI-МС | R _t (ВЭЖХ) [мин] (метод) |
|------------------|---------------------|---|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| P02 | Прим. 1.10 |  | растворитель : ТГФ, КТ, 3 дня | 678 [M+H] ⁺ | 1.16 (D) |
| P03 | Прим. 1.12 |  | растворитель : ТГФ, КТ, 3 дня | 624 [M+H] ⁺ | 1.16 (H) |
| P04 | Прим. 3.14 |  | растворитель : ТГФ, КТ, 44 ч | 707 [M+H] ⁺ | 1.23 (J) |

Список сокращений

| | |
|-------|-------------|
| ACN | ацетонитрил |
| водн. | водный |

| | |
|--------------------------------|--|
| °C | градус Цельсия |
| CH | циклогексан |
| DBU | диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен |
| ДХМ | дихлорметан |
| DIPEA | диизопропилэтиламин |
| DMA | диметилацетамид |
| ДМФА | N,N-диметилформаид |
| ds | диастереоизомер |
| ESI-МС | масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением |
| EtOAc | этилацетат |
| экв. | эквивалент |
| FA | муравьиной кислоты |
| ФХ | флэш-хроматография, SiO ₂ используется, если не указаны дополнительные подробности |
| ч | hour(s) |
| HCl | хлороводород |
| HATU | гексафторфосфат [диметиламино-(1,2,3- триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-метиле]- диметиламмония |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| K ₂ CO ₃ | карбонат калия |
| KOH | гидроксид калия |
| л | литр |
| LiAlH ₄ | алюмогидрид лития |
| LiHMDS | гексаметилдисилаид лития |
| MeOH | метанол |
| мин | минута |
| мл | миллилитр |
| М | молярный |
| МС | масс-спектр |
| н.о. | не обнаружено |

| | |
|------------------------------------|---|
| NH ₄ OH | раствор NH ₃ в воде |
| Pd ₂ (dba) ₃ | Трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) |
| Pd(dppf)Cl ₂ | (1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен)- дихлорпалладий (II) |
| Pd(PPh ₃) ₄ | тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) |
| Pd(OH) ₂ /C | гидроксид палладия на угле 20% |
| КТ | комнатная температура (приблизительно 20°C) |
| раств-ль | растворитель |
| tBuBrettPhos | (проп-2-ен-1-ил)палладия ди-трет-бутил[3,6- диметокси-2',4',6'-трис(пропан-2-ил)-[1,1'- бифенил] -2-ил]фосфан- трифторметансульфонат |
| TBS | <i>трет</i> -бутил-диметилсилил |
| TBAF | тетрабутиламмонийфторид |
| ТЭА | триэтиламин |
| ТФУ | трифторуксусная кислота |
| TFAA | ангидрид трифторуксусной кислоты |
| ТГФ | тетрагидрофуран |
| TIPS | триизопропилсилил |
| TMS | триметилсилил |
| TosOH | моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты |
| ТСХ | тонкослойная хроматография |
| ОФ-ВЭЖХ | обращённо-фазовая ВЭЖХ |
| R _f | коэффициент замедления (ТСХ) |
| R _t | время удержания в минутах |
| Об.% | процент по объему |
| Xphos 3 rd gen | метансульфонат (2-дициклогексилфосфино- 2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'- амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) |
| Цирам | цинковая соль диметилдитиокарбаминовой кислоты |

Аналитические методы ВЭЖХ:**Метод А**

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1% ТФУ) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: XBridge ВЕН C18_2.1 x 30 мм, 1.7 мкм; температура колонки: 60°C

Метод В

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1% ТФУ) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: Stable Bond (Agilent) 1.8 мкм; 3.0 x 30 мм; температура колонки: 60°C

Метод С

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1% ТФУ) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: Sunfire (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм; температура колонки: 60°C

Метод D

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % NH ₄ OH) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: XBridge C18_3.0 x 30 мм_2.5 мкм (Waters); температура колонки: 60 °C

Метод E

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % ТФУ) | Об.% ACN | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------------|----------|----------------|
| 0.00 | 95 | 5 | 1.5 |

| | | | |
|------|---|-----|-----|
| 1.30 | 0 | 100 | 1.5 |
| 1.50 | 0 | 100 | 1.5 |

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм;
температура колонки: 60 °С

Метод F

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1% NH ₃) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: XBridge BEH (Waters) C18_2.1 x 30 мм, 2.5 мкм;
температура колонки: 60°С

Метод G

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1% ТФУ) | Об.% ACN | Поток [мл/мин] |
|-------------|------------------------------|----------|-------------------|
| 0.00 | 50 | 50 | 1.6 |
| 0.02 | 50 | 50 | 1.6 |
| 1.00 | 0 | 100 | 1.6 |
| 1.10 | 0 | 100 | 1.6 |

Аналитическая колонка: XBridge BEH (Waters) C18_2.1 x 30 мм, 1.7 мкм;
температура колонки: 60°С

Метод H

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % ТФУ) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

Метод I

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1% NH ₃) | Об.% ACN | 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 |

Аналитическая колонка: XBridge (Waters) C18_3.0 x 30 мм, 2.5 мкм;
температура колонки: 60°С

Метод J

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % ТФУ) | Об.% АСН | 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 |

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

Метод K

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % NH ₃) | Об.% АСН | 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 |

Аналитическая колонка: Xbridge C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

5

Метод L

| время (мин) | Об.% диоксида углерода | Об.% метанола | 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 |

Аналитическая колонка: Acquity UPC2 Torus 2-PIC (Waters) 1.7 мкм; 3.0 x 100 мм; температура колонки: 30 °С

Метод M

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % FA) | Об.% АСН | 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 |

Аналитическая колонка: Sunfire C18 (Waters) 2.5 мкм; 3.0 x 30 мм; температура колонки: 60 °С

10

Метод N

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % ТФУ) | Об.% АСН | Поток [мл/мин] |
|-------------|-------------------------------|----------|----------------|
| 0.00 | 99 | 1 | 1.5 |
| 0.20 | 99 | 1 | 1.5 |
| 1.00 | 0 | 100 | 1.5 |

| | | | |
|------|---|-----|-----|
| 1.10 | 0 | 100 | 1.5 |
|------|---|-----|-----|

Аналитическая колонка: XSelect HSS PFP (Waters) 1.8 мкм; 2.1 x 30 мм;
температура колонки: 60 °С

Метод О

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % муравьиной кислоты) | Об.% АСН | Поток [мл/мин] |
|-------------|---|----------|----------------|
| 0.00 | 80 | 20 | 0.5 |
| 0.10 | 80 | 20 | 0.5 |
| 1.10 | 0 | 100 | 0.5 |
| 2.50 | 80 | 20 | 0.5 |
| 3.00 | 80 | 20 | 0.5 |

Аналитическая колонка: Acquity UPLC BEH C18 (Waters) 1.7 мкм; 2.1 x 100 мм;
температура колонки: 40 °

5

Метод Р

| время (мин) | Об.% воды (вкл. 0.1 % ТФУ) | Об.% АСН | 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; ТК: 60 °С

5. ПРИМЕРЫ

10 5.1 Примеры соединений

Следующие Примеры соединений формулы (I) или формулы (I'), представленные в Таблице 1, были синтезированы и протестированы в отношении их фармакологических свойств относительно их способности ингибировать активность cGAS.

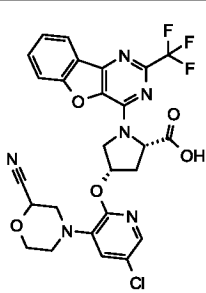
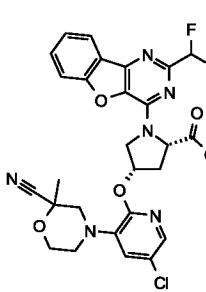
15 В частности, «биохимические (in vitro) значения IC50» в отношении ингибирования cGAS (hcGAS IC50), «значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных вирусом клетках THP1» (THP IC50_(вир.)), «значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных cGAMP клетках THP1» (THP IC50_(cGAMP)) и «значение IC50 в отношении
20 ингибирования индукции IFN в стимулированной дцДНК цельной крови человека» (hWB IC50) были определены экспериментально в соответствии с методами анализа, как описано в разделе 6 ниже. Результаты суммированы в Таблице 1.

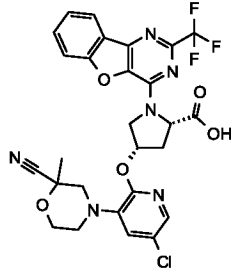
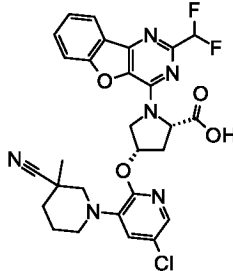
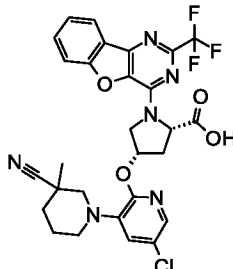
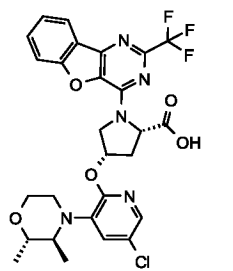
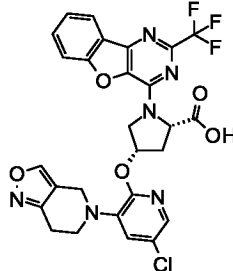
Примеры соединений формулы (I) или формулы (I'), представленные в Таблице 1, проявляют одновременно следующие три свойства:

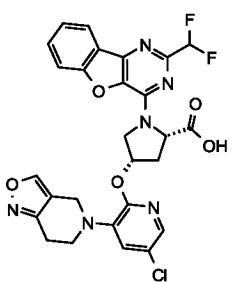
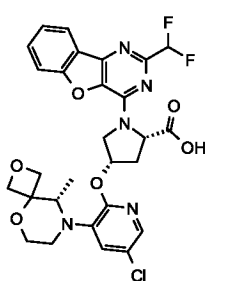
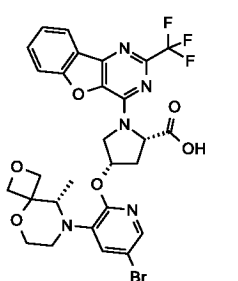
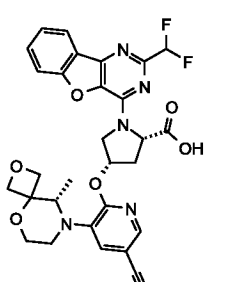
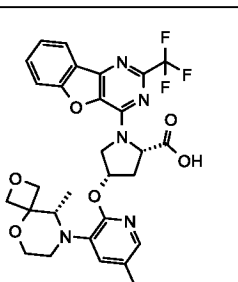
- удовлетворительное «биохимическое (in vitro) значение IC₅₀ в отношении ингибирования cGAS» (со значением hcGAS IC₅₀ ≤ 100 нМ, предпочтительно ≤ 50 нМ, в частности ≤ 10 нМ),
 - удовлетворительное «клеточное значение IC₅₀ в отношении ингибирования cGAS» (со значением THP1 IC₅₀(вир.) ≤ 1 мкМ, предпочтительно ≤ 500 нМ, более предпочтительно ≤ 100 нМ, в частности ≤ 50 нМ)
- и
- удовлетворительная селективность в отношении ингибирования cGAS (при соотношении THP1 IC₅₀(cGAMP)/ THP1 IC₅₀(вир.) ≥ 10, более предпочтительно ≥ 50, более предпочтительно ≥ 500, в частности ≥ 1000).

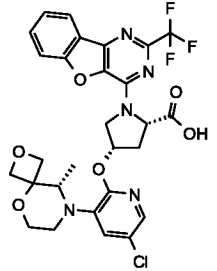
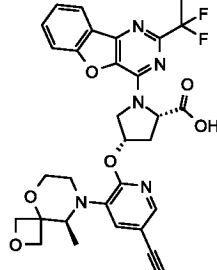
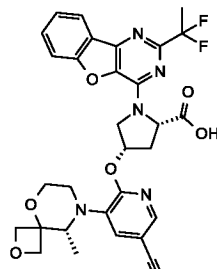
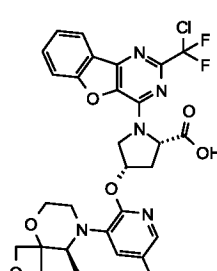
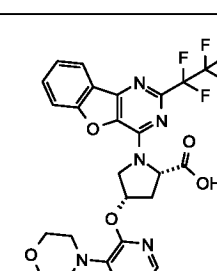
Дополнительно, Примеры соединений формулы (I) или формулы (I') также демонстрируют приемлемые значения IC₅₀ в отношении ингибирования индукции IFN в цельной крови человека, стимулированной дцДНК (hWB IC₅₀).

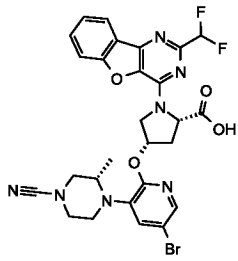
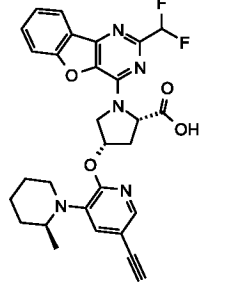
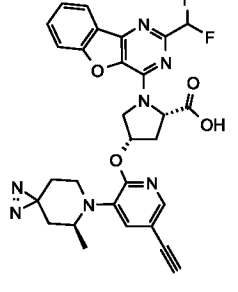
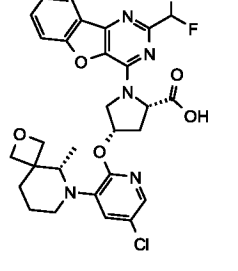
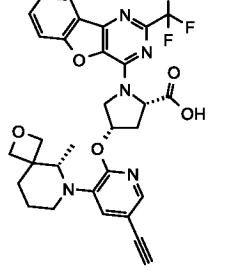
Таблица 1: Фармакологические свойства примеров соединений изобретения

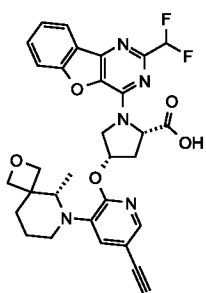
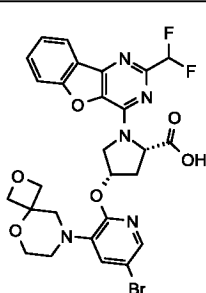
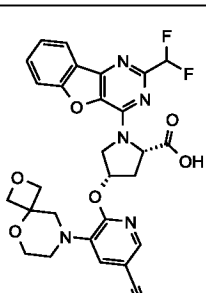
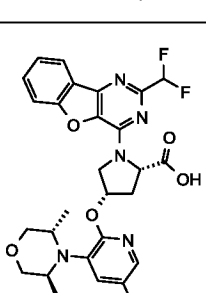
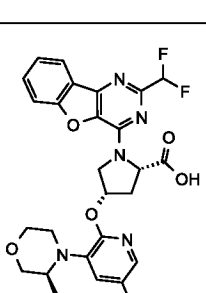
| Прим. № | Структура | hcGAS IC ₅₀ [нМ] | THP1 IC ₅₀ (вир.) [нМ] | THP1 IC ₅₀ (cGAMP) [нМ] | Ratio THP1 IC ₅₀ (cGAMP)/THP1 IC ₅₀ (вир.) | hWB IC ₅₀ [нМ] |
|---------|---|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------|
| 1.01 |  | 8 | 829 | 24551 | 30 | |
| 1.02 |  | 4 | 697 | 21869 | 31 | 3439 |

| | | | | | | |
|------|---|----|-----|-------|----|------|
| 1.03 |  | 7 | 399 | 15136 | 38 | 8453 |
| 1.04 |  | 6 | 327 | 10029 | 31 | 3703 |
| 1.05 |  | 14 | 775 | 12540 | 16 | 9506 |
| 1.06 |  | 65 | 951 | 14283 | 15 | |
| 1.07 |  | 5 | 781 | 18722 | 24 | |

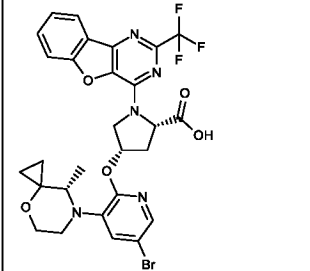
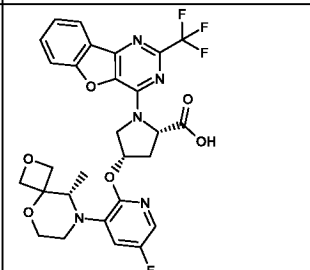
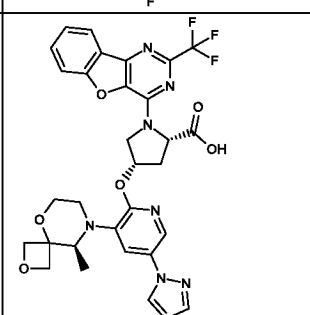
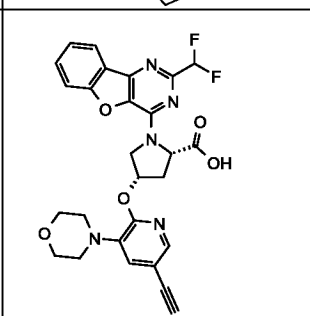
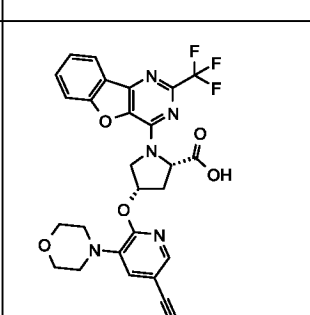
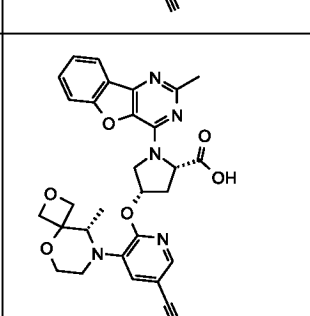
| | | | | | | |
|------|---|---|-----|-------|------|----|
| 1.08 |  | 4 | 831 | 18745 | 23 | |
| 1.09 |  | 2 | 19 | 22143 | 1169 | 19 |
| 1.10 |  | 5 | 91 | 16130 | 178 | 33 |
| 1.11 |  | 2 | 6 | 18501 | 3095 | 5 |
| 1.12 |  | 3 | 7 | 11892 | 1769 | 15 |

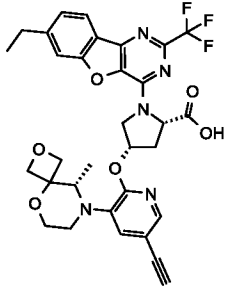
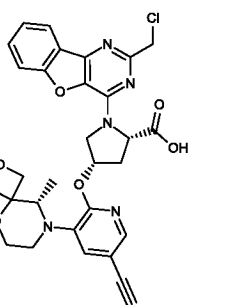
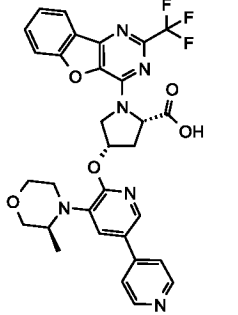
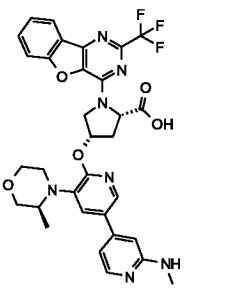
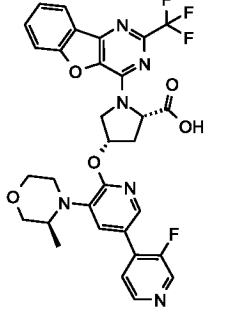
| | | | | | | |
|------|---|----|-----|---------|-------|-----|
| 1.13 |  | 4 | 40 | 16406 | 413 | 102 |
| 1.14 |  | 3 | 6 | > 16591 | >2708 | 7 |
| 1.15 |  | 75 | 332 | 26182 | 79 | 702 |
| 1.16 |  | 3 | 7 | 15012 | 2209 | 23 |
| 1.17 |  | 17 | 154 | > 16612 | >108 | 305 |

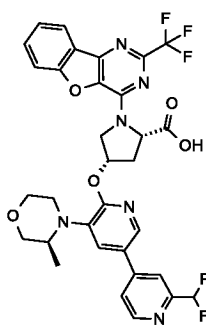
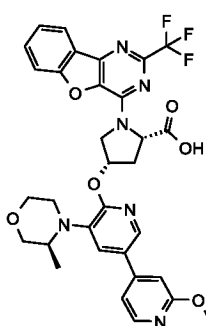
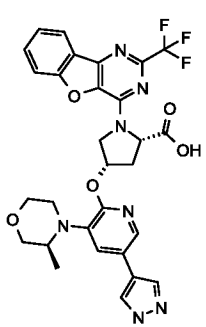
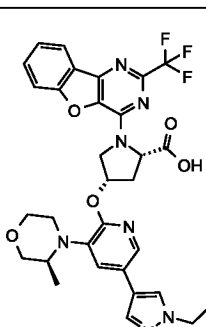
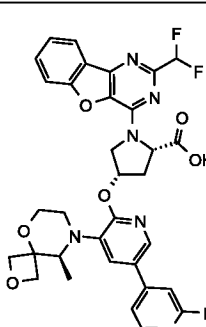
| | | | | | | |
|------|---|---|-----|---------|-----|-----|
| 1.18 |  | 4 | 239 | 6513 | 27 | 226 |
| 1.19 |  | 4 | 699 | > 16605 | >24 | 667 |
| 1.20 |  | 2 | 796 | > 16608 | >21 | 670 |
| 1.21 |  | 4 | 85 | 14830 | 175 | 46 |
| 1.22 |  | 5 | 21 | 7637 | 355 | 29 |

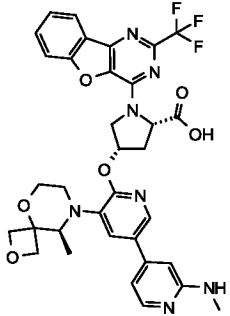
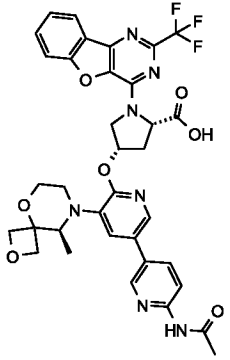
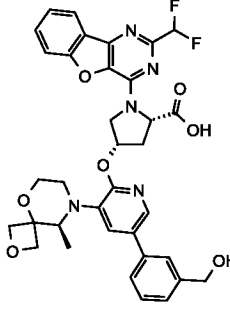
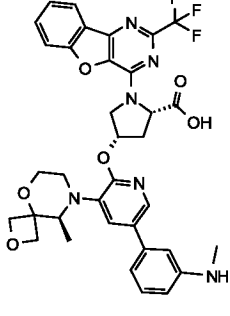
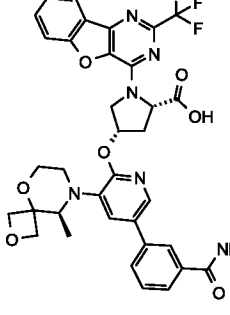
| | | | | | | |
|------|---|----|-----|---------|------|-----|
| 1.23 |  | 4 | 10 | 10913 | 1134 | 12 |
| 1.24 |  | 9 | 848 | > 16597 | >20 | 850 |
| 1.25 |  | 4 | 517 | > 16617 | >32 | 551 |
| 1.26 |  | 10 | 583 | 9934 | 17 | 475 |
| 1.27 |  | 4 | 516 | > 16604 | >32 | 221 |

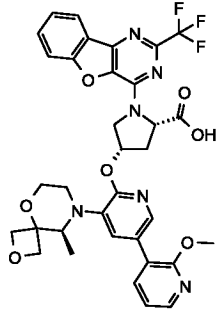
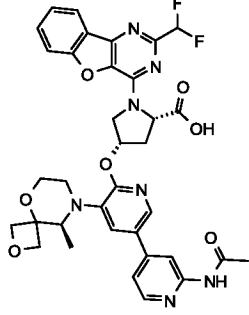
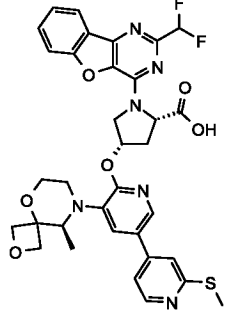
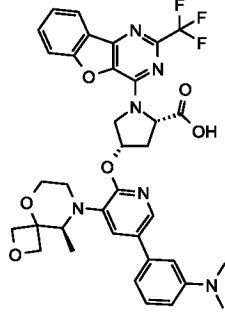
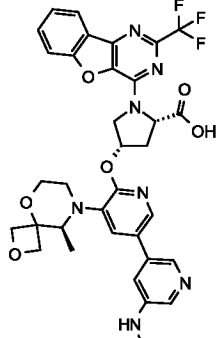
| | | | | | | |
|------|--|---|-----|---------|-----|-----|
| 1.28 | | 3 | 500 | > 16620 | >33 | 629 |
| 1.29 | | 4 | 296 | > 16623 | >56 | 61 |
| 1.30 | | 3 | 159 | 22053 | 139 | 80 |
| 1.31 | | 3 | 232 | > 16601 | >72 | 102 |
| 1.32 | | 4 | 487 | | | |

| | | | | | | |
|------|---|---|-----|----------|-------|------|
| 1.33 |  | 3 | 15 | > 10 000 | 677 | 252 |
| 1.34 |  | 3 | 19 | > 10 000 | 514 | 51 |
| 1.35 |  | 5 | 10 | > 10 000 | >1000 | 47 |
| 2.01 |  | 8 | 858 | > 16595 | >19 | 506 |
| 2.02 |  | 7 | 752 | > 16602 | >22 | 1034 |
| 2.03 |  | 3 | <5 | 16402 | 3043 | 9 |

| | | | | | | |
|------|---|----|-----|---------|-----|------|
| 2.09 |  | 6 | 31 | 5177 | 166 | 37 |
| 2.10 |  | 3 | 5 | 2746 | 533 | 24 |
| 3.01 |  | 9 | 982 | > 16604 | >17 | 1607 |
| 3.02 |  | 13 | 306 | 4916 | 16 | 1538 |
| 3.03 |  | 7 | 899 | 12838 | 14 | 2125 |

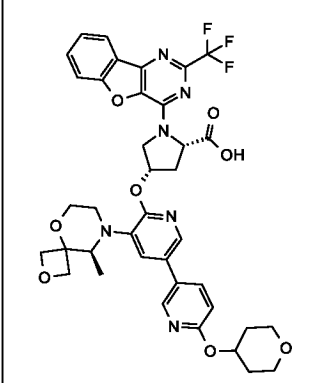
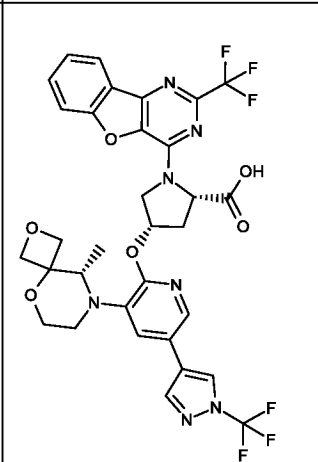
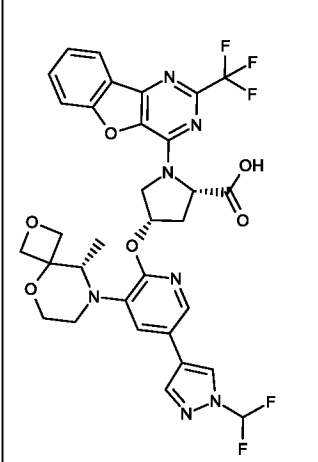
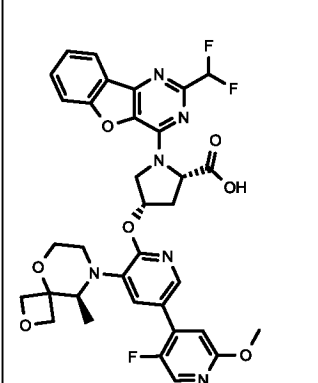
| | | | | | | |
|------|---|----|-----|-------|------|------|
| 3.04 |  | 12 | 757 | 7779 | 10 | 2420 |
| 3.05 |  | 14 | 523 | 6710 | 13 | 1831 |
| 3.06 |  | 9 | 525 | 21357 | 41 | 1988 |
| 3.07 |  | 17 | 748 | 12339 | 16 | 1616 |
| 3.08 |  | 5 | 4 | 4789 | 1179 | 3 |

| | | | | | | |
|------|---|---|----|-------|------|----|
| 3.09 |  | 9 | 8 | 4816 | 585 | 8 |
| 3.10 |  | 8 | 5 | 7909 | 1713 | 10 |
| 3.11 |  | 4 | 5 | 5289 | 1149 | 11 |
| 3.12 |  | 9 | 6 | 11138 | 1930 | 19 |
| 3.13 |  | 9 | 25 | 8352 | 335 | 65 |

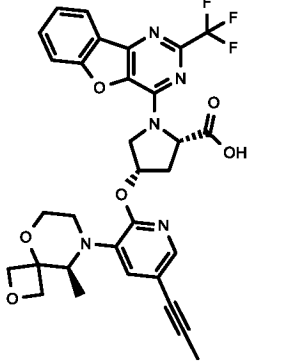
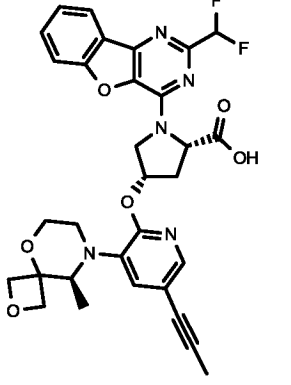
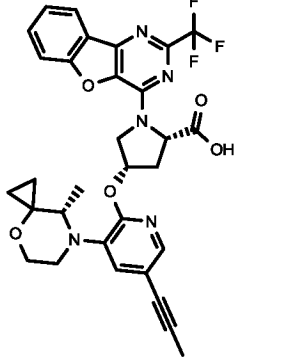
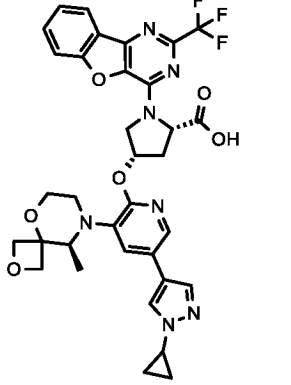
| | | | | | | |
|------|---|----|----|-------|------|----|
| 3.14 |  | 11 | 10 | 7832 | 822 | 26 |
| 3.15 |  | 10 | 57 | 19921 | 348 | 22 |
| 3.16 |  | 15 | 19 | 11849 | 629 | 38 |
| 3.17 |  | 20 | 11 | 16809 | 1542 | 43 |
| 3.18 |  | 3 | 7 | 4758 | 645 | 44 |

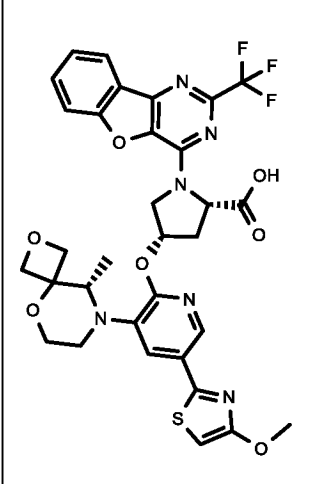
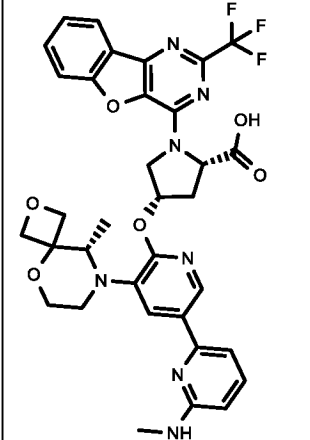
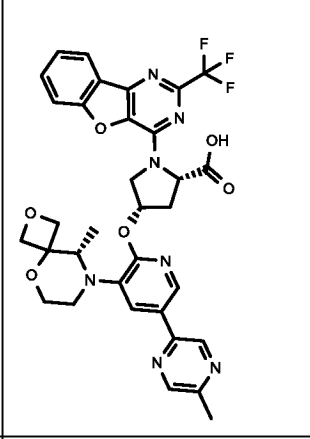
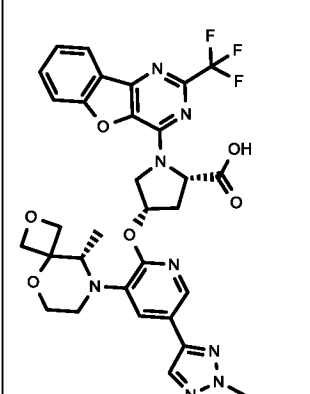
| | | | | | | |
|------|--|----|-----|---------|------|----|
| 3.19 | | 8 | 267 | > 16593 | >62 | 47 |
| 3.20 | | 3 | 30 | 11521 | 383 | 50 |
| 3.21 | | 4 | 24 | 11689 | 483 | 55 |
| 3.22 | | 16 | 177 | 8912 | 50 | 70 |
| 3.23 | | 8 | 10 | 10027 | 1029 | 70 |

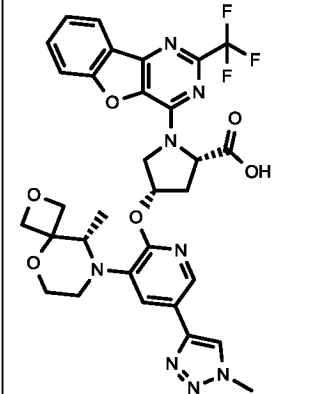
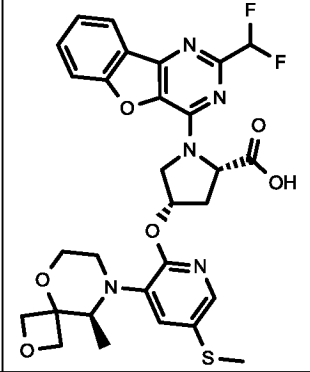
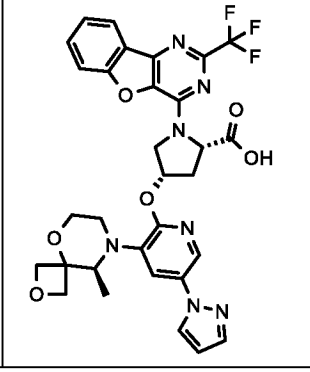
| | | | | | | |
|------|--|----|-----|-------|-----|------|
| 3.24 | | 6 | 57 | 19222 | 336 | 322 |
| 3.25 | | 9 | 19 | 9712 | 502 | 96 |
| 3.26 | | 11 | 48 | 9238 | 193 | 1369 |
| 3.27 | | 21 | 326 | 12478 | 38 | 1858 |
| 3.28 | | 14 | 712 | 16375 | 23 | |

| | | | | | | |
|------|---|----|-----|--------|------|------|
| 3.29 |  | 66 | 591 | 6544 | 11 | 1574 |
| 3.30 |  | 26 | 15 | 12 626 | 829 | 84 |
| 3.31 |  | 11 | 3 | 10 899 | 4120 | 28 |
| 3.32 |  | 9 | 2 | 12885 | 5194 | 17 |

| | | | | | | |
|------|--|----|-----|---------|-------|-----|
| 4.01 | | 10 | <5 | 6676 | >1239 | 5 |
| 4.02 | | 12 | 17 | 12562 | 735 | 42 |
| 4.03 | | 8 | 199 | 7872 | 40 | 78 |
| 4.04 | | 2 | 386 | > 16611 | >43 | 77 |
| 5.01 | | 5 | 579 | 22083 | 38 | 239 |

| | | | | | | |
|------|---|----|----|----------|--------|----|
| 6.01 |  | 10 | <5 | 20480 | 3801 | 25 |
| 6.02 |  | 6 | <5 | > 16 000 | > 3000 | 8 |
| 6.03 |  | 7 | 5 | 10947 | 2273 | 95 |
| 7.01 |  | 14 | 5 | 9257 | 1700 | 50 |

| | | | | | | |
|------|---|----|----|--------|------|----|
| 7.02 |  | 14 | 1 | 8320 | 7533 | 13 |
| 7.03 |  | 21 | 2 | >10009 | 4151 | 27 |
| 7.04 |  | 12 | 2 | >10011 | 4084 | 22 |
| 7.05 |  | 9 | 10 | 13172 | 1292 | 35 |

| | | | | | | |
|-------|--|---|----|--------|-------|----|
| 8.01 |  | 5 | 11 | 14921 | 1366 | 21 |
| 9.01 |  | 6 | 16 | 19805 | 1254 | 38 |
| 10.01 |  | 5 | 10 | >10000 | >1000 | 47 |

5.2 Сравнение Примеров соединений с соединениями предшествующего уровня техники

5 5.2.1 Соединения из WO 2020/142729

В WO 2020/142729 были раскрыты cGAS-ингибиторы с частично похожей структурой. На страницах 44 и 45 документа WO 2020/142729 раскрыты «биохимические (in vitro) значения IC50» в отношении ингибирования cGAS (которые соответствуют «hcGAS IC50»). При этом соединения с

10 «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

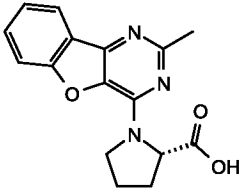
С), соединения с «биохимическими (in vitro)» значением IC50» более 1 мкм и менее 10 мкм были отнесены к «группе D», а соединения с «биохимическим (in vitro) значением IC50» более 10 мкм были отнесены к «группе E» (см. стр. 44 документа WO 2020/142729).

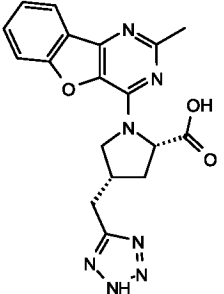
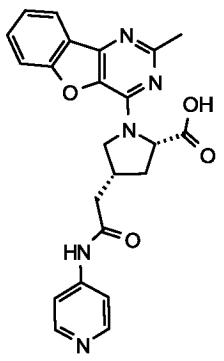
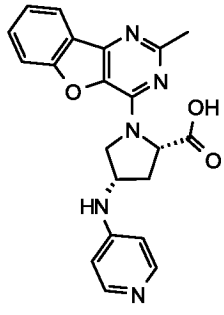
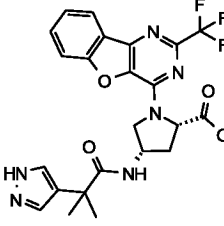
5 На странице 45 документа WO 2020/142729 раскрыто, что только соединение № 25 может быть отнесено к «группе A», имеющей «биохимическое (in vitro) значение IC50» менее 100 нМ. Все другие примеры соединений в WO 2020/142729 демонстрируют «биохимические (in vitro) значения IC50» более 100 нМ.

10 5.2.2 Сравнение Примеров изобретения и примеров из WO 2020/142729

Отдельные соединения предшествующего уровня техники из WO 2020/142729 были синтезированы, а затем протестированы на предмет их фармакологических свойств в отношении их способности ингибировать путь
15 сGAS/STING. В частности, «биохимические (in vitro) значения IC50» в отношении ингибирования сGAS (hcGAS IC50), «клеточные значения IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных вирусом клетках THP1» (THP1 IC50_(вир.)), «клеточное значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в стимулированных сGAMP клетках THP1» (THP1 IC50_(сGAMP)) и
20 «значение IC50 в отношении ингибирования индукции IFN в цельной крови человека» (hWB) были экспериментально определены для структурно наиболее близких примеров из WO 2020/142729 в соответствии с методом анализа, как описано в разделе 6 ниже (см. Таблицу 2).

25 **Таблица 2: Фармакологические свойства выборки примеров соединений из WO 2020/142729**

| Пример № (как описано в WO 2020/142729) | Структура | hcGAS IC50 [нМ] | THP1 IC50 _(вир.) [нМ] | THP1 IC50 _(сGAMP) [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 для Примеров соединений изобретения, представленных в Таблице 1, и соответствующие фармакологические свойства соединений WO 2020/142729 можно сравнить друг с другом, поскольку они

5 были определены экспериментально в соответствии с идентичными методиками анализа, как описано 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» (= hсGAS IC50), которые значительно превышают 100 нМ – за исключением

Примера № 25 из WO 2020/142729 (в WO 2020/142729 обозначено в «Группе А», имеющей «биохимическое (in vitro) значение IC50» (= hcGAS IC50) менее 100 нМ). В противоположность этому, все Примеры соединений изобретения имеют «биохимические (in vitro) значения IC50» (hcGAS IC50) менее 100 нМ. Однако
5 Пример № 25 из WO 2020/142729, который имеет «биохимическое (in vitro) значение IC50» (hcGAS IC50) 55 нМ, совершенно не соответствует критерию «удовлетворительной эффективности клеточного ингибирования», который продемонстрирован TNP1 IC50_(вир.) ниже 1 мкМ, поскольку TNP1 IC50_(вир.) для
10 Примера № 25 из WO 2020/142729 составляет 17 мкМ.

10 5.3 Пролекарства

Известно, что эфиры активных агентов с карбоновой кислотной группой могут представлять собой жизнеспособные пролекарства, которые могут, например, демонстрировать улучшенную пероральную
15 абсорбцию/биодоступность по сравнению с соответствующим активным агентом. Часто используемые пролекарства активных агентов с карбоновой кислотной группой представляют собой, например, метиловые эфиры, этиловые эфиры, изопропиловые эфиры и т. д. (см. Beaumont et al., Current Drug
20 Metabolism, 2003, Vol. 4, Issue 6, 461-485).

Кроме того, Nakamura et al., Bioorganic & Medicinal Chem., Vol. 15, Issue 24,
20 р. 7720-7725 (2007), описывает, что также производные N-ацилсульфонамида и производные N-ацилсульфонилмочевины специфического активного агента со свободной карбоновой кислотной группой обладают потенциалом быть жизнеспособным пролекарством.

Кроме того, были обнаружены экспериментальные указания на то, что
25 также метиловые эфиры примеров соединений формулы (I) или формулы (I') представляют собой жизнеспособные пролекарства ингибиторов cGAS формулы (I) или формулы (I').

Соединения **P01**, **P02**, P03 и P04 представляют собой метиловые эфиры
30 Примеров соединений 4.04, 1.10, 1.12 и 3.14 соответственно и, следовательно, могут представлять собой жизнеспособные пролекарства соответствующих Примеров соединений.

P01, **P02**, P03 и P04 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**, P03 и P04 сравнивали с соответствующими фармакологическими свойствами соответствующих Примеров соединений 4.04, 1.10, 1.12 и 3.14, как представлено в Таблице 3.

5 Это сравнение между Примером соединения и его соответствующим пролекарством показывает, что значения IC50 hcGAS для Примеров соединений всегда составляют около или даже меньше 10 нМ, тогда как значения IC50 hcGAS для соответствующих пролекарств всегда чрезвычайно велики, что означает, как правило, более, чем 9000 нМ. Такая большая разница между Примером соединения, с одной стороны, и его соответствующим пролекарством, 10 с другой стороны, никогда не наблюдается для соответствующих ТНР1 IC50_(вир.)-значений, которые всегда остаются в одном и том же диапазоне между примером соединения и его соответствующим пролекарством (см. Таблицу 3 для Примера № 4.04 и его соответствующего пролекарства P01).

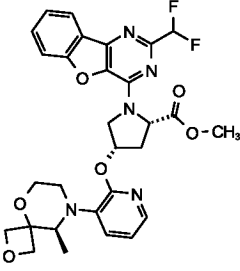
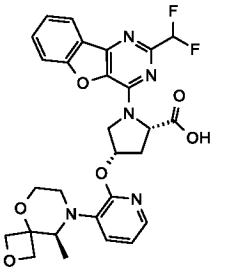
15 Одним из возможных объяснений этого наблюдения является то, что все примеры соединений (которые представляют собой «лекарства») имеют свободную карбоксильную группу, которая, по-видимому, имеет решающее значение для ингибирования активности cGAS, тогда как во всех «пролекарствах» карбоксильная группа маскируется группой карбоксиметилового эфира. Следовательно, пролекарства теряют свою 20 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 большие «биохимические (in vitro) значения IC50» (=hcGAS IC50) в этом «анализе 25 человеческого фермента cGAS in vitro», тогда как соответствующие Примеры соединений (которые представляют собой лекарственные средства или активные агенты) показывают небольшие «биохимические (in vitro) значения IC50» (=hcGAS IC50).

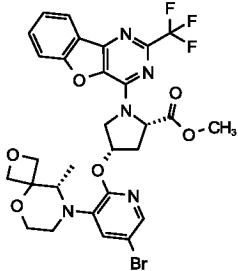
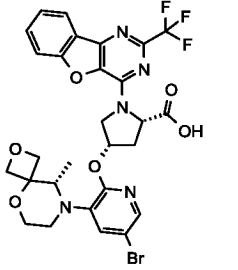
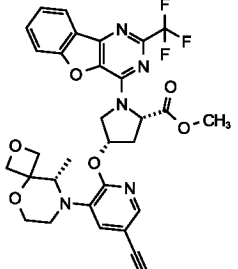
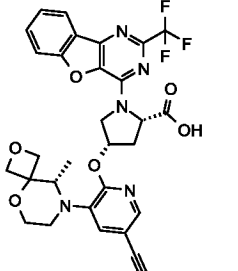
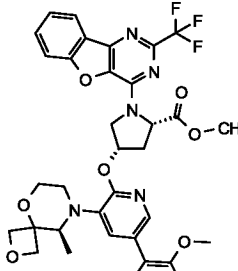
30 В «клеточном анализе cGAS человека и клеточном контр анализе» (см. раздел 6.2 ниже) присутствуют эндогенные клеточные ферменты, которые расщепляют группу сложного карбоксиметилового эфира. Следовательно, не только сами Примеры соединений (то есть сами лекарственные средства или активные агенты) демонстрируют небольшие ТНР1 IC50_(вир.)-значения, но и соответствующие пролекарства демонстрируют относительно небольшие «ТНР1

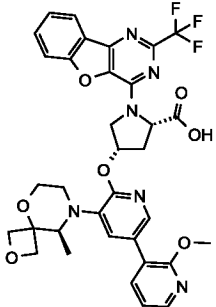
IC50_(вир.)-значения», поскольку в этом «клеточном анализе cGAS человека» сложный метиловый эфир пролекарств может расщепляться эндогенными внутриклеточными ферментами на соответствующее лекарственного средства/активный агент, который снова проявляет ингибирующую активность.

5 Это объяснение вместе с измерениями, показанными в Таблице 3, подразумевает, что производные сложного метилового эфира соединений формулы (I) или формулы (I') действительно представляют собой жизнеспособные пролекарства соединений формулы (I) или формулы (I'), которые сами по себе не обладают ингибирующей эффективностью в отношении биохимического ингибирования cGAS человека *in vitro*. Однако при расщеплении сложного метилового эфира эндогенными внутриклеточными ферментами образуются соединения формулы (I) или формулы (I') (активные агенты), которые снова проявляют ингибирующую эффективность в отношении пути cGAS/STING.

15 **Таблица 3: Сравнение между wybranными примерами соединений изобретения (= активные агенты) и их соответствующими пролекарствами на основе метилового эфира:**

| Пример №/ Пролекар- ство № | Структура | hcGAS IC50 [нМ] | THP1 IC50 _(вир.) [нМ] | THP1 IC50 _(cGAMP) [нМ] | hWB IC50 [нМ] |
|---|---|-----------------------|--|---|------------------|
| P01 (Пролекар- ство из Прим. 4.04) |  | > 9956 | 358 | 26058 | 1313 |
| Прим. 4.04 |  | 2 | 386 | > 16611 | 77 |

| | | | | | |
|---|---|--------|-----|---------|------|
| P02 (Пролекар- ство из Прим. 1.10) |  | > 9952 | 444 | 17109 | 5327 |
| Прим. 1.10 |  | 5 | 91 | 16130 | 33 |
| P03 (Пролекар- ство из Прим. 1.12) |  | 9617 | 188 | 22845 | 1088 |
| Прим. 1.12 |  | 3 | 7 | 11892 | 15 |
| P04 (Пролекар- ство из Прим. 3.14) |  | > 9954 | 67 | > 16621 | 2747 |

| | | | | | |
|------------|---|----|----|------|----|
| Прим. 3.14 |  | 11 | 10 | 7832 | 26 |
|------------|---|----|----|------|----|

6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТЫ

Активность соединений изобретения может быть продемонстрирована с использованием следующих ферментных и клеточных анализов cGAS in vitro:

5 6.1 Метод: анализ фермента cGAS человека (hcGAS IC50 (in vitro))

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

Получение фермента:

cGAS человека (аминокислота 1-522) с N-концевой 6x-His-меткой и SUMO-меткой экспрессировали в *E. coli* BL21(DE3) pLysS (Novagen) клетках в течение 16 часов при 18°C. Клетки лизировали в буфере, содержащем 25 mM Tris (pH 8),
15 300 mM NaCl, 10 mM имидазола, 10 % глицерина, коктейль ингибиторов протеазы (cOmplete™, без ЭДТА, Roche) и ДНКазу (5 мкг/мл). Белок cGAS выделяли с помощью аффинной хроматографии на агарозной смоле Ni-NTA и далее очищали с помощью эксклюзионной хроматографии с использованием колонки Superdex 200 (GE Healthcare), уравновешенной в 20 mM Tris (pH 7,5),
20 500 mM KCl и 1 mM ТСЕР. Очищенный белок концентрировали до 1,7 мг/мл и хранили при -80°C.

Метод анализа

Соединения доставляли в 10 mM раствора ДМСО, серийно разбавляли и переносили в 384-луночный аналитический планшет (Greiner #781201) с
25 использованием акустического дозатора Echo. Обычно использовали 8 концентраций, самая высокая концентрация составляла 10 мкм в конечном аналитическом объеме, после чего следовали стадии разбавления ~1:5.

Концентрацию ДМСО устанавливали на 1% в конечном аналитическом объеме. 384-луночный аналитический планшет содержал 22 тестируемых соединений (колонки 1-22) и ДМСО в колонках 23 и 24.

5 После переноса соединения, 15 мкл рабочего раствора фермент-ДНК (12 нМ cGAS, 0,32 мкМ 45 пар оснований ДНК в аналитическом буфере, 10 мМ Tris, рН 7,5/10 мМ KCl/5 мМ MgCl₂/1 мМ DTT) добавляли в каждую лунку из колонки 1-23 посредством диспенсера MultiDrop Combi. В колонку 24 добавляли 15 мкл аналитического буфера без фермента/ДНК в качестве низкого контроля.

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

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

15 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-GMP (Sigma #SML1228), используемом в качестве внутреннего стандарта для масс-спектрометрии. Общий объем/лунку составлял 105 мкл.

20 Обнаружение Rapidfire MS

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

25 Автосамплер RapidFire был соединен с бинарным насосом (Agilent 1290) и Triple Quad 6500 (ABSciex, Торонто, Канада). Эта система была оснащена петлей объемом 10 мкл и картриджем C18 [объем слоя 12 мкл] (Agilent, Part No. G9210A), содержащим 10 мМ NH₄Ac (водн.) воды (рН 7,4) в качестве элюента А (насос 1, при 1,5 мл/мин, насос 2, при 1,25 мл/мин) и 10 мМ NH₄Ac в об/об/об 47,5/47,5/5 ACN/MeOH/H₂O (рН7,4) 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.

30 MS работал в режиме положительных ионов с источником ионов HESI, с температурой источника 550 °C, газовая завеса = 35, газ 1 = 65, газ 2 = 80. Определяли удельную разрешающую способность по массе в режиме SRM, следующие переносы и параметры MS (DP: потенциал декластеризации и SE: энергия соударений) для cGAMP и DicGMP:

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

Внутренний стандарт: циклический ди-GMP при 690,1/540, DP = 130, CE = 30.

5 Образование cGAMP отслеживали и оценивали как отношение к циклическому ди-GMP.

Оценка и расчет данных:

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

6.2 Метод: анализ клеток cGAS человека и контранализ cGAMP-стимулируемых клеток (THP1_(вир.) IC50 и THP1_(cGAMP) IC50)

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

20 двухцепочечную ДНК (измерение THP1 IC50_(вир.)).

Для контранализа клетки стимулировали cGAMP (SigmaAldrich #SML1232) для активации идентичного пути независимо и непосредственно ниже по потоку cGAS (измерение THP1 IC50_(cGAMP)).

25 Активность пути отслеживали путем измерения активности люциферазы Lucia, индуцированной либо ДНК-стимулированной активностью фермента cGAS (измерение THP1 IC50_(вир.)), либо непосредственно cGAMP (измерение THP1 IC50_(cGAMP), контранализ).

Метод анализа

30 Соединения доставляли в 10 mM раствора ДМСО, серийно разбавляли и переносили в 384-луночный аналитический планшет (Greiner #781201) с использованием акустического дозатора Echo. Обычно использовали 8 концентраций, самая высокая концентрация составляла 10 мкM в конечном аналитическом объеме, после чего следовали стадии разбавления ~1:5. Концентрацию ДМСО устанавливали на 1% в конечном аналитическом объеме.

384-луночный аналитический планшет содержал 21 тестируемое соединение (колонокки 1-22) и ДМСО в колонках 23 и 24.

Клетки, культивированные в соответствии с условиями производителя, собирали центрифугированием при 300 г/10 мин, а затем повторно
 5 суспендировали и разбавляли до $1,66E5$ клеток/мл в свежей культуральной среде клеток (RPMI 1640 (Gibco #A10491-01), 10% FCS (Gibco #10500), 1x GlutaMax (Gibco #35050-061), 1x растворе Pen/Strep (Gibco #15140-122), 100 мкг/мл нормоцина (InvivoGen #ant-nr), 100 мкг/мл зооцина (InvivoGen #ant- zn), 10 мкг/мл бластицидина S (Life Technologies #A11139-03)). Затем к клеткам
 10 добавляли раствор бакуловируса в соотношении 1:200 (в зависимости от партии вируса) (измерение $THP1 IC50_{(вир.)}$). Альтернативно, для контранализа cGAMP добавляли к клеткам в конечной концентрации 10 мкм (измерение $THP1 IC50_{(cGAMP)}$).

30 мкл смеси клеток/вируса добавляли в каждую лунку планшета с
 15 соединением из колонки 1-23 через диспенсер 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 ч при $37^{\circ}C$ во влажном инкубаторе.

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

Оценка и расчет данных:

25 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;
 30 $c=IC50$ M; b = наклон

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

Для обнаружения клеточной активности cGAS цельную кровь человека стимулировали трансфекцией с двухцепочечной ДНК. Активность пути отслеживали 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 20 мкл OptiMEM (Gibco, #11058-021) в 5 каждой лунке, используя акустический диспенсер Echo. Обычно использовали 8 концентраций, самая высокая концентрация составляла 10 мкМ в конечном аналитическом объеме, после чего следовали стадии разбавления ~1:5. Концентрацию ДМСО установили на 0,1% в конечном аналитическом объеме. 96-луночный аналитический планшет содержал 10 тестируемых соединений и 10 ДМСО в контрольных лунках.

Параллельно осуществляли сбор цельной человеческой крови от 3 или более здоровых доноров (мужчины или женщины, без 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 15 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 получали как дубликаты с кровью разных доноров. Планшеты с кровью хранили при комнатной температуре в течение 60 минут и непрерывном встряхивании со скоростью 450 об/мин, накрывая крышкой, но не герметично закрывая.

Смесь ДНК-фугена (Herring DNA, Sigma Aldrich #D6898-1G, Fugene (5x 1 мл), Promega # E2312) получали в OptiMEM и инкубировали в течение 10 мин 25 при КТ (125 нг ДНК / 20 мкл и соотношении фугена 9,6:1). В каждую лунку добавляли 20 мкл смеси ДНК-фугена, в результате чего получали 125 нг ДНК/лунку/200 мкл, и при соотношении фугена 9,6:1. Во все лунки низкого контроля добавляли 20 мкл OptiMEM и 9,6:1 фугена.

После закрытия аналитических планшетов герметичными уплотнениями и 30 крышкой планшеты с кровью хранили при комнатной температуре в течение 30 минут при непрерывном встряхивании со скоростью 450 об/мин, с последующей инкубацией в течение ночи 22 часов при 37°C в инкубаторе 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) разбавляли при 1:17,5 в Разбавителе 100 (Meso Scale Diagnostics #R50AA-4), в соответствии с указаниями производителя. U-Plex MSD GOLD 96-луночные Small Spot Streptavidin SECTOR планшеты (Meso Scale Diagnostics # L45SA-5) покрывали 25 мкл разбавленного захватывающего антитела. Покрытые планшеты инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре при непрерывном встряхивании при 700 об/мин. MSD IFN α -2 α планшеты промывали три раза с использованием 150 мкл промывочного буфера (1x HBSS, 0,05% Tween).

После блокировки планшетов с помощью 100 мкл блок-раствора на лунку (1x HBSS с 0,2% Tween, 2% BSA) в течение 60 минут при комнатной температуре и непрерывном встряхивании при 700 об/мин, планшеты опорожняли как можно более сухим путем сброса непосредственно перед тем, как продолжить работу с плазмой человека.

Планшеты для анализа цельной крови центрифугировали при 1600 об/мин в течение 10 минут. 25 мкл супернатанта переносили роботом-пипетером из каждого планшета с цельной кровью в соответствующий планшет с IFN α -2 α . Планшеты герметично закрывали микропланшетными пробками и снова выдерживали при комнатной температуре с непрерывным встряхиванием при 700 об/мин в течение двух часов.

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

После этого планшеты герметично закрывали микропланшетными пробками и снова выдерживали при комнатной температуре с непрерывным встряхиванием при 700 об/мин в течение двух часов. В конце MSD IFN α -2 α планшеты трижды промывали 150 мкл промывочного буфера (1x HBSS, 0,05% Tween). 150 мкл 2x буфера для считывания добавляли в каждую лунку, и планшеты сразу измеряли с помощью MSD Sector S600 Reader с использованием штрих-кода поставщика.

Оценка и расчет данных:

Для оценки и расчета данных расчет % контроля для каждой лунки основывался на среднем значении высокого (ДНК-стимулированный контроль) и

среднем значении низкого (нестимулированный контроль) контроля с использованием следующей формулы:

$$[\text{счет(образец)} - \text{счет(низкий)}] / (\text{счет(высокий)} - \text{счет(низкий)}) * 100$$

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

7. ПОКАЗАНИЯ

Как было обнаружено, соединения формулы (I) или формулы (I') характеризуются диапазоном их применения в терапевтической области. Особо следует упомянуть те применения, при которых соединения формулы (I) или формулы (I') в соответствии с изобретением предпочтительно используются на основании их фармацевтической активности в качестве ингибиторов cGAS. Хотя путь cGAS важен для защиты хозяина от вторгающихся патогенов, такие как вирусные инфекционные заболевания и инвазия некоторыми внутриклеточными бактериями, клеточный стресс и генетические факторы также могут вызывать образование aberrантной клеточной дцДНК, например, посредством ядерной или митохондриальной утечки, и тем самым запускают аутовоспалительные реакции. Следовательно, ингибиторы cGAS обладают мощным терапевтическим потенциалом для лечения различных аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний.

В An et al., *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr;69(4):800-807, описано, что экспрессия cGAS в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) была значительно выше у пациентов с аутоиммунным заболеванием системная красная волчанка (SLE), чем у здоровых людей из контрольной группы. Целевое измерение cGAMP с помощью тандемной масс-спектрометрии выявило cGAMP у 15% обследованных пациентов с SLE, но ни у одного из контрольных здоровых пациентов или контрольных пациентов с ревматоидным артритом. Активность заболевания была выше у пациентов с SLE 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 SLE с повышенной активностью заболевания указывает на потенциальное участие пути cGAS в экспрессии заболевания.

В Park et al., *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct;77(10):1507-1515, также описано участие пути cGAS в развитии SLE.

В Thim-Uam et al., *iScience* 2020 Sep 4;23(9), 101530 (doi: 10.1016 / j.isci.2020.101530), описано, что путь STING опосредует волчанку через активацию обычного созревания дендритных клеток и дифференцировку плазмацитоидных дендритных клеток.

5 В Gao et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2015 Oct 20;112(42):E5699-705, описано, что активация cGAS собственной ДНК приводит к некоторым аутоиммунным заболеваниям, таким как интерферопатия..

10 В Tonduti et al., *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020 Feb;16(2):189-198, описано, что Ингибиторы cGAS обладают особым терапевтическим потенциалом при синдроме Айкарди-Гутьереса, который представляет собой тяжелое волчаночно-подобное аутовоспалительное иммуноопосредованное заболевание.

В Yu et al., *Cell* 2020 Oct 29;183(3):636-649, описана связь между митохондриальной ДНК, запускаемой TDP-43, и активацией пути cGAS/STING при амиотрофическом латеральном склерозе (ALS).

15 В Ryu et al., *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1905-1915, также показано, что Биоактивная митохондриальная ДНК плазмы связана с прогрессированием специфических фиброзных заболеваний, таких как системный склероз (SSc) или интерстициальные заболевания легких (ILD), прогрессирующие фиброзные интерстициальные заболевания легких (PF-ILD), и
20 идиопатический фиброз легких (IPF).

В Schuliga et al., *Clin. Sci. (Lond).* 2020 Apr 17;134(7):889-905, описано, что собственная ДНК поддерживает старение фибробластов легких IPF cGAS-зависимым образом.

25 Дополнительные научные данные, связывающие причину других фиброзных заболеваний, таких как неалкогольный стеатогепатит (NASH), с путем cGAS/STING, были описаны в Yu et al., *J. Clin. Invest.* 2019 Feb 1;129(2):546-555, и в Cho et al., *Hepatology.* 2018 Oct;68(4): 1331-1346.

30 В Nascimento et al., *Sci. Rep.* 2019 Oct 16;9(1):14848, описано, что высвобождение собственной ДНК и STING-зависимое восприятие вызывают воспаление, вызванное сигаретным дымом, у мышей, намекая на связь между путем cGAS-STING и хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD).

В Ma et al., *Sci. Adv.* 2020 May 20;6(21):eaaz6717, описано, что язвенный колит и воспалительное заболевание кишечника (IBD) можно сдерживать, контролируя воспаление, опосредованное cGAS.

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

В Kerur et al., *Nat. Med.* 2018 Jan;24(1):50-61, описано, что cGAS играет значительную роль в неканонической активации воспалительных процессов при возрастной макулярной дегенерации (AMD).

Кроме того, ингибиторы cGAS формулы (I) или формулы (I') также имеют терапевтический потенциал при лечении злокачественного новообразования (см. Hoong et al., *Oncotarget.* 2020 Jul 28;11(30):2930-2955, и Chen et al., *Sci. Adv.* 2020 Oct 14;6(42):eabb8941).

Дополнительно, ингибиторы cGAS формулы (I) или формулы (I') имеют также терапевтический потенциал в лечении сердечной недостаточности (Hu et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020 Jun 1;318(6):H1525-H1537).

Также существуют научные намеки на корреляцию между болезнью Паркинсона и путем cGAS/STING (Sliter et al., *Nature.* 2018 Sep;561(7722):258-262) и между синдромом Шегрена и путем cGAS/STING (Papinska et al., *J. Dent. Res.* 2018 Jul;97(8):893-900).

Кроме того, ингибиторы cGAS формулы (I) или формулы (I') также обладают терапевтическим потенциалом при лечении инфекционных заболеваний COVID-19/SARS-CoV-2, как показано в Di Domizio et al., *Nature.* 2022 Jan 19. doi: 10.1038/s41586-022-04421-w: "The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19", и в Neufeldt et al., *Commun Biol.* 2022 Jan 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".

Дополнительно, ингибиторы cGAS формулы (I) или формулы (I') имеют терапевтический потенциал при лечении заболеваний почек и фиброза почек, как показано в Chung et al., *Cell Metab.* 2019 30:784-799: "Mitochondrial Damage and Activation of the STING Pathway Lead to Renal Inflammation and Fibrosis", и в Maekawa et al., *Cell Rep.* 2019 29:1261-1273: "Mitochondrial Damage Causes Inflammation via cGAS-STING Signaling in Acute Kidney Injury".

Кроме того, ингибиторы cGAS формулы **(I)** или формулы **(I')** имеют терапевтический потенциал при лечении злокачественного новообразования, как показано в Bakhoun et al., *Nature*. 2018 Jan 25;553(7689):467-472: “Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response”, и в Liu et al.,
5 *Nature*. 2018 Nov;563(7729):131-136: “Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis“.

Кроме того, ингибиторы cGAS формулы **(I)** или формулы **(I')** обладают терапевтическим потенциалом при лечении дисметаболизма, поскольку у животных STING^{gt} наблюдается снижение инфильтрации макрофагов в жировой
10 ткани при субхроническом высококалорийном потреблении (HFD), а дефицит STING^{gt} и IRF3 приводит к снижению уровня глюкозы и инсулина в крови и снижению массы тела (Mao et al, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017;37 (5): 920-929).

Кроме того, ингибиторы cGAS формулы **(I)** или формулы **(I')** обладают
15 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 репарацию/регенерацию эндотелия в
20 мышинной модели воспалительного повреждения легких (Huang et al, *Immunity*, 2020, Mar 2017; 52 (3): 475-486.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.02.002).

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

Следовательно, соединения формулы **(I)** или формулы **(I')** в качестве ингибиторов cGAS могут быть использованы в терапии аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (SLE), интерферопатия, синдром Айкарди-Гутьера, возрастная макулярная
30 дегенерация (AMD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническое обструктивное заболевание лёгких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена и болезнь Паркинсона.

Дополнительно, соединения формулы (I) или формулы (I') в качестве ингибиторов cGAS могут быть использованы в терапии фиброзного заболевания, такого как системный склероз (SSc), интерфернопатия, неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD),
5 предпочтительно прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический фиброз легких (IPF).

Кроме того, соединения формулы (I) или формулы (I') в качестве ингибиторов cGAS могут быть использованы в терапии возрастной макулярной дегенерации (AMD), сердечной недостаточности, инфекционного заболевания
10 COVID-19/SARS-CoV-2, воспаления почек, фиброза почек, дисметаболизма, сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественного новообразования.

8. КОМБИНАЦИИ

Соединения формулы (I) или формулы (I') можно вводить пациенту
15 отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными агентами.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) или формулы (I') можно комбинировать с одним или несколькими фармакологически активными агентами, выбранными из группы, которая
20 включает следующие: противовоспалительные агенты, антифиброзные агенты, противоаллергические агенты/ антигистамины, бронходилататоры, бета-2-агонисты/бетамиметики, адренергические агонисты, антихолинергические агенты, метотрексат, микофенолата мофетил, модуляторы лейкотриена, ингибиторы JAK, антитела к интерлейкину, неспецифические
25 иммунотерапевтические агенты, такие как интерфероны или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов (т.е. агонисты или антагонисты цитокиновых рецепторов), агонисты толл-подобных рецепторов (=TLR агонисты), регуляторы иммунных контрольных точек, антитела к TNF (Humira™), и анти-BAFF агенты (белимуаб и этанерцепт).

30 Антифиброзные агенты предпочтительно выбраны из пирфенидона и ингибиторов тирозинкиназы, таких как нинтеданиб, где нинтеданиб является особенно предпочтительным.

Предпочтительными примерами противовоспалительных агентов являются NSAID и кортикостероиды. выбранные из ибупрофена, напроксена,

диклофенака, мелоксикама, целекоксиба, ацетилсалициловой кислоты (Aspirin™), индометацина, мефенаминовой кислоты и эторикоксиба.

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

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

Бета-2-агонисты/бетаиметики могут быть либо бета-2-агонистами длительного действия (LABA), либо бета-агонистами короткого действия (SABA). В частности, предпочтительными бета-2-агонистами/бетаиметиками являются бамбутерол, битолтерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопреналин, ибутерол, пирбутерол, прокатерол, репротерол, салметерол, сульфонтерол, тербуталин, толубутерол, олодатерол и сальбутамол, в частности, олодатерол.

Антихолинергические агенты предпочтительно выбраны из солей ипратропия, солей тиотропия, солей гликопиррония и теофиллина, где бромид тиотропия является особенно предпочтительным.

Модуляторы лейкотриена предпочтительно выбраны из монтелукаста, пранлукаста, зафирлукаста, ибудиласта и zileutona.

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

Антитела к интерлейкину предпочтительно выбраны из антител к IL23, таких как рисанкизумаб, антител к IL17, антител к IL1, антител к IL4, антител к IL13, антител к IL-5, антител к IL-6, таких как Actemra™, антител к IL-12, антител к IL-15.

9. СОСТАВЫ

Соединения согласно изобретению можно вводить любым подходящим путем введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, чрескожное введение, ректальное введение и введение посредством ингаляции. Парентеральное введение относится к путям введения, отличным от

энтерального, чрескожного или ингаляционного, и, как правило, представляет собой инъекцию или инфузию. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную, внутригрудинную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента при вдыхании через рот или через носовые проходы. Местное введение включает нанесение на 5 кожу. Соединения согласно изобретению можно вводить через глазные капли для лечения синдрома Шегрена.

Подходящими формами для введения являются, например, таблетки, капсулы, растворы, сиропы, эмульсии или порошки для ингаляции или аэрозоли. 10 Содержание фармацевтически эффективного(ых) соединения(й) в каждом случае должно находиться в диапазоне от 0,1 до 90 масс.%, предпочтительно от 0,5 до 50 масс.% от общей композиции, т.е. в количествах, достаточных для достижения диапазона доз, указанного ниже.

Препараты можно применять перорально в виде таблеток, порошка, 15 порошка в капсуле (например, твердой желатиновой капсулы), раствора или суспензии. При ингаляционном введении комбинация активных веществ может вводиться в виде порошка, водного или водно-спиртового раствора или с использованием состава газа-пропеллента.

Поэтому, предпочтительно, фармацевтические составы характеризуются 20 содержанием одного или нескольких соединений формулы (I) или формулы (I') в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, приведенным выше.

Особенно предпочтительно, если соединения формулы (I) или формулы (I') вводят перорально, а также особенно предпочтительно, если их вводят один раз 25 или дважды в день. Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного(ых) вещества(-) с известными вспомогательными веществами, 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 30 желатин, смазочными веществами, такими как стеарат магния или тальк, и/или агентами для отсроченного высвобождения, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы или поливинилацетат. 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 достижения отсроченного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро также может состоять из нескольких слоев. Аналогичным образом, покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения отсроченного высвобождения, возможно, с использованием вспомогательных веществ, указанных выше для таблеток.

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 ароматизаторы, такие как ванилин или экстракт апельсина. Они также могут содержать суспензионные адьюванты или загустители, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, смачивающие агенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом, или консерванты, такие как п-гидроксibenзоаты.

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

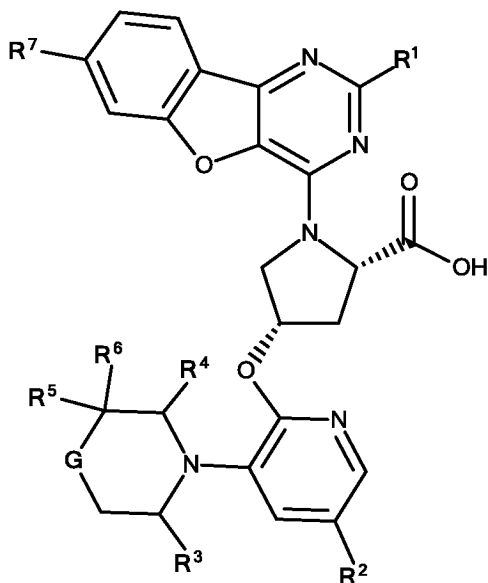
Вспомогательные вещества, которые могут быть использованы, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, натуральные 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 смазочные вещества (например, стеарат магния, тальк, стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

5 Таблетки для перорального введения, конечно, могут содержать, помимо вышеуказанных носителей, такие добавки, как цитрат натрия, карбонат кальция и дикальцийфосфат, вместе с с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и т.п.. Кроме того, в процессе
10 таблетирования одновременно можно использовать такие смазочные вещества, как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. В случае водных суспензий активные вещества могут сочетаться с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к указанным выше вспомогательным веществам.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

5

где

R¹ выбран из метила, этила, галогенметила, галогенэтила и галогена,

где

G выбран из O, NR⁸, CH₂, C и CR⁸R⁹,

10

где

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

15

или где **R²** представляет собой циклическую группу, где эта циклическая группа выбрана из группы, которая состоит из фенила или пяти-шестичленного гетероарила, который содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или разными заместителями **R¹⁰**,

где

R³ представляет собой H или метил,

20

R⁴ представляет собой H или метил,

R⁵ выбран из H, метила, -CN, -метилена-OH и -CF₃,

или **R⁵** может отсутствовать,

R⁶ выбран из H, метила, -CN, -метилена-OH и -CF₃,

или R^5 и R^6 вместе с С-атомами между ними образуют кольцо, выбранное из оксетана, тетрагидрофурана и циклопропана,

R^7 выбран из H, галогена, (C_{1-3}) -алкила и галоген- (C_{1-3}) -алкила,

R^8 выбран из CN, H и метила,

5 R^9 выбран из H, метила и галогена,

или R^9 может отсутствовать,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-NH(CH_3)$, $-O-(C_{1-3})$ -алкила, $-CN$, $-S-CH_3$, $-CO-NH_2$, $-CH_2-NH(CH_3)$, $-CH_2-NH_2$, $-SO-(CH_3)$, циклопропила и $-O-R^{11}$,

где R^{11} представляет собой пяти- или шестичленный гетероцикл с одним или двумя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

или G представляет собой CR^8R^9 , R^5 и R^9 отсутствуют, и R^8 и R^6 и два С-атома между R^8 и R^6 образуют аннелированный пятичленный ароматический

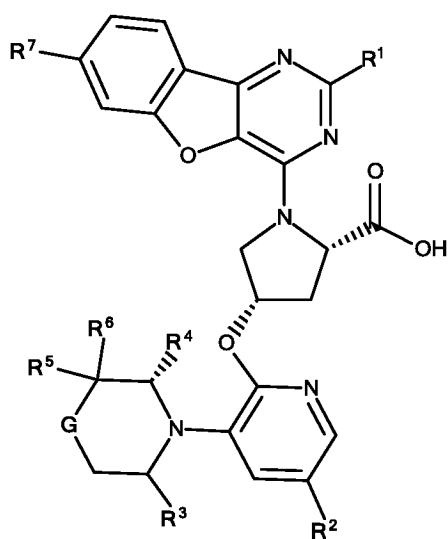
15 или неароматический гетероцикл, который содержит один, два или три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, S и O,

или G представляет собой CR^8R^9 , R^5 и R^9 отсутствуют, и R^8 и R^9 образуют вместе с С-атомом между R^8 и R^9 диазириновое кольцо,

и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

20

2. Соединение по п. 1 формулы (I'),



(I'),

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и G имеют значения, указанные в п. 1,

и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение формулы **(I)** по п. 1 или формулы **(I')** по п. 2, где **R⁷** выбран из H, F, Cl, метила, этила, галогенметила и галогенэтила,
5 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение формулы **(I)** по п. 1 или формулы **(I')** по п. 2, где **R¹** выбран из галогенметила, галогенэтила и метила,
10 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п. 3, где **R¹** представляет собой фторметил, выбранный из группы, которая состоит из $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CH}_2\text{F}$,
и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение формулы **(I)** по п. 1 или формулы **(I')** по п. 2, где по меньшей мере один из **R³** и **R⁴** представляет собой метил,
15 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение формулы **(I)** по п. 1 или формулы **(I')** по п. 2, где один из **R³** и **R⁴** представляет собой метил, а другой представляет собой H,
20 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

8. Соединение формулы **(I)** по п. 1 или формулы **(I')** по п. 2, где **G** представляет собой O,
25 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

9. Соединение формулы **(I)** по п. 1 или формулы **(I')** по п. 2, где **G** представляет собой O,
и где один из **R³** или **R⁴** представляет собой метил, а другой представляет собой H,
30 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

10. Соединение по п. 8, где **R⁴** представляет собой метил, и **R³** представляет собой H,

где R^5 и R^6 вместе с С-атомами между ними образуют оксетановое кольцо, и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

11. Соединение формулы (I) по п. 1 или формулы (I') по п. 2,
 5 где R^2 выбран из группы, которая состоит из Н, этинила, 1-пропина, -S-метила, галогена,
 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединение формулы (I) по п. 1 или формулы (I') по п. 2, где R^2
 10 представляет собой этинил,
 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

13. Соединение формулы (I) по п. 1 или формулы (I') по п. 2, где R^4
 15 представляет собой метил и R^3 представляет собой Н,
 где G представляет собой О,
 где R^5 и R^6 вместе образуют оксетановое кольцо,
 где R^2 выбран из группы, которая состоит из Н, этинила, 1-пропина, -S-метила, галогена,
 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

20 14. Соединение формулы (I) по п. 1 или формулы (I') по п. 2,
 где R^2 представляет собой циклическую группу, где циклическая группа
 выбрана из группы, которая состоит из фенила или пяти-шестичленного
 гетероарила, который содержит 1, 2 или 3 гетероатома, которые выбраны из N, S
 25 и О, где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или
 разными заместителями R^{10} ,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из
 водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, -N(CH₃)₂, -
 CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -
 30 SO-(CH₃), циклопропила и -O- R^{11} ,

где каждый R^{11} выбран из пяти- или шестичленного гетероцикла с одним
 или двумя гетероатомами, каждый из которых независимо выбран из N и О,
 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение по п. 14, где R^2 представляет собой циклическую группу, выбранную из группы, которая состоит из пиразолила, пиридинила, имидазолила, фенила и изоксазолила,

5 где эта циклическая группа замещена одним или двумя, одинаковыми или разными заместителями R^{10} ,

где каждый R^{10} независимо выбран из группы, которая состоит из водорода, галогена, галогеналкила, -метила, -этила, -NH-CO-метила, -N(CH₃)₂, -CH₂-OH, -NH(CH₃), -O-CH₃, -CN, -S-CH₃, -CO-NH₂, -CH₂-NH(CH₃), -CH₂-NH₂, -SO-(CH₃), циклопропила и -O- R^{11} ,

10 где каждый R^{11} представляет собой тетрагидропиран, и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

16. Соединение по п. 15,

где G представляет собой O,

15 где один из R^3 или R^4 представляет собой метил, а другой представляет собой H,

и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по п. 16,

20 где R^4 представляет собой метил и R^3 представляет собой H,

где R^5 и R^6 вместе с C-атомом между ними образуют оксетановое кольцо, и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение формулы (I) по п. 1 или формулы (I') по п. 2, где

25 G представляет собой CR^8R^9 ,

и где

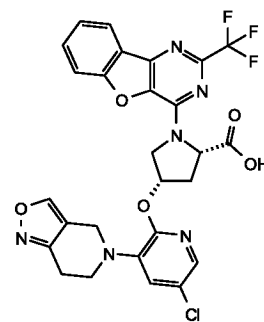
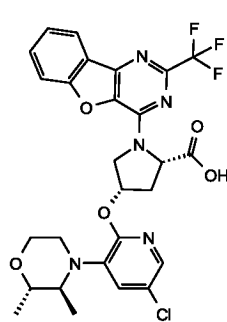
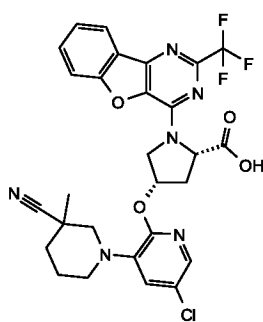
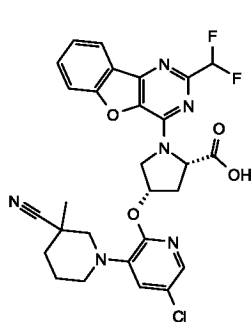
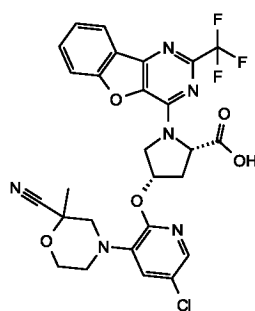
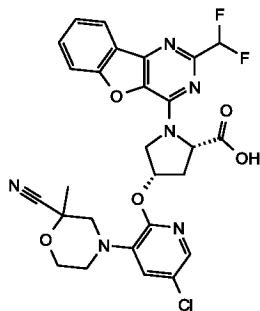
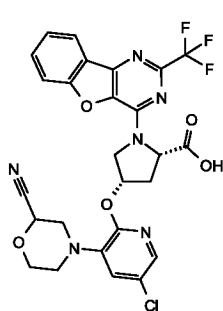
R^8 и R^6 и два C-атома между R^8 и R^6 образуют аннелированный пятичленный ароматический гетероцикл, который содержит один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N и O, который выбран из аннелированного изоксазолильного кольца, аннелированного пиразолильного кольца, аннелированного пирролильного кольца и аннелированного фуранильного кольца,

30

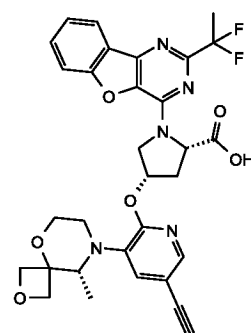
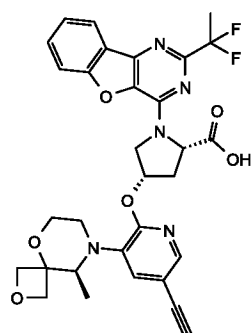
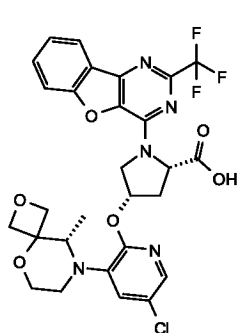
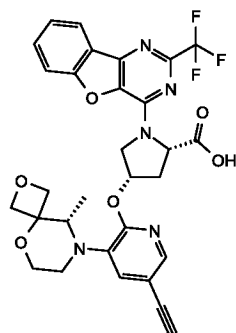
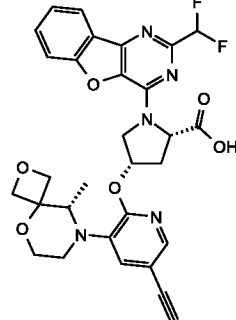
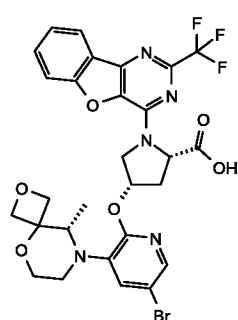
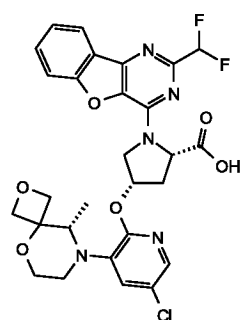
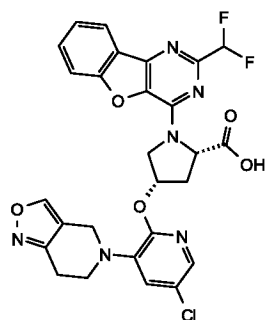
где R^9 и R^5 отсутствуют,

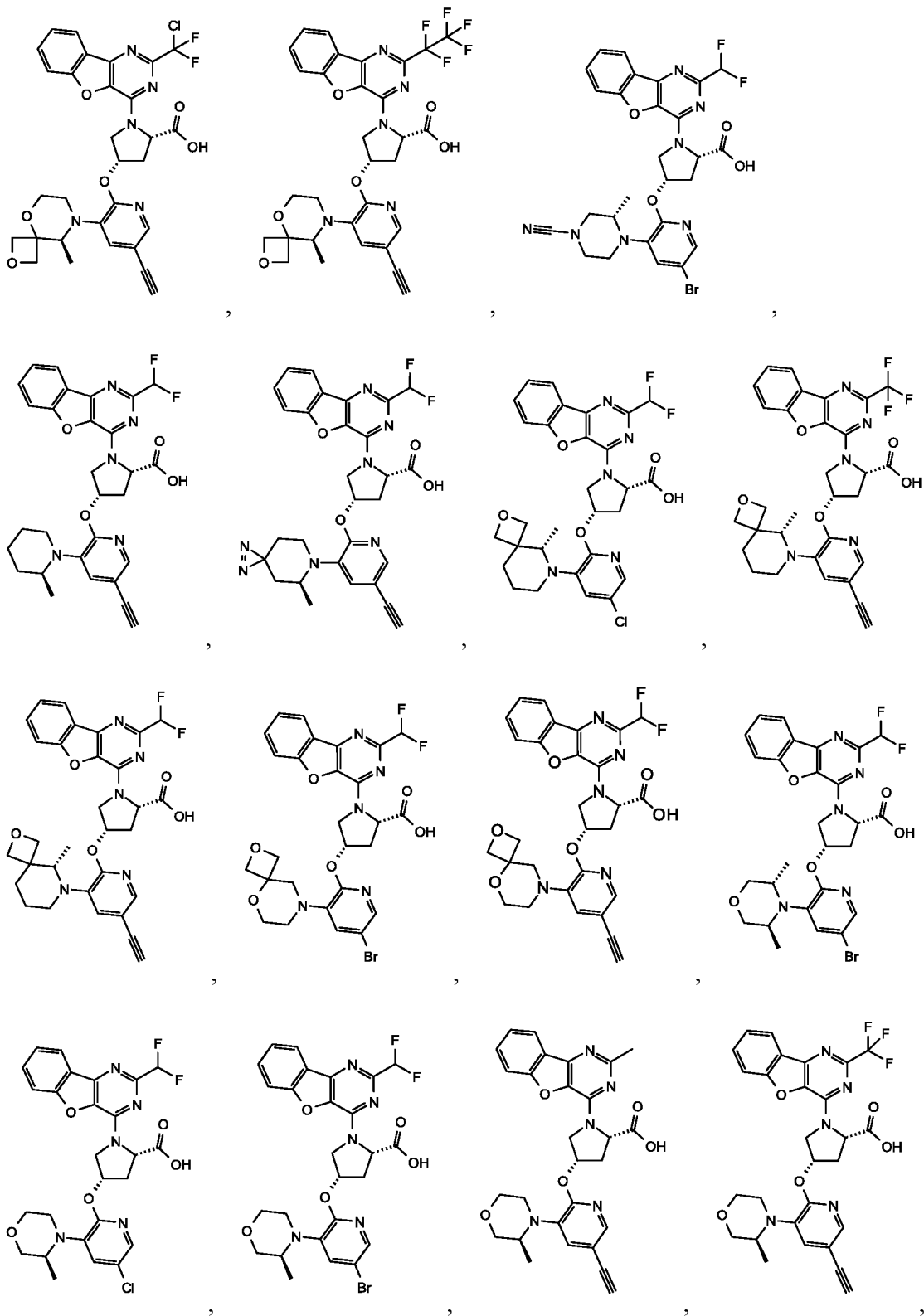
и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

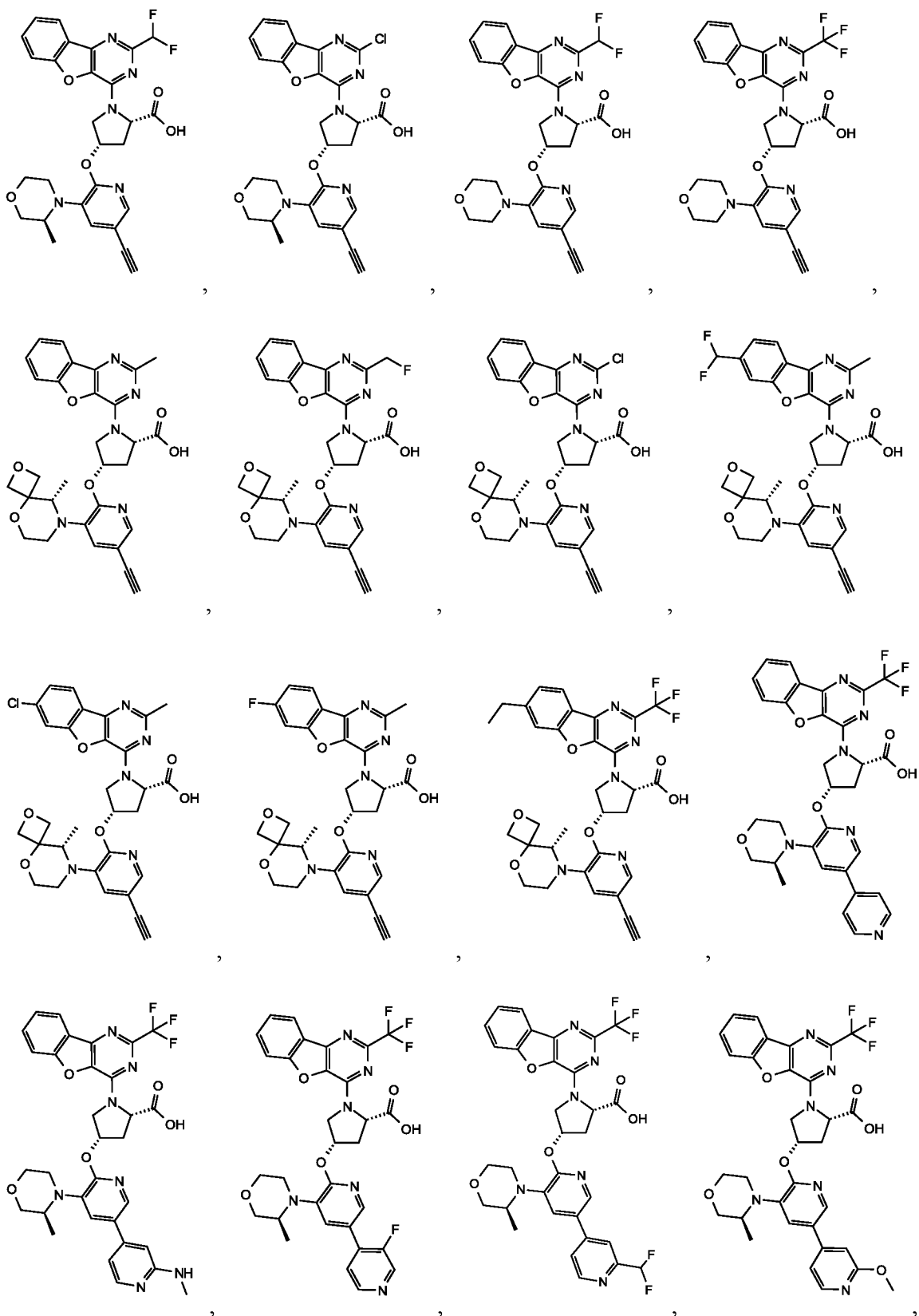
19. Соединение формулы (I) по п. 1 или формулы (I') по п. 2, выбранное из группы, которая состоит из:

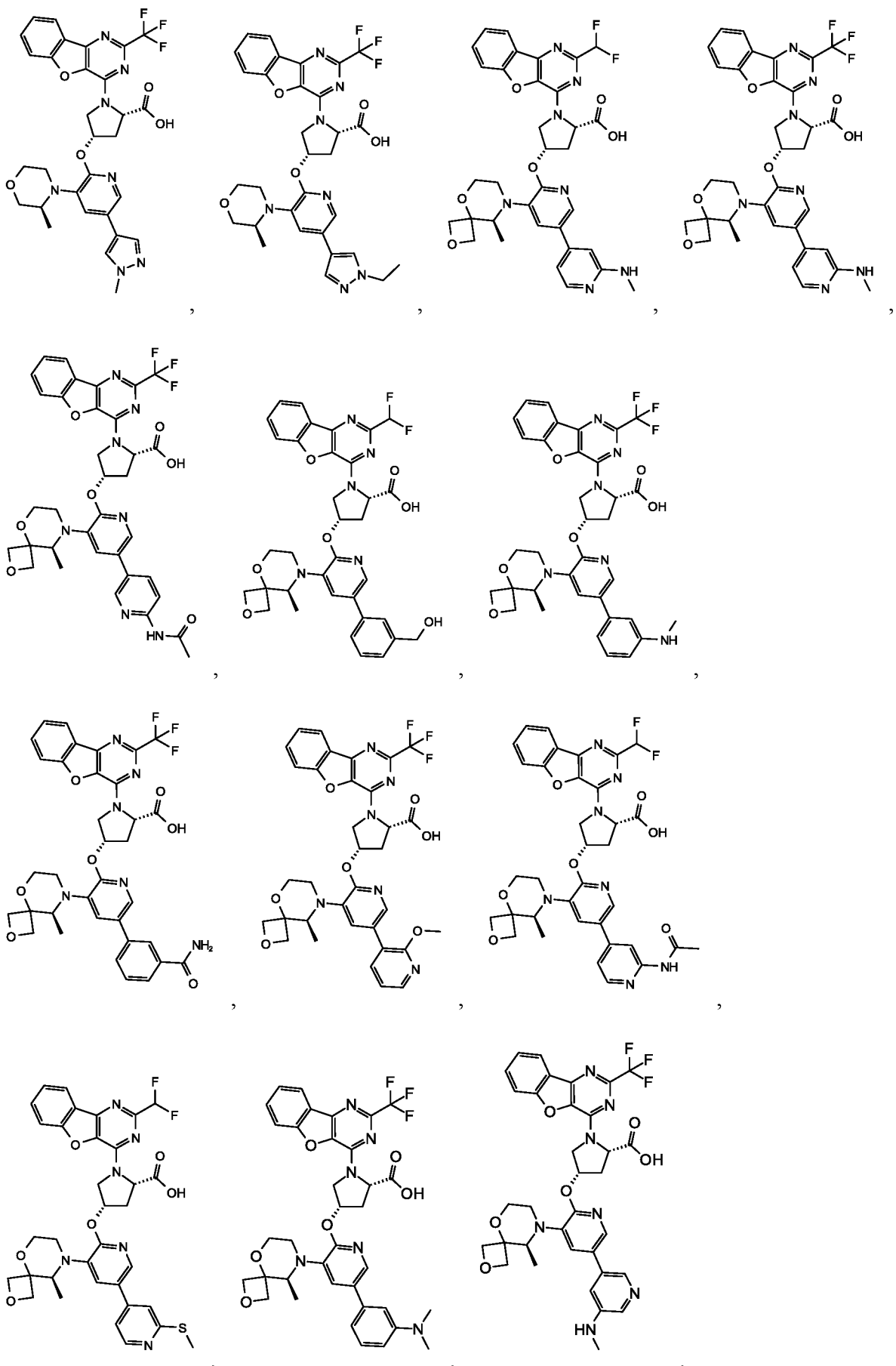


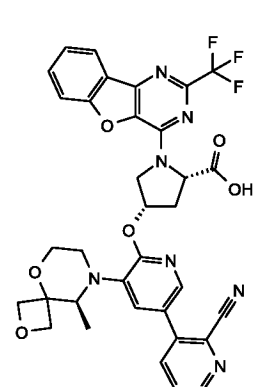
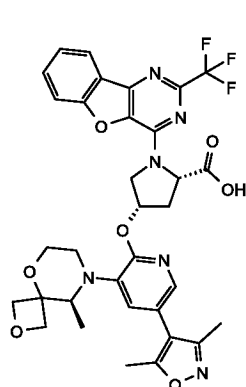
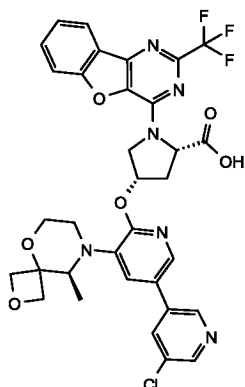
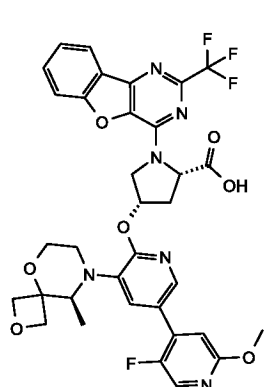
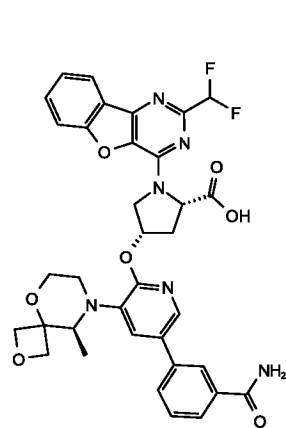
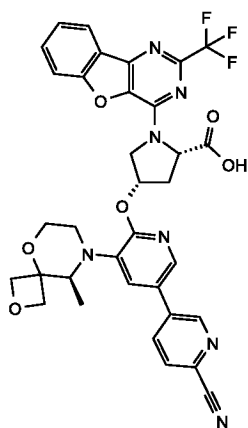
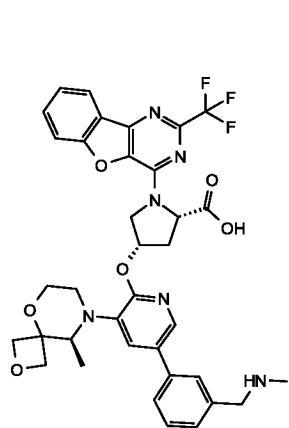
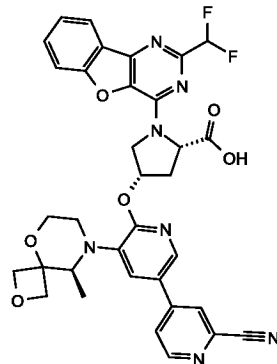
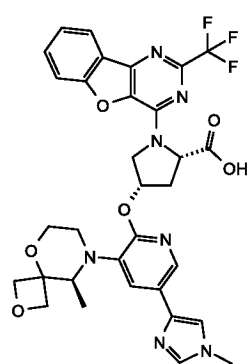
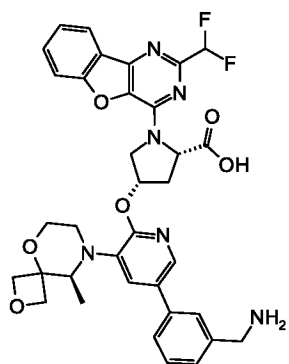
5

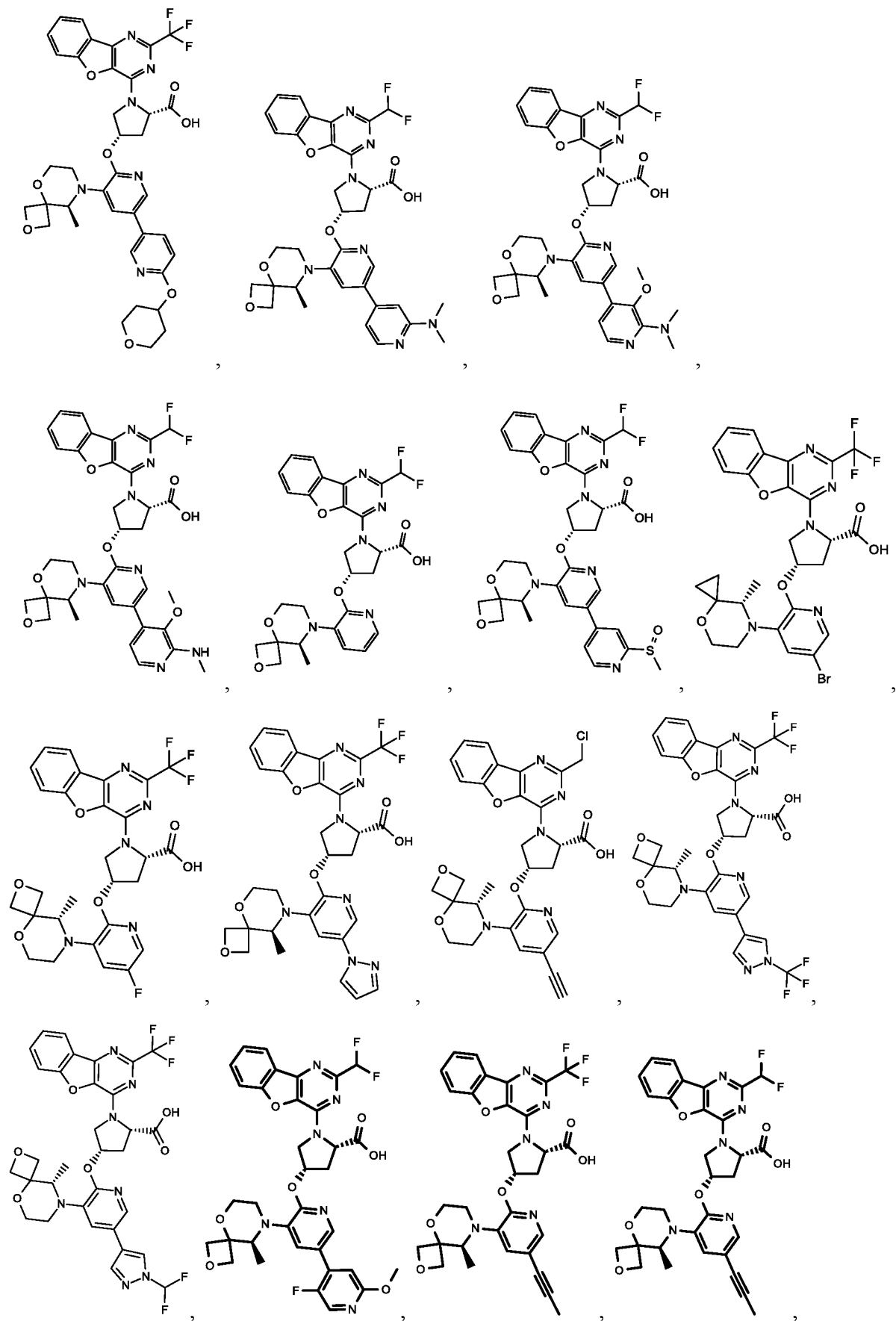


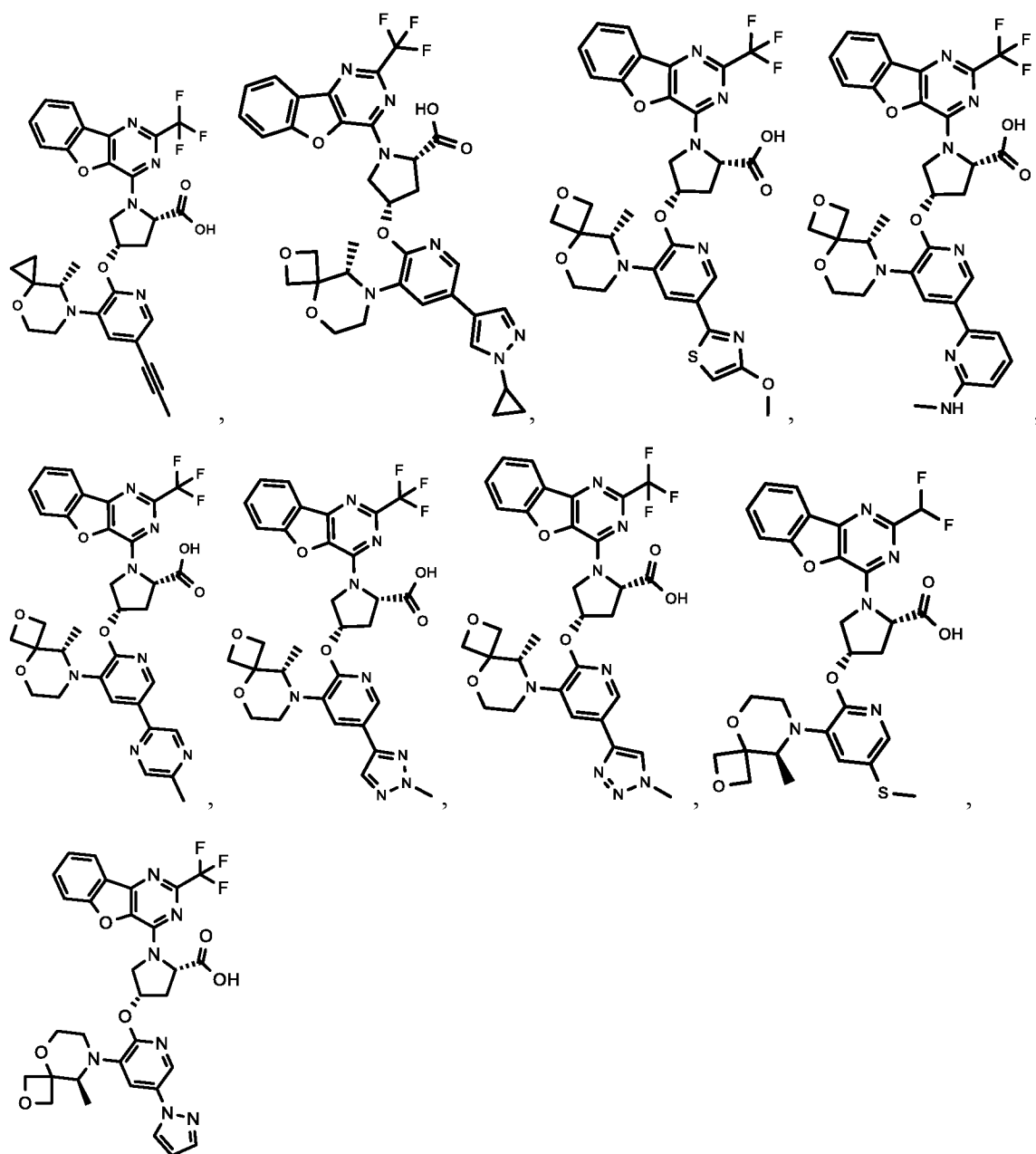






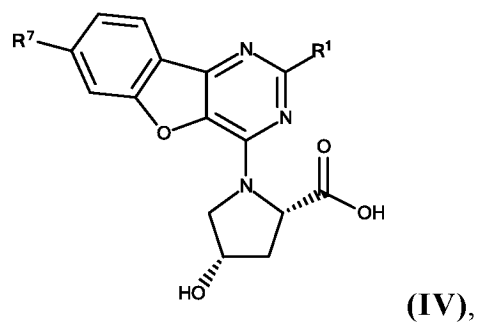




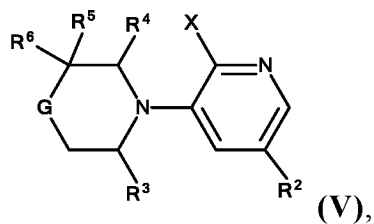


5 и его пролекарства или фармацевтически приемлемые соли.

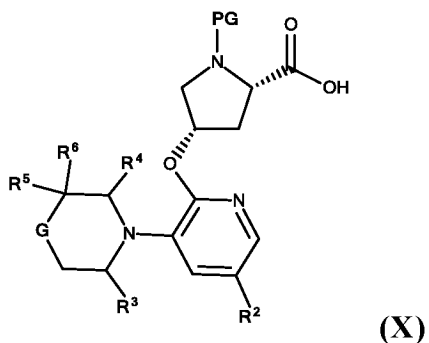
20. Промежуточное соединение формулы (IV)



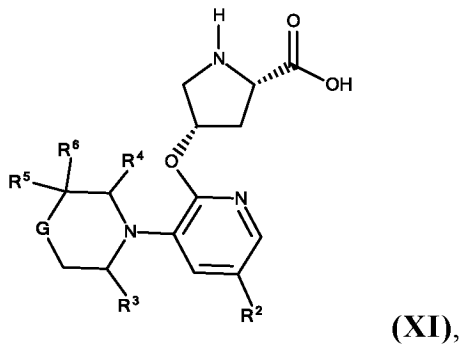
или формулы (V)



5 или формулы (X)



или формулы (XI)

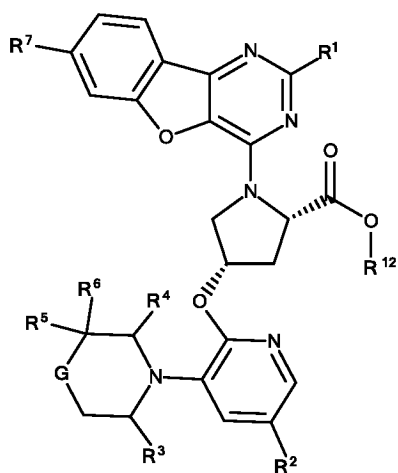


10

где **G**, **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶** и **R⁷** имеют значения, указанные в п. 1,
и где **X** представляет собой F или NO₂,

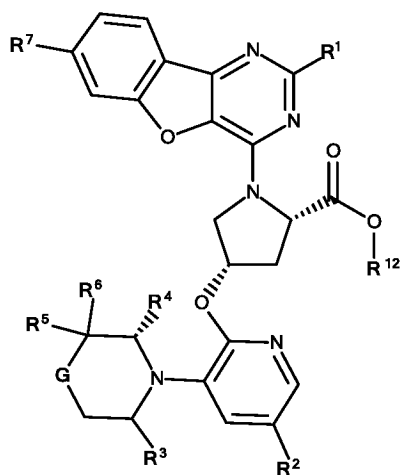
и где **PG** представляет собой защитную группу, выбранную из группы,
которая состоит из *трет*-бутоксикарбонила (BOC), бензилоксикарбонила (Cbz),
15 флуоренилметиленоксикарбонила (Fmoc) и аллилоксикарбонила (Alloc).

21. Пролекарство любого из соединений по любому из пп. 1 - 19, формулы (A)



(A),

5 или формулы (A')



(A'),

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

22. Пролекарство формулы (A) или формулы (A') по п. 21, где R¹²
10 представляет собой метил.

23. Соединение формулы (I) или формулы (I') по любому из пп. 1 - 19
для применения для лечения заболевания, которое может подлежать лечению
путем ингибирования cGAS.

15

24. Соединение формулы (I) или формулы (I') по любому из пп. 1 - 19
для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, которая

состоит из следующих: системная красная волчанка (SLE), интерферопатия, синдром Айкарди-Гутьерес, возрастная макулярная дегенерация (AMD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническое обструктивное заболевание лёгких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена, болезнь Паркинсона, сердечная недостаточность и злокачественное новообразование, системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический фиброз легких (IPF).

10

25. Соединение формулы **(I)** или формулы **(I')** по любому из пп. 1 - 19 для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: системная красная волчанка (SLE), интерферопатия, синдром Айкарди-Гутьерес, возрастная макулярная дегенерация (AMD), амиотрофический латеральный склероз (ALS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), хроническое обструктивное заболевание лёгких (COPD), синдром Блума, синдром Шегрена и болезнь Паркинсона.

15

26. Соединение формулы **(I)** или формулы **(I')** по любому из пп. 1 - 19 для применения для лечения фиброзного заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: системный склероз (SSc), неалкогольный стеатогепатит (NASH), интерферопатия, интерстициальное заболевание легких (ILD), предпочтительно прогрессирующее фиброзное интерстициальное заболевание легких (PF-ILD), в частности, идиопатический фиброз легких (IPF).

20

27. Соединение формулы **(I)** или формулы **(I')** по любому из пп. 1 - 19 для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, которая состоит из следующих: возрастная макулярная дегенерация (AMD), сердечная недостаточность, инфекционное заболевание COVID-19/SARS-CoV-2, воспаление почек, фиброз почек, дисметаболизм, сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественное новообразование.

30

28. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы **(I)** или формулы **(I')** по любому из пп. 1 - 19 и необязательно один или

несколько фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

29. Фармацевтическая композиция которой содержит соединение формулы (I) или формулы (I') по любому из пп. 1 - 19 в комбинации с одним или несколькими активными агентами, выбранными из группы, которая состоит из следующих: противовоспалительные агенты, антифиброзные агенты, противоаллергические агенты/ антигистамины, бронходилататоры, бета-2-агонисты/бетаиметики, адренергические агонисты, антихолинергические агенты, метотрексат, микофенолата мофетил, модуляторы лейкотриена, ингибиторы JAK, антитела к интерлейкину, неспецифические иммунотерапевтические агенты, такие как интерфероны или другие цитокины/хемокины, модуляторы цитокиновых/хемокиновых рецепторов, агонисты толл-подобных рецепторов, регуляторы иммунных контрольных точек, антитело к TNF, такое как Humira™, антитело к BAFF, такое как белимуаб и этанерцепт.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, где соединение формулы (I) или формулы (I') объединено с одним или несколькими антифиброзными агентами, выбранными из группы, которая состоит из пирфенидона и нинтеданиба.

31. Фармацевтическая композиция по п. 29, где соединение формулы (I) или формулы (I') объединено с одним или несколькими противовоспалительными агентами, выбранными из группы, которая состоит из NSAID и кортикостероидов.

32. Фармацевтическая композиция по п. 29, где соединение формулы (I) или формулы (I') объединено с одним или несколькими активными агентами, выбранными из группы бронходилататоров, бета-2-агонистов/бетаиметиков, адренергических агонистов и антихолинергических агентов.

33. Фармацевтическая композиция по п. 29, где соединение формулы (I) или формулы (I') объединено с одним или несколькими антителами к

интерлейкину, выбранными из группы, которая состоит из следующих: антитела к IL-23, такие как рисанкизумаб, антитела к IL-17, антитела к IL-1, антитела к IL-4, антитела к IL-13, антитела к IL-5, антитела к IL-6, такие как Аstemra™, антитела к IL-12 и антитела к IL-15.