

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393544 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.09

(22) Дата подачи заявки
2022.06.23

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 235/16 (2006.01)
C07D 487/16 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(54) АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА GLP-1, ЕГО КОМПОЗИЦИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110702643.0

(32) 2021.06.24

(33) CN

(86) PCT/CN2022/100685

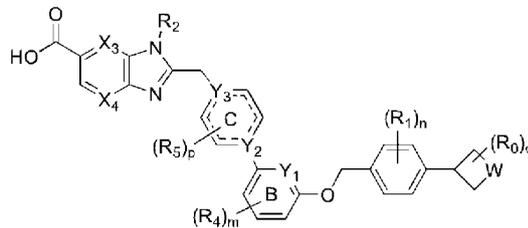
(87) WO 2022/268152 2022.12.29

(71) Заявитель:
ХАНЧЖОУ ЧЖУНМЭЙХУАДУН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжай Вэньцян, Чжан Чжиминь, Ван
Чжэ, Пань Хао, Го Любинь, Ван Цянь
(CN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложено соединение-агонист рецептора GLP-1, композиция и ее применение. Соединение можно использовать для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, опосредованных рецептором GLP-1, и родственных заболеваний или нарушений.



202393544 A1

202393544 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579735EA/030

АГОНИСТ РЕЦЕПТОРА GLP-1, ЕГО КОМПОЗИЦИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

Настоящее изобретение относится к агонистам рецептора GLP-1, композициям и их применению, и соединения можно использовать для лечения или профилактики заболеваний или нарушений, опосредованных рецептором GLP-1, и родственных заболеваний или нарушений.

Уровень техники

Сахарный диабет представляет собой хроническое комплексное заболевание, характеризующееся преимущественно нарушением метаболизма глюкозы вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина или снижением чувствительности клеток-мишеней к инсулину, и может быть разделен на диабет I типа и диабет II типа. Диабет II типа представляет собой эндокринное заболевание, характеризующееся главным образом хроническим повышением уровня сахара в крови из-за резистентности к инсулину и/или недостаточной секреции инсулина. Больные сахарным диабетом II типа составляют более 90% больных сахарным диабетом.

В настоящее время лекарственные средства, используемые для лечения диабета II типа, в основном включают следующие виды лекарственных средств: средства, стимулирующие секрецию инсулина, метформины, ингибиторы α -гликозидазы, сенсibilizаторы инсулина, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (DPP-4), агонисты рецептора GLP-1, инсулины и их аналоги, среди которых инсулины и агонисты рецептора GLP-1, являются одними из наиболее эффективных лекарственных средств для лечения диабета. Инсулиновые составы по-прежнему являются наиболее широко используемыми лекарственными средствами от диабета во всем мире, и примерно 30-40% пациентов с диабетом II типа в конечном итоге нуждаются в инсулине. Составы GLP-1 в основном включают эксенатид, лираглутид, сомалутид и т. д. и подходят для пациентов с диабетом II типа, у которых уровень сахара в крови не может полностью контролироваться комбинацией метформина и сульфонилмочевины и так далее. Однако современные инсулиновые составы и составы GLP-1 представляют собой по существу полипептиды и составы для инъекций. По-прежнему существует множество ограничений в применении даже перорального сомарутида. Таким образом, по-прежнему необходима дальнейшая разработка низкомолекулярных агонистов рецептора GLP-1.

GLP-1 стимулирует секрецию инсулина глюкозозависимым образом и ингибирует секрецию глюкагона глюкозозависимым образом, поэтому риск гипогликемии отсутствует. GLP-1 может увеличивать продуцирование инсулина β -клетками и улучшать ответ β -клеток на глюкозу. GLP-1 может задерживать опорожнение желудка и снижать потребление пищи и, следовательно, может привести к потере веса. Кроме того, GLP-1 также обладает уникальным действием на сердечно-сосудистую систему. Агонисты

рецептора GLP-1 используются на переходном этапе между пероральными гипогликемическими препаратами и инсулинами в клинической практике, могут применяться в комбинации с другими лекарственными средствами.

Другие состояния, связанные с диабетом II типа, включают диабетическую нефропатию, диабетические осложнения глаз (диабетическую ретинопатию, диабетический увеит, диабетическую катаракту), диабетическую стопу, диабетические сердечно-сосудистые осложнения, диабетические цереброваскулярные заболевания, диабетическую нейропатию, ожирение и гипертензию.

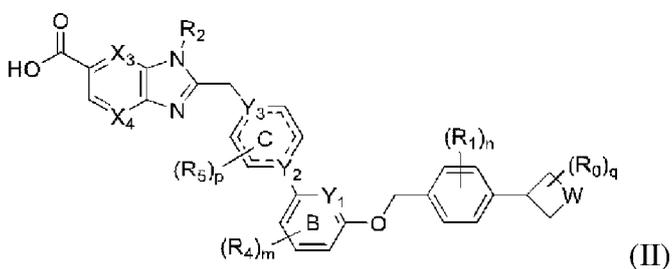
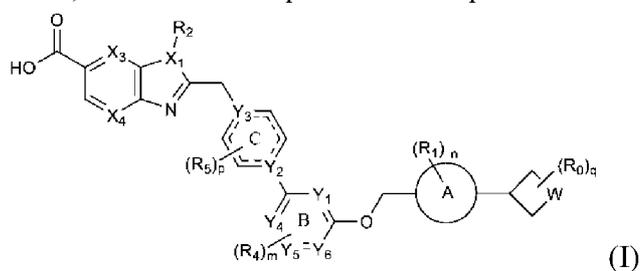
Агонисты рецептора GLP-1, будучи очень мощными лекарственными средствами, в настоящее время продаются в основном в формах для инъекционного введения. Пероральные низкомолекулярные агонисты рецептора GLP-1 могут улучшить комплаентность пациента, что отражает тенденцию развития агонистов рецептора GLP-1 в будущем. Разработка низкомолекулярных агонистов рецептора GLP-1 может быть найдена в WO2009111700A2, WO2010114824A1, WO2017078352A1, KR1020180101671A, WO2018056453A1 и WO2018109607A1.

Сохраняется потребность в разработке низкомолекулярных агонистов рецептора GLP-1 с улучшенными свойствами по одному или нескольким из агонистической активности рецептора GLP-1, кишечной абсорбции, безопасности и фармакокинетики.

Содержание описания

Сущность изобретения

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям Формулы I и Формулы II, как описано в разделе «Подробное описание» ниже:



или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам.

Соединения по настоящему описанию представляют собой агонисты рецептора GLP-1. Предпочтительные соединения настоящего описания (например, соединения формулы II) обладают превосходной агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1, хорошей кишечной абсорбцией и/или хорошей безопасностью и фармакокинетическими свойствами (например, метаболической стабильностью,

связыванием с плазмой, C_{\max} , периодом полужизни и пероральной биодоступностью). Например, некоторые соединения формулы II обладают улучшенной агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1 (например, более низкой EC_{50}) по сравнению с некоторыми соединениями известного уровня техники, и/или более высокой безопасностью *in vivo* и/или *in vitro* и/или улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, метаболической стабильностью, C_{\max} , периодом полужизни и/или пероральной биодоступностью) по сравнению с некоторыми соединениями известного уровня техники.

В одном аспекте, настоящее описание предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I или Формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель.

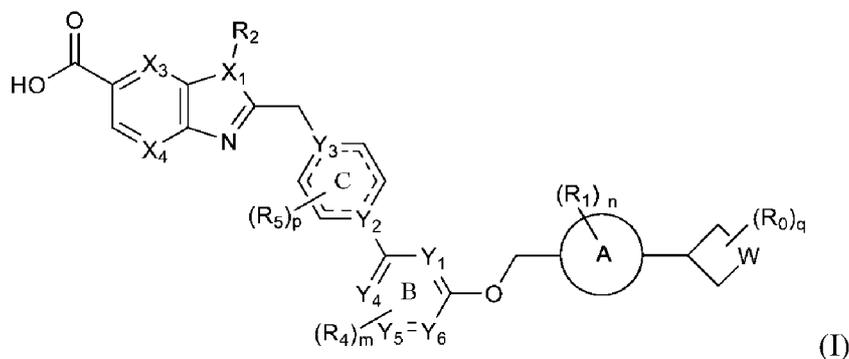
В одном аспекте, настоящее описание предлагает применение соединения формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера при производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных рецептором GLP-1, и родственных заболеваний или нарушений.

В одном аспекте, настоящее описание предлагает способ профилактики и/или лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1, и родственного заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или Формулы II, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, и родственное заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из диабета, гипергликемии, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы, диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, дисфункции адипоцитов, ожирения, дислипидемии и гиперинсулинемии.

Подробное описание

В одном аспекте, настоящее описание предлагает соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер,

где:

==== представляет одинарную или двойную связь;

W выбран из O, N или NH;

X₁, X₃ и X₄ независимо выбраны из N и C;

Y₁ выбран из CH и N;

Y₂ выбран из CH, N и C;

Y₃ выбран из CH, N и C;

Y₄, Y₅ и Y₆ независимо выбраны из CH и N и Y₄, Y₅ и Y₆ одновременно не являются N;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из бензольного кольца, тиофена, пиридина и пиперидина;

R₁ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклила, -CO-C₁₋₃ алкила, -CO-C₃₋₆ циклоалкила и -CO-NH-C₁₋₃ алкила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил необязательно могут быть замещены 1-3 раза галогеном, циано, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкилом или C₃₋₆ гетероциклилом;

R₂ выбран из группы, состоящей из R_z, -O-R_z, -S-R_z, C₁₋₃ алкила, -C₁₋₃ алкилен-R_z, -C₀₋₃ алкилен-амино-R_z, -C₀₋₃ алкилен-карбонил-R_z, -C₀₋₃ алкилен-амидо-R_z, -C₀₋₃ алкилен-сульфонил-R_z, -C₀₋₃ алкилен-фосфорил-R_z и -C₀₋₃ алкилен-сульфонамидо-R_z, где алкил, amino, амидо, сульфони́л, сульфонамидо и фосфорил для R₂ могут быть необязательно замещены 1-3 раза галогеном или один раз R_w, если позволяет валентность;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксид, амино, амидо, сульфонил и сульфонамидо;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и C₃₋₆ циклоалкил, где алкил, алкокси и циклоалкил для R₅ могут быть необязательно замещены 1-3 раза галогеном, гидроксид, -NR_z, CN, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкилом, если позволяет валентность;

R₀ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, оксо, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, фенил и гетероарил для R₀ могут быть необязательно замещены 1-3 раза галогеном, CN, NH₂, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкилом, если позволяет валентность;

n равен 0, 1, 2, 3 или 4;

m равен 0, 1 или 2;

p равен 0, 1, 2 или 3;

q равен 0, 1, 2, 3 или 4;

если p больше или равен 2, любые два R₅ могут быть дополнительно циклизованы с кольцом C с образованием 6-10-членного спиро кольца или мостикового кольца, и полученное спиро кольцо и мостиковое кольцо могут быть необязательно замещены 1-3 раза C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкилом, галогеном, циано или C₁₋₃ алкокси;

если m не равен 0 и p не равен 0, любой R₄ и любой R₅ могут быть далее

циклизованы в 5-8-членное кольцо и полученное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо или C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность;

R_w независимо выбран из группы, состоящей из CN, $-CH_2CN$, C_{1-3} алкила, OH, C_{1-3} алкокси, амидо, сульфонила, сульфонамидо, NH_2 и $-NH-C_{1-3}$ алкила, где алкил для R_w может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, или C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность;

R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила, арила и 5-6-членного гетероарила, где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси или 3-6-членным гетероциклилом, если позволяет валентность.

В Формуле I, буквы "B" и "C" в кольцах являются обозначениями соответствующих колец. Другими словами, кольцо с Y_2 и Y_3 , как показано, может быть обозначено как кольцо C; кольцо с Y_1 , как показано, может быть обозначено как кольцо B; и так далее.

В некоторых вариантах осуществления, X_1 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой CN и X_4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой N и X_4 представляет собой CN. В некоторых вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый представляет собой N. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый представляет собой CN.

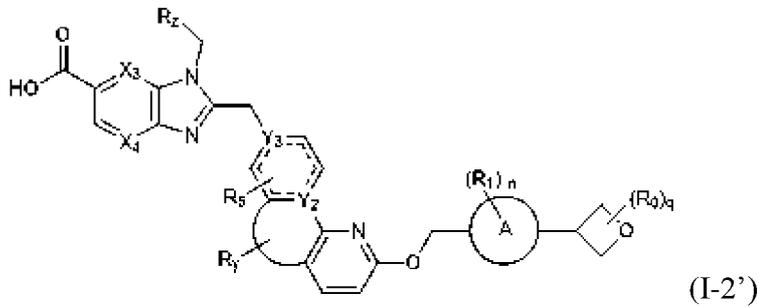
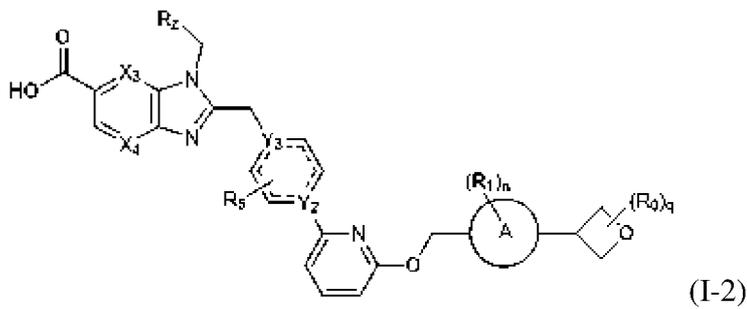
В некоторых вариантах осуществления, R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклила, $-CO-C_{1-3}$ алкила, $-CO-C_{3-6}$ циклоалкила и $-CO-NH-C_{1-3}$ алкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и C_{3-6} циклоалкил могут быть необязательно независимо замещены 1-3 раза галогеном, циано, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом или C_{3-6} гетероциклилом.

В некоторых вариантах осуществления, R_2 выбран из $-CH_2-R_z$.

В некоторых вариантах осуществления, W представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления, R_z предпочтительно выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, или 3-6-членным гетероциклилом.

В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы I имеет структуру Формулы I-2 или Формулы I-2':

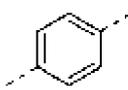
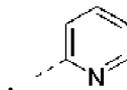


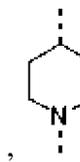
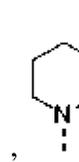
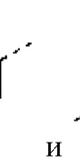
или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, где --- представляет одинарную или двойную связь;

X_3 и X_4 независимо выбраны из CH и N;

Y_2 выбран из CH, N и C;

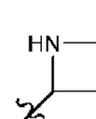
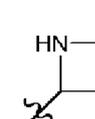
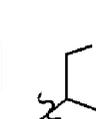
Y_3 выбран из CH и N;

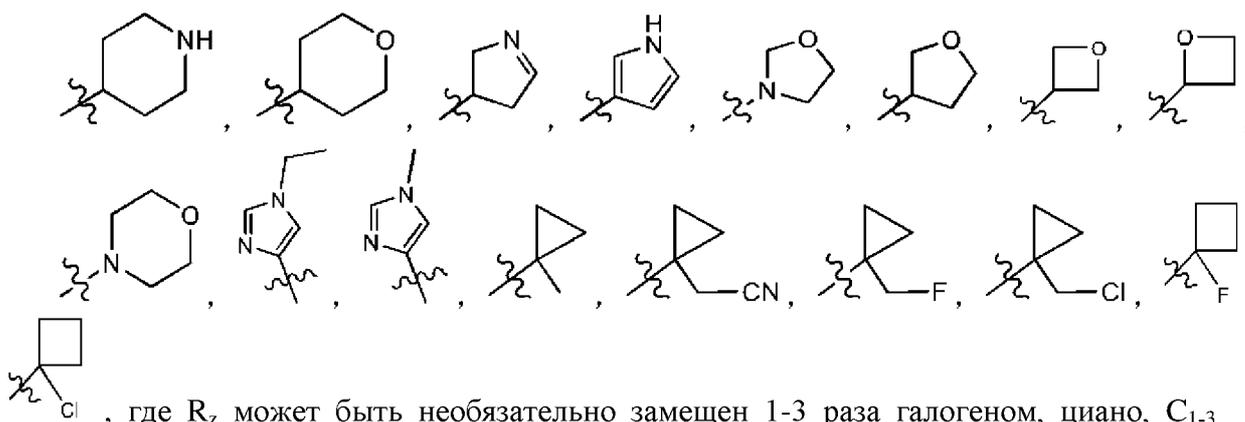
кольцо A выбрано из группы, состоящей из , , ,

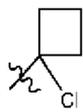
, ,  и  и может быть дополнительно замещено n раз R_1 ;

R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклила, $-CO-C_{1-3}$ алкила, $-CO-C_{3-6}$ циклоалкила и $-CO-NH-C_{1-3}$ алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси и C_{3-6} циклоалкил могут быть необязательно независимо замещены 1-3 раза галогеном, циано, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом или C_{3-6} гетероциклилом;

R_z выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила,

циклобутила, метокси, этокси, , , ,



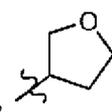
и , где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза галогеном, циано, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом или 3-6-членным гетероциклилом, если позволяет валентность;

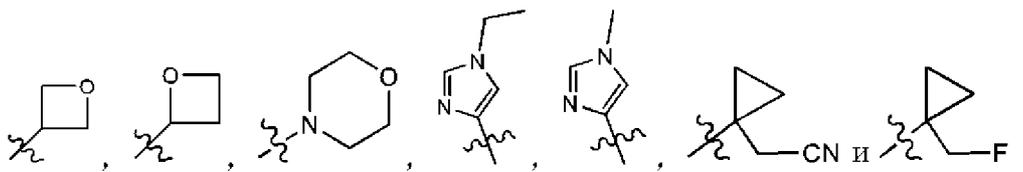
R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{3-6} циклоалкила, где алкил, алкокси и циклоалкил для R_5 могут быть необязательно замещены 1-3 раза галогеном, гидроксид, $-NR_z$, CN, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси или C_{3-6} циклоалкилом, если позволяет валентность;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 или 2; и

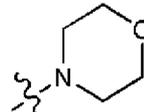
R_y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, C_{1-3} алкокси, циано, гидроксид, амино, карбоксид, амидо, сульфонид, сульфонамидо, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и фенила, где алкил, алкокси, циклоалкил и гетероциклил для R_y могут быть необязательно замещены 1-3 раза галогеном, если позволяет валентность.

В некоторых вариантах осуществления, R_z выбран из группы, состоящей из метила,

этила, изопропила, циклопропила, циклобутила, метокси, этокси, ,

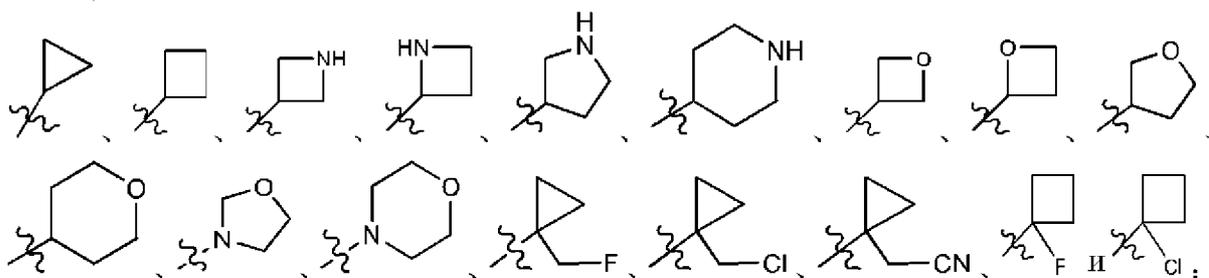


В некоторых вариантах осуществления, R_z выбран из группы, состоящей из

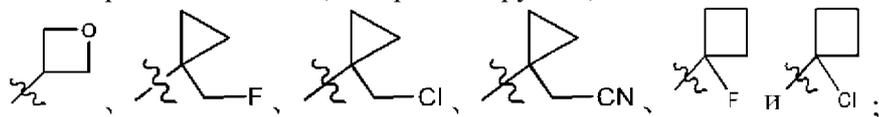
циклопропила, циклобутила, , , , ,  и .

В других вариантах осуществления, R_z выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила, где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси или 3-6-членным гетероциклилом, если позволяет валентность.

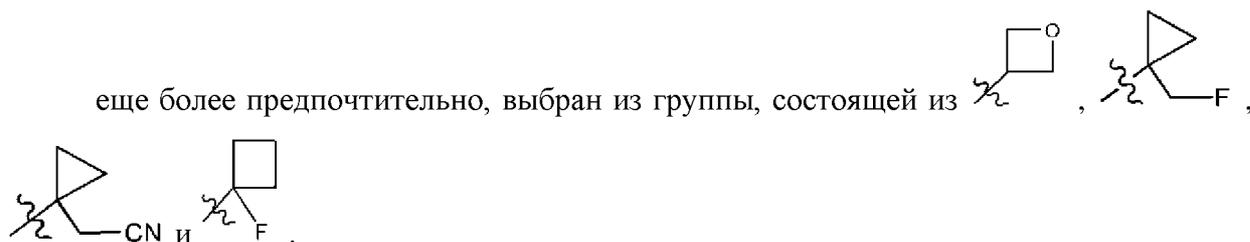
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_z выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, где R_z необязательно замещен один раз C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном или циано, предпочтительно, C_{1-3} галогеналкилом (предпочтительно, галогенметилом), циано- C_{1-3} алкилом (предпочтительно, цианометилом) или галогеном, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления, гало или галоген представляет собой F или Cl. В некоторых таких вариантах осуществления, R_z предпочтительно выбран из группы, состоящей из



более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из:

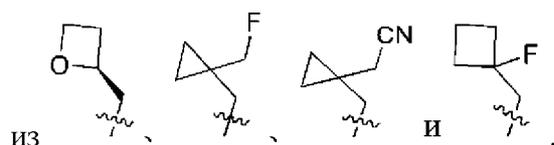


еще более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления, R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклила, $-CO-C_{1-3}$ алкила, $-CO-C_{3-6}$ циклоалкила и $-CO-NH-C_{1-3}$ алкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и C_{3-6} циклоалкил могут быть необязательно независимо замещены 1-3 раза галогеном, циано, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом или C_{3-6} гетероциклилом.

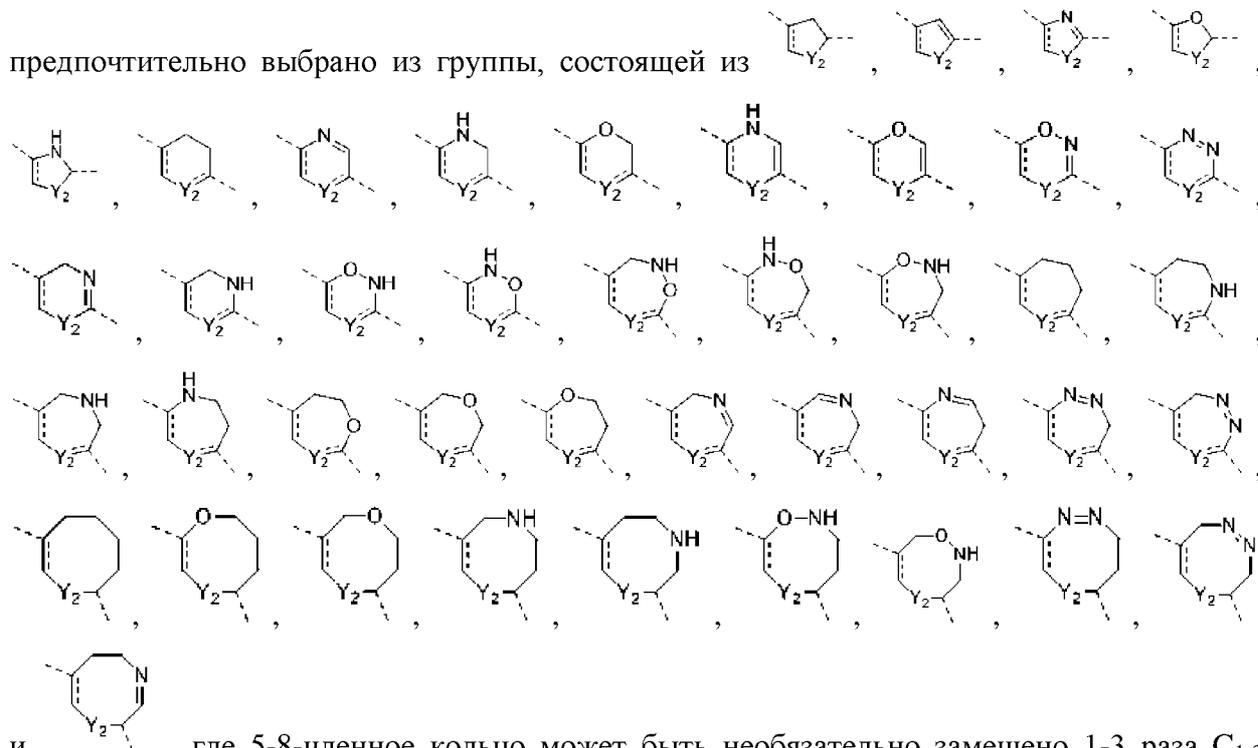
В некоторых вариантах осуществления, R_2 или  выбран из группы, состоящей



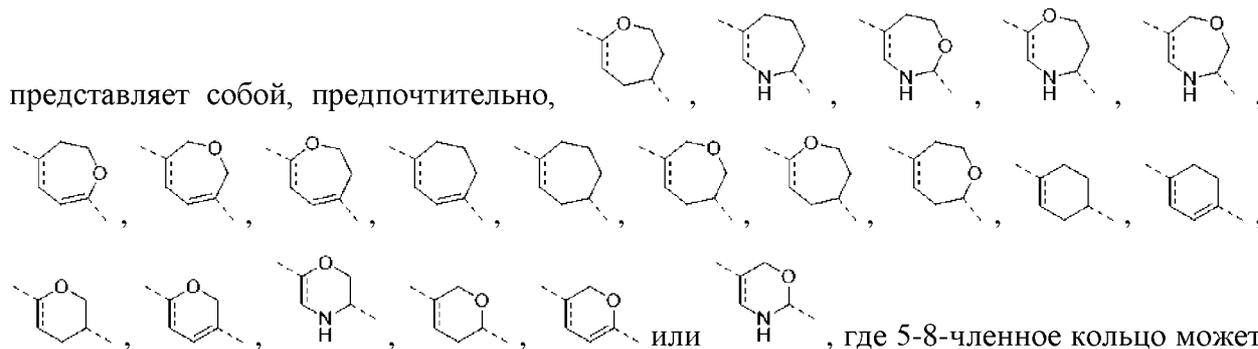
В некоторых других вариантах осуществления, любые соседние R_4 и R_5 могут быть далее циклизованы в 5-8-членное кольцо; 5-8-членное кольцо включает C_{5-6} карбоциклическое кольцо, 5-8-членное гетероциклическое кольцо, фенильное кольцо и 5-8-членное гетероароматическое кольцо, и полученное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза алкилом, галогеналкилом, галогеном, циано, алкокси, если позволяет

валентность.

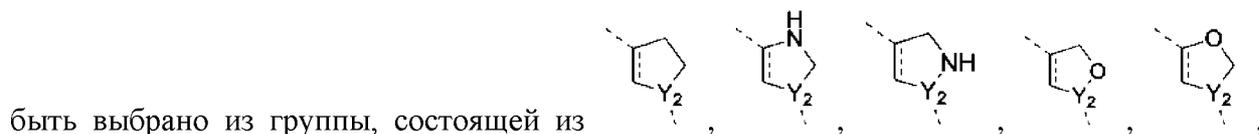
В некоторых вариантах осуществления, если m не равен 0 и p не равен 0, любые соседние R_4 и R_5 могут быть далее циклизованы в 5-8-членное кольцо, которое предпочтительно выбрано из группы, состоящей из

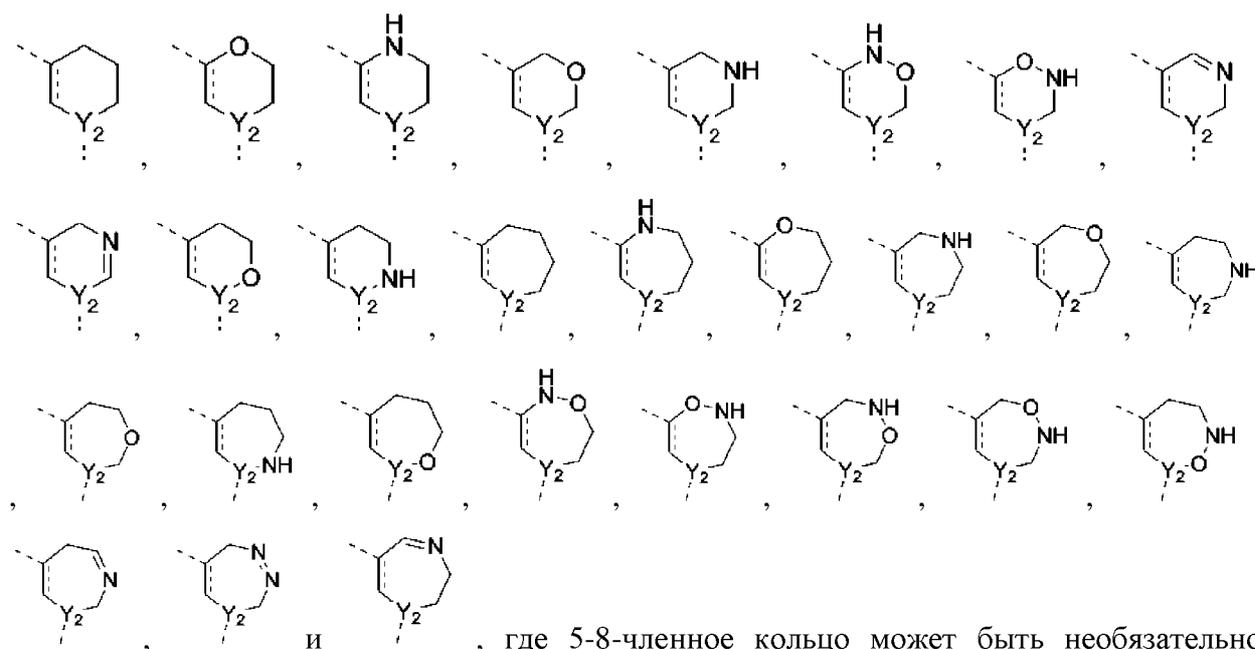


В некоторых вариантах осуществления, если m не равен 0 и p не равен 0, любые соседние R_4 и R_5 могут быть далее циклизованы в 5-8-членное кольцо, которое представляет собой, предпочтительно,

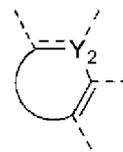


В некоторых вариантах осуществления, если m не равен 0 и p не равен 0, любые соседние R_4 и R_5 могут быть далее циклизованы в 5-8-членное кольцо, которое может

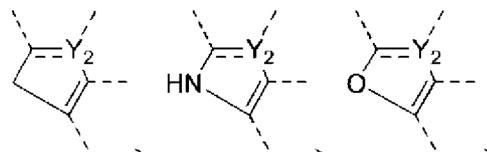




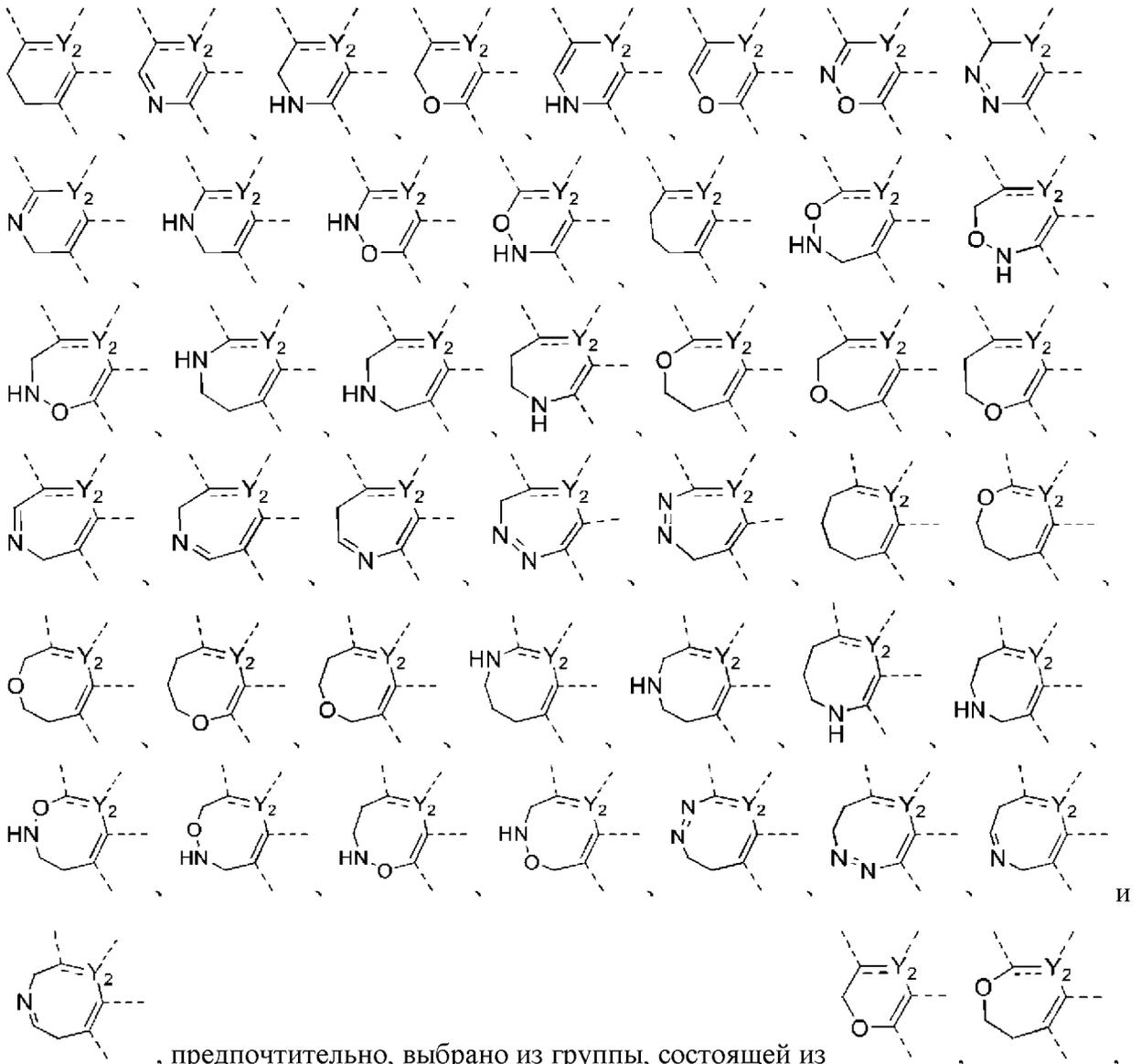
, где 5-8-членное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, или C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность.



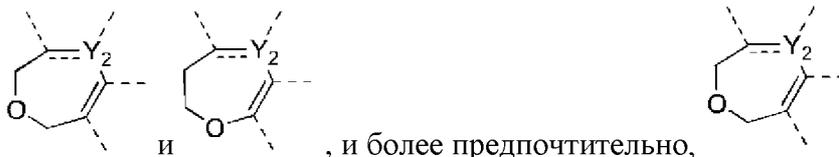
В некоторых вариантах осуществления, 5-8-членное кольцо



группы, состоящей из:



, предпочтительно, выбрано из группы, состоящей из



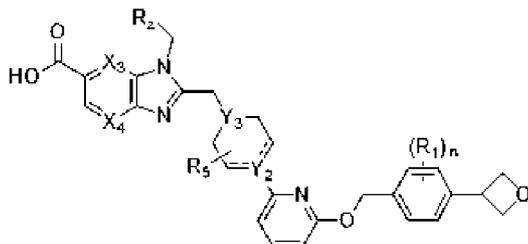
и

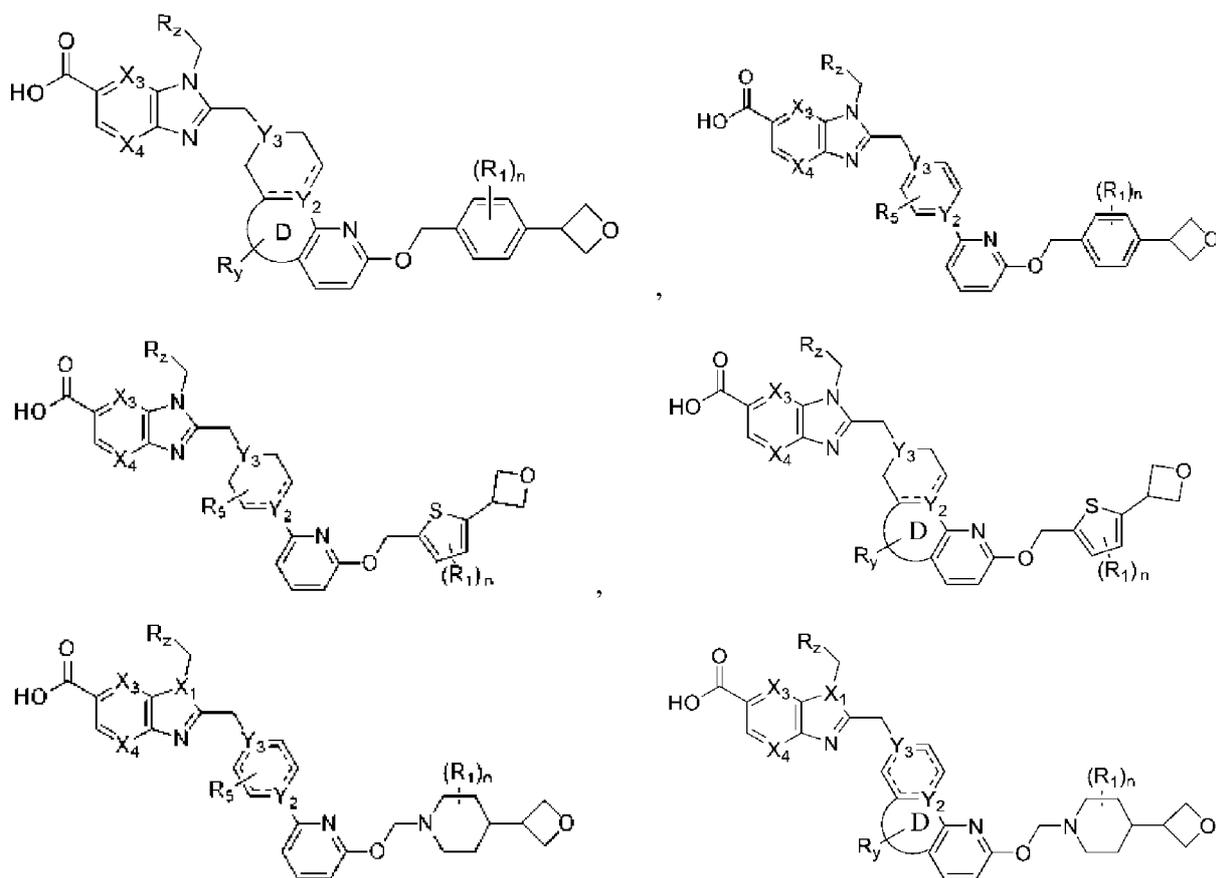
, и более предпочтительно,

, где 5-8-членное кольцо

может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, или C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность.

В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, соединение Формулы I описанное в настоящем описании, имеет следующую структуру:





Кольцо D представляет собой 5-8-членное кольцо, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления, R_1 выбран из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-циклопропила, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -(CH)₂CH₃, -COCH₃, -CONH₂, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CH₂F, -CO-циклопропила, -COCH₂F, -COCHF₂, -CO-CH(CH₃)₂ и -CO-CH₂CH₃.

В некоторых других вариантах осуществления, R_1 независимо выбран из галогена и -C₁₋₃ алкокси, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из F, Cl, метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси, и более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из F, Cl и метокси.

В некоторых вариантах осуществления, R_4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксила и amino, и более предпочтительно, водорода.

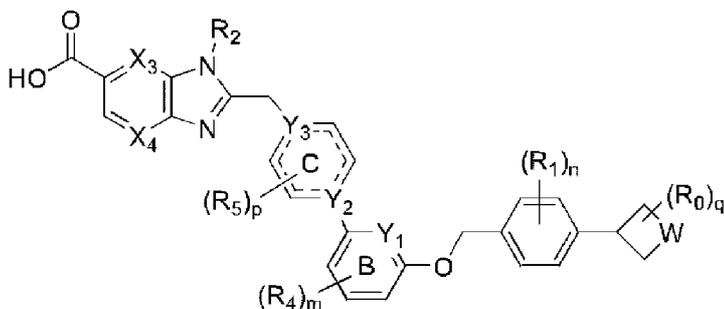
В некоторых вариантах осуществления, R_5 выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH₃, -OCH₃, NH₂, OH, -CH₂CH₃, -CH₂OH, -NHCH₃, -COCH₃, -SO₂CH₃, -OCH₂CH₃, CF₃, -CHF₂, -CH₂F, изопропила, циклопропила и фторциклопропила.

В некоторых других вариантах осуществления, R_5 независимо выбран из водорода и галогена, и предпочтительно, выбран из группы, состоящей из водорода, F и Cl.

В некоторых вариантах осуществления, Y_2 или CH.

В некоторых вариантах осуществления, Y_3 представляет собой C или N.

В другом аспекте, настоящее описание предлагает некоторые предпочтительные соединения Формулы I, которые имеют структуру Формулы II:



(II)

или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры,

где:

— — — — — представляет одинарную или двойную связь;

W выбран из O, N и NH;

X₃ и X₄ независимо выбраны из CH, N и C;Y₁ выбран из CH или N;Y₂ выбран из CH, N, или C;Y₃ выбран из CH, N, или C;

R₁ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

R₂ представляет собой R_Z-C₁₋₃ алкилен-;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксид, амино, амидо, сульфонила и сульфонамидо, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксид и амино, и более предпочтительно, водорода;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила; предпочтительно, R₅ независимо выбран из водорода и галогена;

R₀ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и галогена;

n равен 0, 1, 2, 3, или 4;

m равен 0, 1, или 2;

p равен 0, 1, 2, или 3;

q равен 0, 1, 2, 3, или 4;

если m не равен 0 и p не равен 0, любой R₄ и любой R₅, вместе с атомами кольца B и кольца C, находящимися между ними, могут образовывать 5-8-членное кольцо, где 5-8-членное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, или C₁₋₃ алкокси, если позволяет валентность;

R_Z выбран из C₃₋₆ циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, где R_Z может быть необязательно замещен 1-3 раза C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ галогеналкилом, циано-C₁₋₃ алкилом, галогеном, циано, оксо, C₁₋₃ алкокси или 3-6-членным гетероциклином, если

позволяет валентность.

В Формуле II, буквы "B" и "C" являются обозначениями для соответствующих колец. Другими словами, кольцо с Y_2 и Y_3 , как показано, может быть обозначено как кольцо C; кольцо с Y_1 , как показано, может быть обозначено как кольцо B; и так далее.

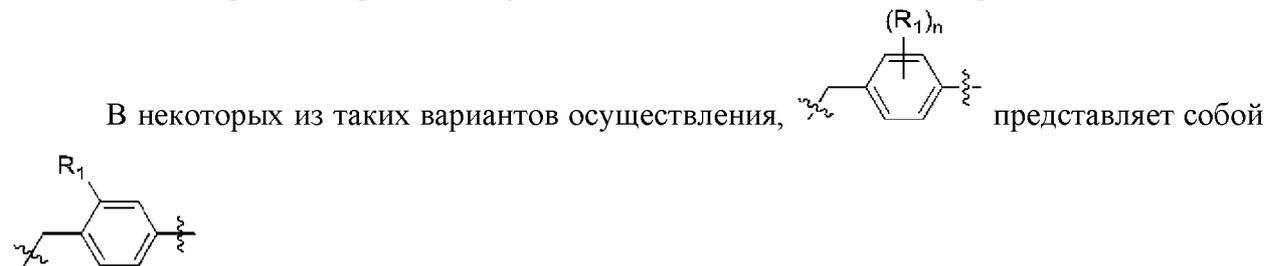
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_0 независимо выбран из водорода и галогена.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_z выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, или 3-6-членным гетероциклилом, если позволяет валентность.

В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой СН и X_4 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой N и X_4 представляет собой СН. В некоторых вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый представляет собой N. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый представляет собой СН.

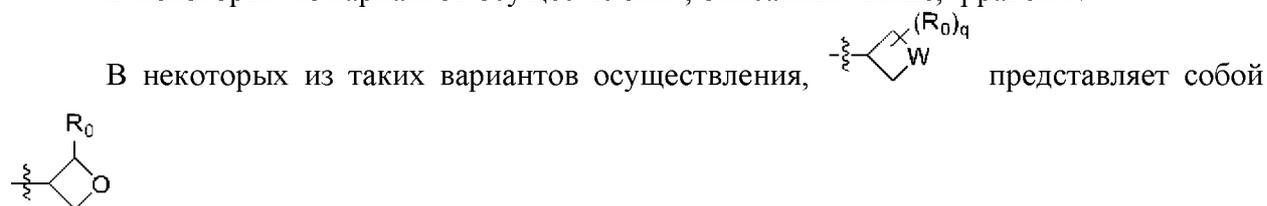
В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, n равен 1.



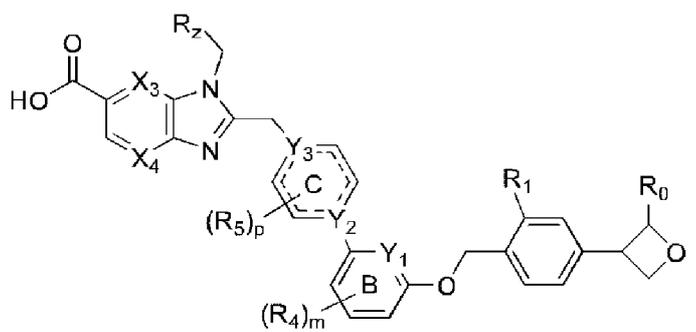
В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, R_2 выбран из $-CH_2-R_z$.

В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, W представляет собой O.

В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, q равен 1.



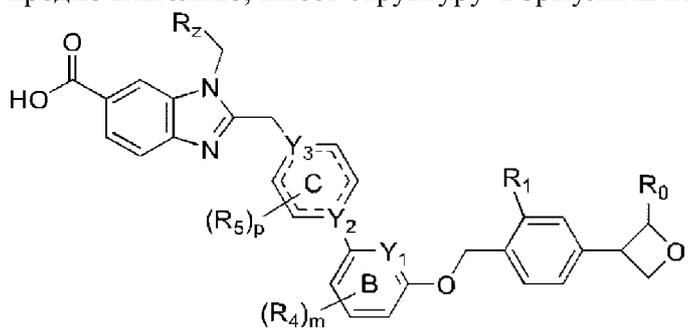
В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, соединение имеет структуру Формулы II-1:



(II-1)

где X_3 , X_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , m и p такие, как определены для соединения Формулы II выше;

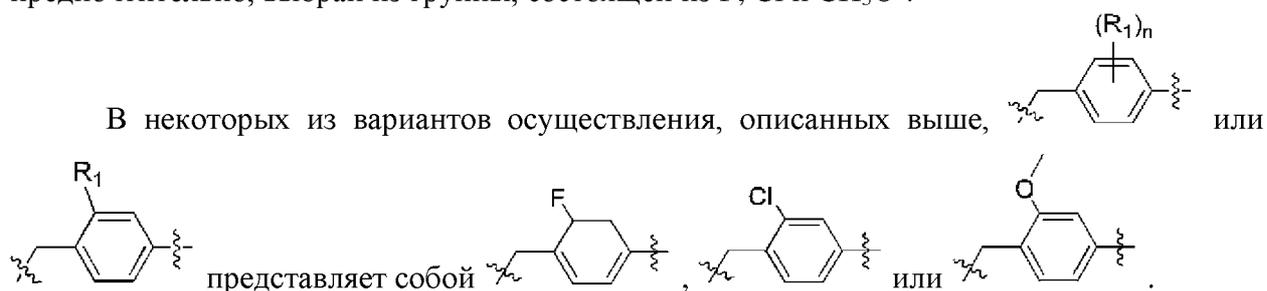
предпочтительно, имеет структуру Формулы II-2:



(II-2)

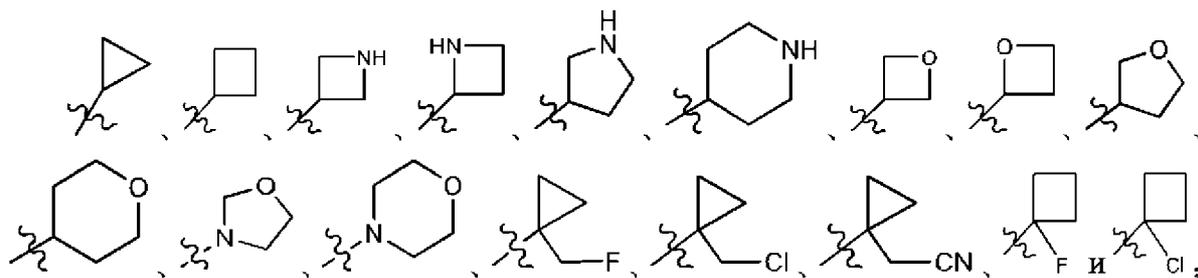
где Y_1 , Y_2 , Y_3 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , m и p такие, как определены для соединения Формулы II выше.

В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, предпочтительно, независимо выбран из галогена и C_{1-3} алкокси, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3O- , CH_3CH_2-O- , $CH_3CH_2CH_2-O-$, или $(CH_3)_2CH-O-$ и более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из F, Cl и CH_3O- .

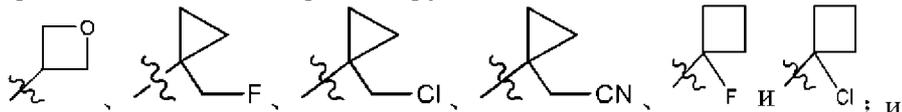


В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, R_z выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где R_z может быть необязательно замещен один раз C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном или циано, предпочтительно, C_{1-3} галогеналкилом (предпочтительно, галогенметилом), циано- C_{1-3} алкилом (предпочтительно, цианометилом) или галогеном, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления, гало или галоген представляет собой F или Cl.

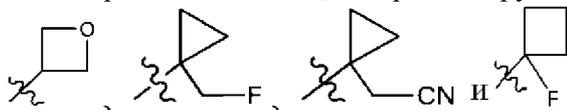
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_z выбран из группы, состоящей из



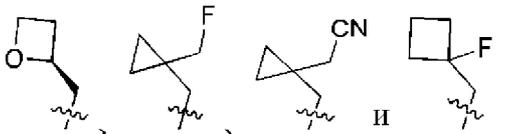
предпочтительно, выбран из группы, состоящей из



более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из



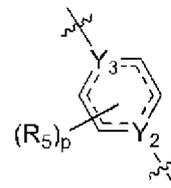
В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, R_2 или R_z предпочтительно выбран из группы, состоящей из



В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, Y_2 представляет собой С или СН.

В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, Y_3 представляет собой С или N.

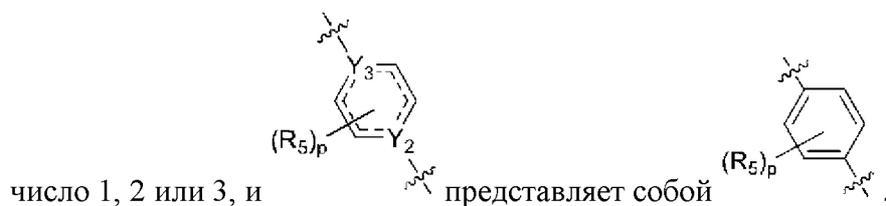
В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание предлагает некоторые предпочтительные соединения Формулы II, где:



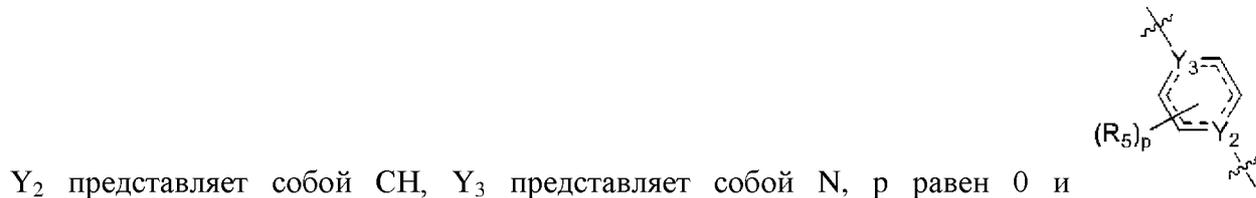
Y_2 представляет собой СН, Y_3 представляет собой N, p равен 0, и

представляет собой ; или

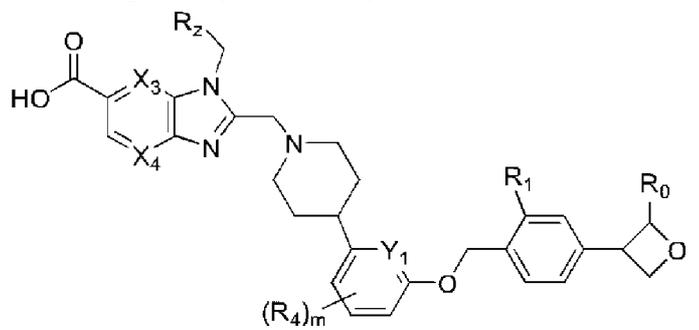
Y_2 представляет собой С, Y_3 представляет собой С, p представляет собой целое



В некоторых вариантах осуществления предпочтительных соединений Формулы II,



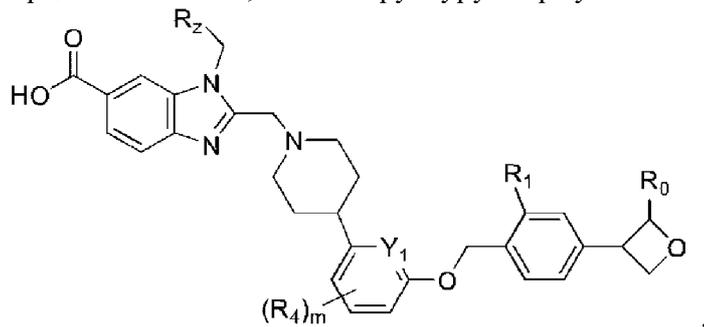
В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет структуру Формулы II-3:



(II-3)

где X_3 , X_4 , Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 и m такие, как определены для соединения Формулы II выше;

предпочтительно, имеет структуру Формулы II-4:



(II-4)

где Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 и m такие, как определены для соединения Формулы II выше.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_z выбран из незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила (предпочтительно, 3-4-членного гетероциклоалкила), имеющего один гетероатом O и, предпочтительно,  ;

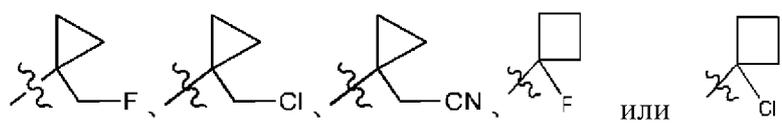
m равен 0;

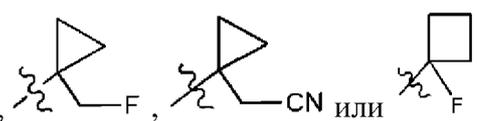
R_1 представляет собой F, Cl, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$, или $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-}$, предпочтительно, F, Cl, или $\text{CH}_3\text{O-}$; и

R_0 представляет собой водород, F или Cl и предпочтительно, водород или F.

Более предпочтительно, R_z представляет собой .

В других предпочтительных вариантах осуществления, R_z представляет собой C_{3-6} циклоалкил (предпочтительно, C_{3-4} циклоалкил), необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-3} галогеналкила (предпочтительно, галогенметила, более предпочтительно, $-\text{CFH}_2$ или $-\text{CClH}_2$), циано- C_{1-3} алкила (предпочтительно, цианометила) и галогена (предпочтительно, F или Cl),

предпочтительно, , и более

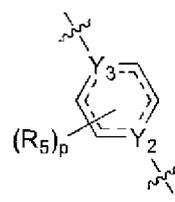
предпочтительно,  ;

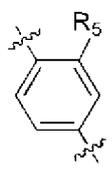
m равен 0;

R_1 представляет собой F, Cl, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$ или $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O-}$, предпочтительно, F или Cl; и

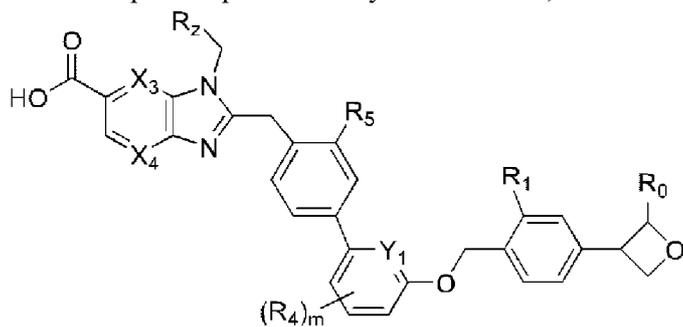
R_0 представляет собой водород, F, или Cl, предпочтительно, водород.

В других вариантах осуществления предпочтительных соединений Формулы II, Y_2

представляет собой C, Y_3 представляет собой C, p равен 1 и  представляет собой

с собой , предпочтительно, , где R_5 находится в орто положении Y_3 .

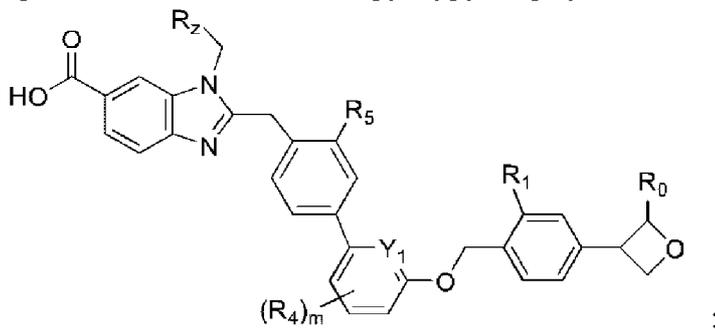
В некоторых вариантах осуществления, соединение имеет структуру Формулы II-5:



(II-5)

где X_3 , X_4 , Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 и m такие, как определены для соединения Формулы II выше;

предпочтительно, имеет структуру Формулы II-6:



(II-6)

где Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 и m такие, как определены для соединения Формулы II выше.

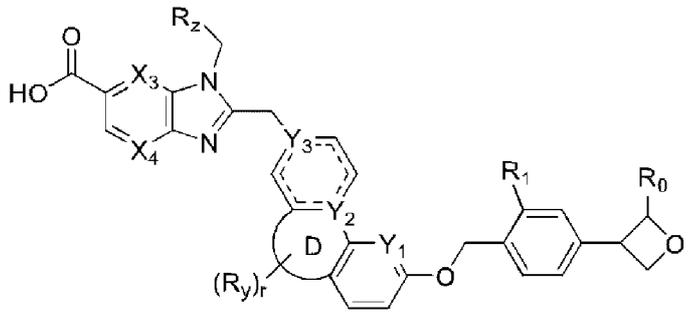
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_5 представляет собой водород или галоген, предпочтительно, F или Cl и более предпочтительно, F. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_0 представляет собой водород, F, или Cl и предпочтительно, водород. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, Y_1 представляет собой N. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, R_4 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание предлагает другие предпочтительные соединения Формулы II, где:

m не равен 0 и r не равен 0 и любой R_4 и любой R_5 , вместе с атомами кольца В и кольца С между ними, образуют 5-8-членное кольцо, где 5-8-членное кольцо имеет 0, 1, или 2 гетероатомов кольца, независимо выбранных из N, O и S, и гетероатомы кольца не являются атомами кольца В или кольца С, и где 5-8-членное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность.

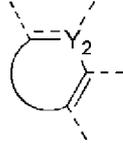
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, m равен 1 и r равен 1, R_4 и R_5 , вместе с атомами кольца В и кольца С между ними, образуют 5-8-членное кольцо, где 5-8-членное кольцо имеет 0, 1, или 2 гетероатомов кольца, независимо выбранных из N, O и S, и гетероатомы кольца не являются атомами кольца В или кольца С, и где 5-8-членное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность.

В некоторых из таких вариантов осуществления, соединение имеет структуру Формулы II-7:



(II-7)

где:



кольцо D представляет собой 5-8-членное кольцо, как определено выше;

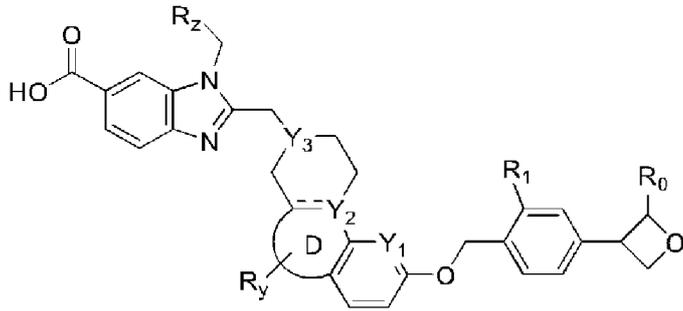
— — — — — представляет одинарную или двойную связь;

Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый такой, как определен для соединения Формулы II выше;

R_y выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, галогена, циано, оксо и C_{1-3} алкокси; и

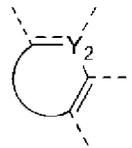
r равен 1, 2, или 3. Предпочтительно, r равен 1.

Предпочтительно, соединение имеет структуру Формулы II-8:

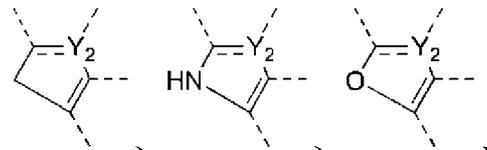


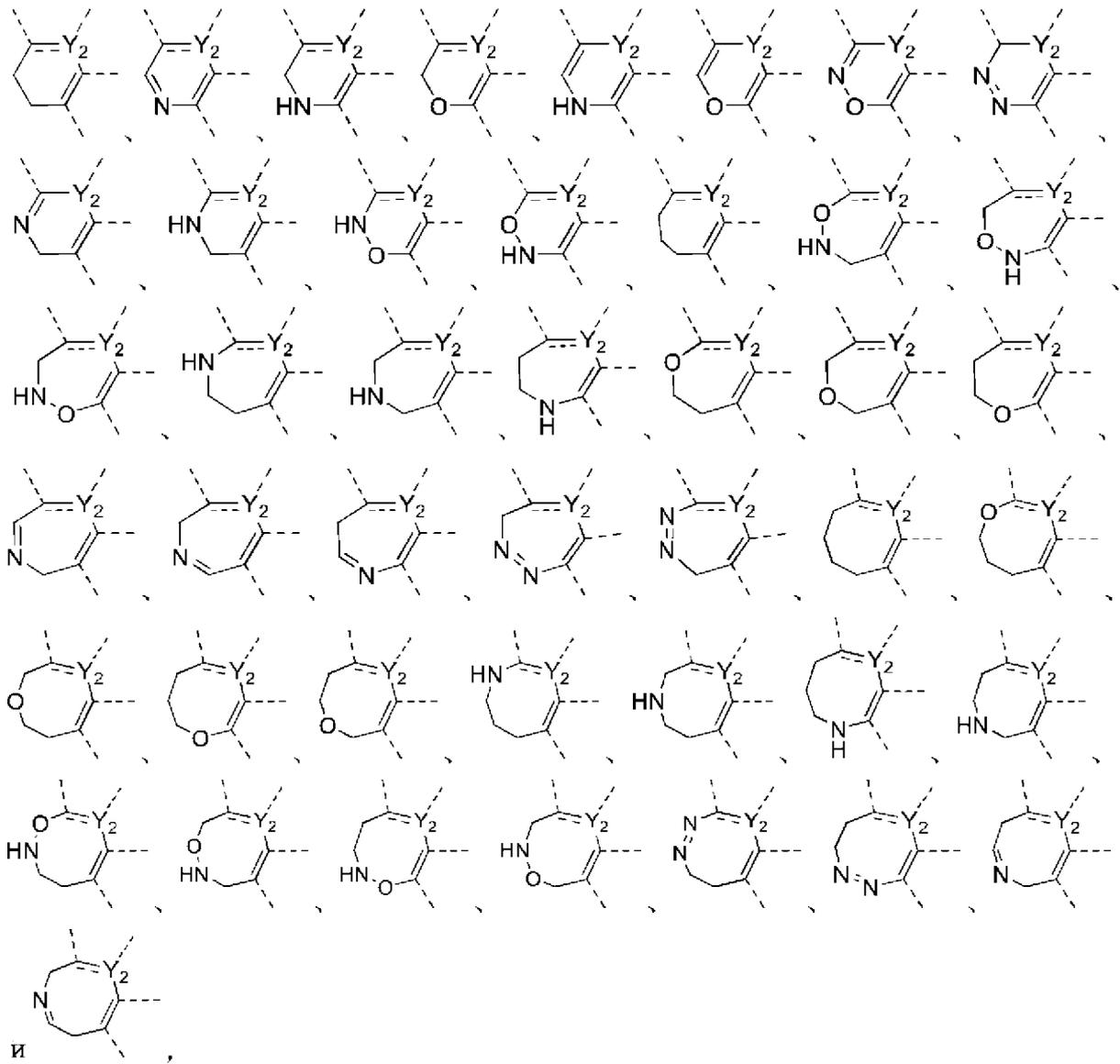
(II-8)

Предпочтительно, R_y представляет собой водород.

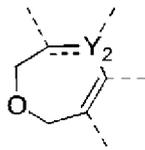
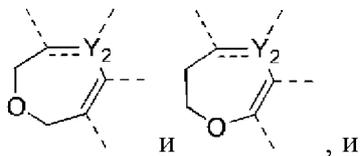
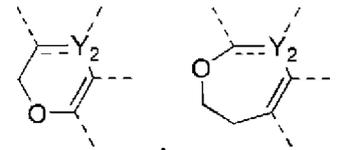


В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, кольцо D выбрано из группы, состоящей из



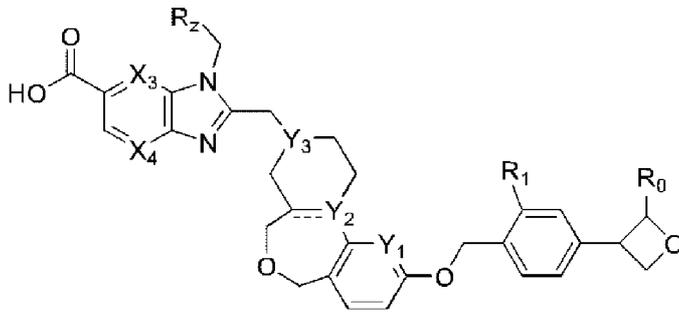


предпочтительно, выбран из группы, состоящей из



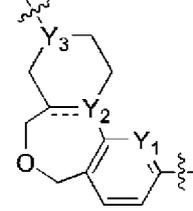
более предпочтительно,

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления, соединение имеет структуру Формулы II-9:



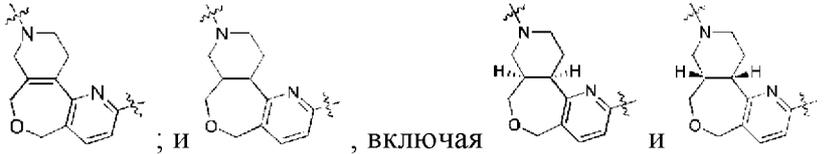
(II-9)

В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, Y_3 представляет собой N. В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, Y_1 представляет собой N.



В некоторых из таких вариантов осуществления,

выбран из



В некоторых из вариантов осуществления, описанных выше, R_z выбран из незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила (предпочтительно, 3-4-членного

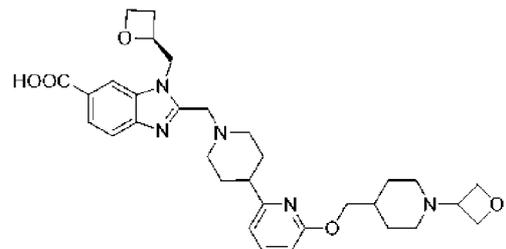
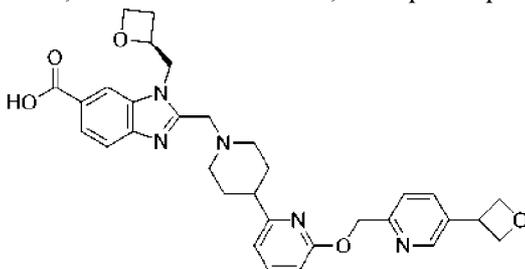
гетероциклоалкила), имеющего один гетероатом O, предпочтительно, ;

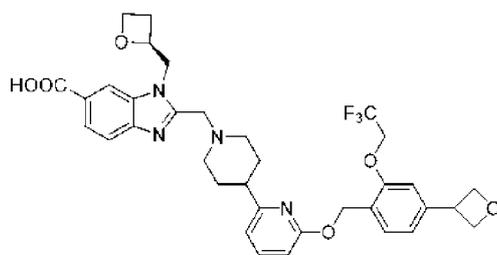
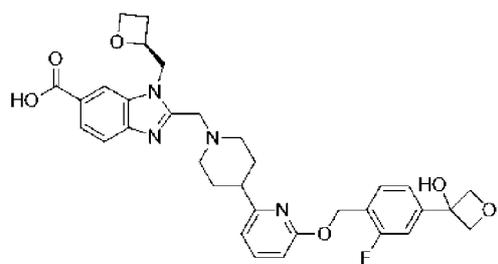
R_1 представляет собой F, Cl, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}-$, или $(\text{CH}_3)_2\text{CH-O}-$, предпочтительно, F или Cl; и

R_0 представляет собой водород, F, или Cl, предпочтительно, водород.

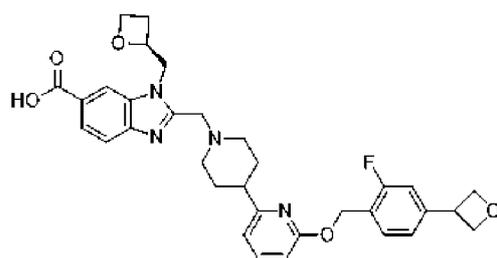
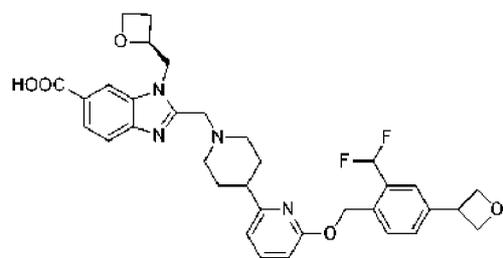
Более предпочтительно, представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления, настоящее описание предлагает соединения, как описано выше, которые представляю собой:

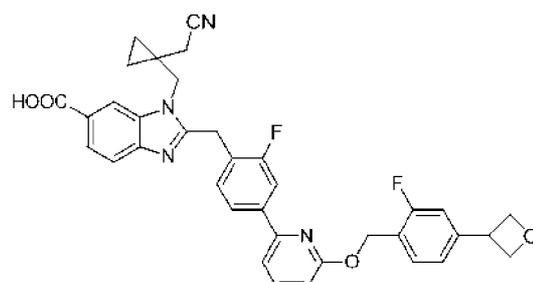
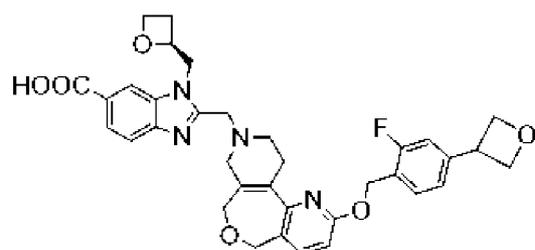
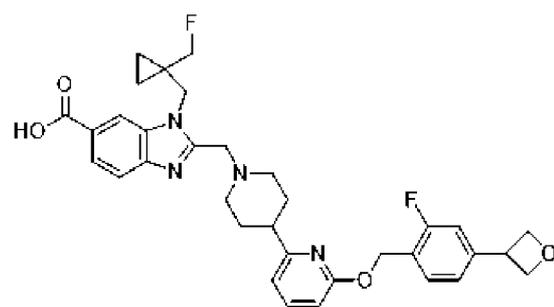
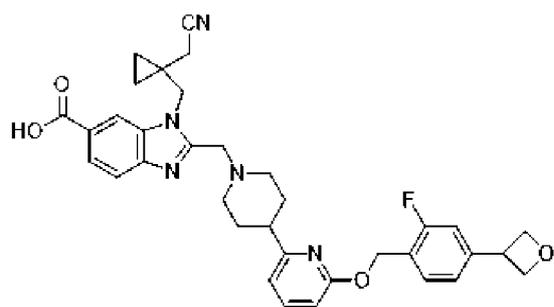
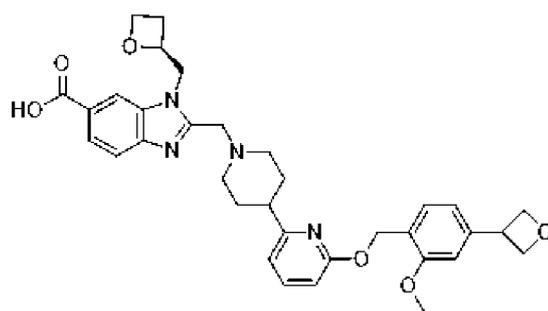
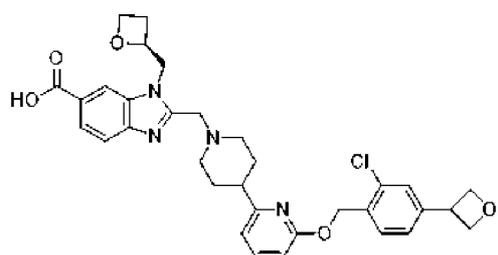


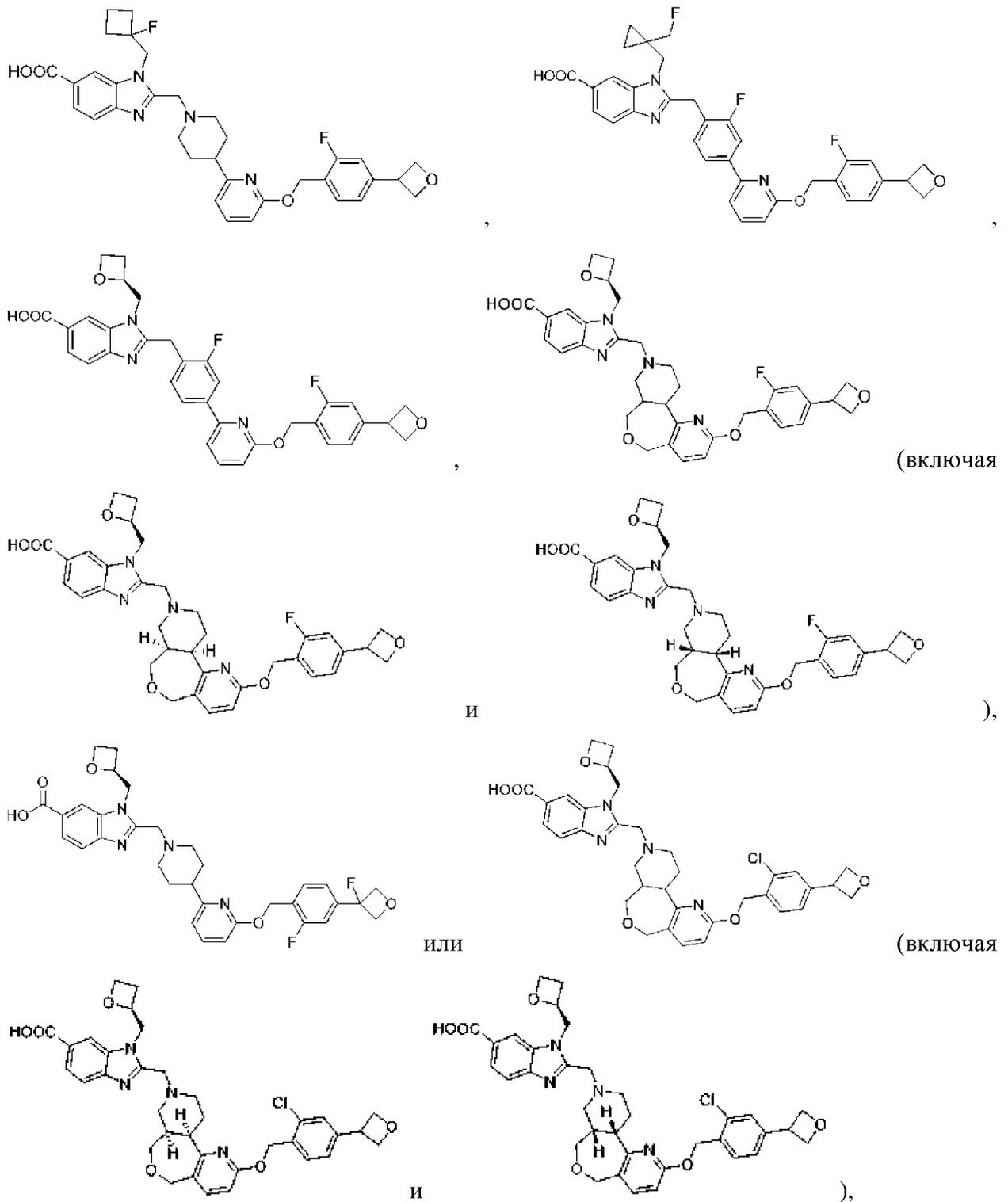


ИЛИ



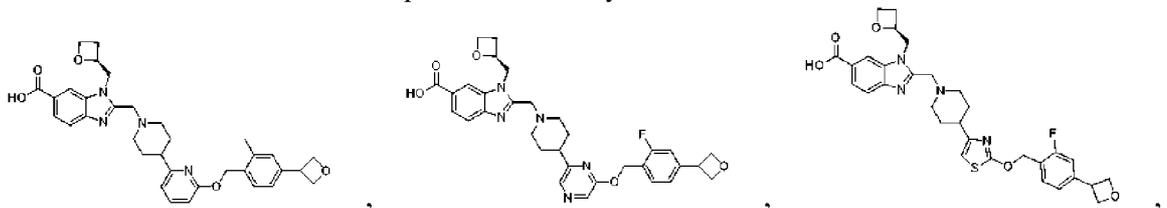
предпочтительно,

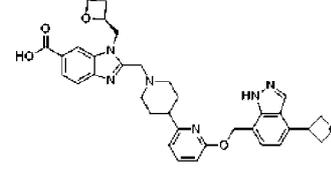
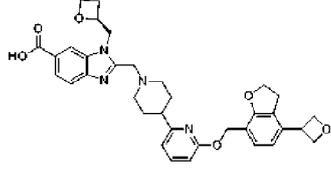
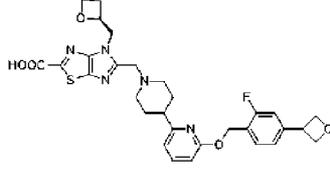
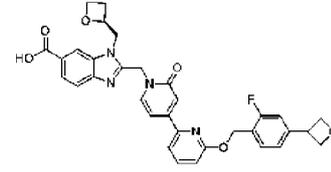
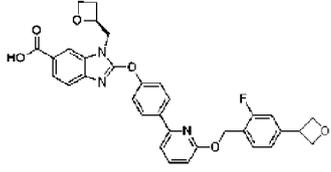
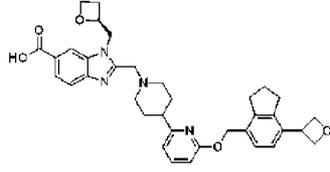
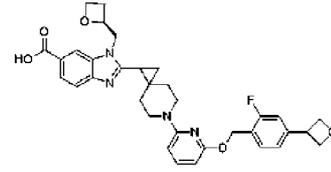
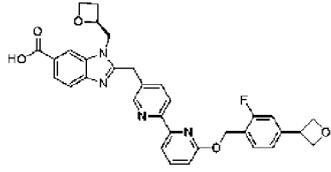
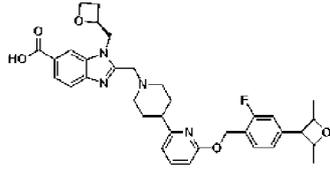
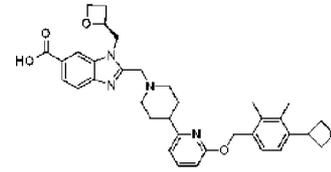
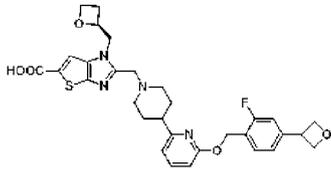
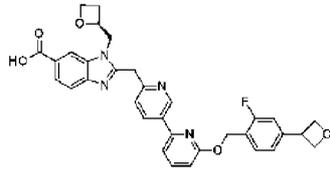
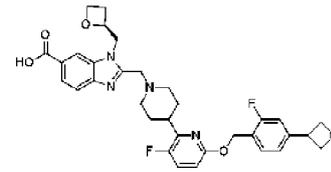
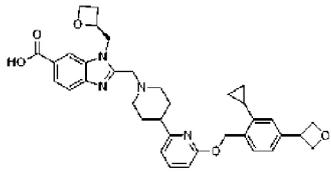
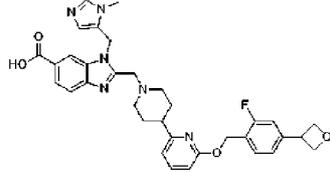
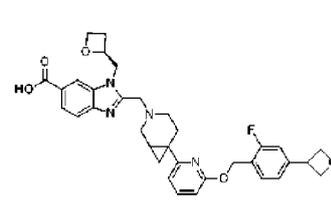
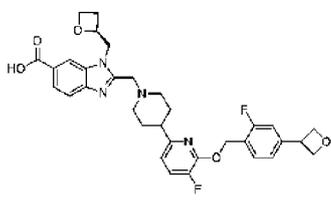
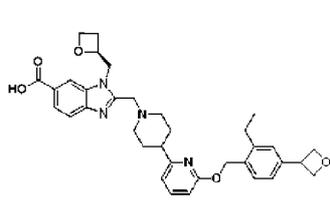
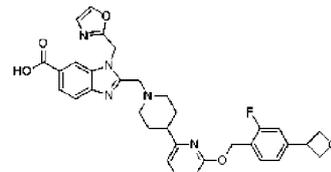
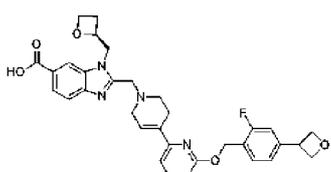
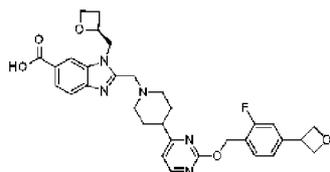
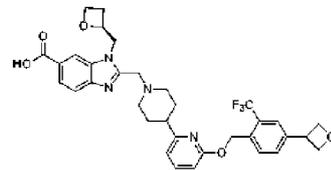
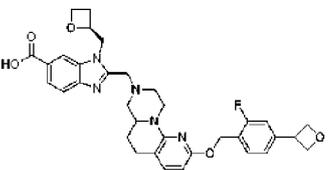
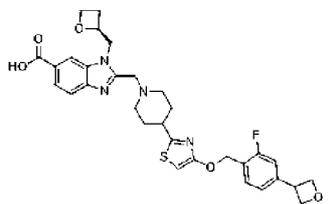
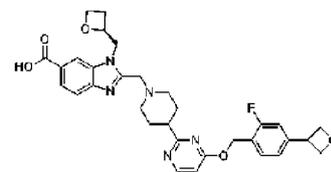
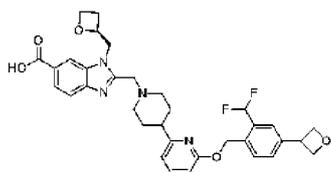
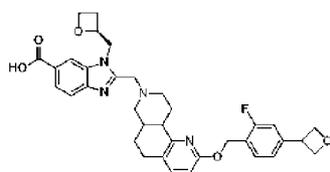


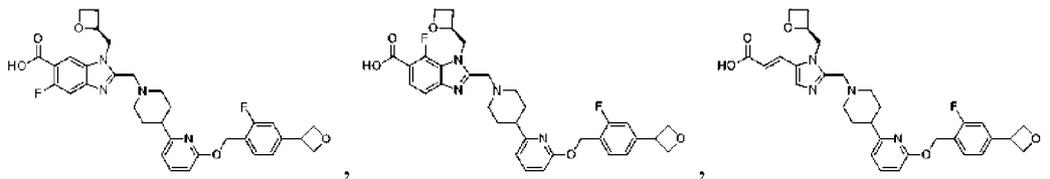


или их фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

Настоящее описание также предлагает следующие соединения:







или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

Соединения, предложенные настоящим описанием, представляют собой агонисты рецептора GLP-1, и некоторые из предпочтительных соединений формулы I, особенно соединения формулы II и их фармацевтически приемлемые соли, обладают превосходной агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1. Эти соединения-агонисты рецептора GLP-1 способны лечить и/или предотвращать заболевания или нарушения, опосредованные рецептором GLP-1, и родственные заболевания или нарушения.

Соединения формулы I или формулы II и их фармацевтически приемлемые соли и стереоизомеры, предложенные в настоящем описании, можно использовать отдельно или в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим агентом при лечении.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, как описано выше, а также один, два или более дополнительных терапевтически активных ингредиентов.

Настоящее описание также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, как описано выше, а также фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтический состав, содержащий соединение формулы I или формулы II или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, как описано выше, а также один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, эксципиентов или разбавителей.

Фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты и/или разбавители, которые можно использовать в фармацевтической композиции или фармацевтическом составе настоящего описания, могут представлять собой любые обычные носители, эксципиенты и/или разбавители в области фармацевтических составов.

Фармацевтически приемлемая соль, описанная в настоящем документе, включает кислотно-аддитивную соль и соль основания.

Фармацевтически приемлемая соль, описанная в настоящем документе, может присутствовать в не сольватированной и сольватированной формах.

Настоящее описание дополнительно предлагает применение соединения формулы I или формулы II и его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, как описано выше, при производстве лекарственного средства для лечения и/или профилактики заболевания или нарушения, связанного с метаболизмом. Заболевание или нарушение, связанное с метаболизмом, включает заболевания или нарушения, опосредованные рецептором GLP-1, и родственные заболевания или нарушения.

Настоящее описание дополнительно предлагает способ лечения заболевания или нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или формулы II и его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, как описано выше, где заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, или родственное заболевание или нарушение.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой диабет. В некоторых вариантах осуществления, диабет включает, но не ограничен ими, диабет I типа (T1D) и/или диабет типа II (T2DM), идиопатический T1D, T2DM с ранним началом, латентный аутоиммунный диабет, ювенильный атипичный диабет, гестационный диабет. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой гипергликемию, резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы. В некоторых вариантах осуществления, родственное заболевание или нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, включает диабетическую нефропатию, диабетические глазные осложнения (диабетическую ретинопатию, увеит, связанный с диабетом, диабетическую катаракту), диабетическую стопу, диабетические сердечно-сосудистые осложнения, диабетическое цереброваскулярное заболевание, диабетическую нейропатию, ожирение, гипертензию.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, и родственные заболевания или нарушения включают, но не ограничены ими, диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы, диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, ожирение, дислипидемию и гиперинсулинемию. Указанный диабет включает, но не ограничен ими, T1D и/или T2DM, идиопатический T1D, T2DM с ранним началом, латентный аутоиммунный диабет, ювенильный атипичный диабет, гестационный диабет.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает применение соединений формулы I и формулы II или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров при получении лекарственных средств, родственных агонистам рецептора GLP-1.

В некоторых вариантах осуществления, лекарственные средства, родственные агонистам рецептора GLP-1, предназначены для лечения диабета II типа, диабета I типа и ожирения.

Определения

Соединения в настоящем изобретении названы в соответствии с химической структурной формулой. Если название соединения не соответствует химической структурной формуле того же соединения, химическая структурная формула имеет преимущественную силу.

В настоящем описании, если не указано иное, все научные и технические термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, что и те, которые обычно

понимаются специалистом в данной области техники. Тем не менее, определения некоторых терминов представлены ниже для лучшего понимания настоящего изобретения. Если определения и интерпретации терминов, представленных в настоящем документе, отличаются от тех, которые обычно понимаются специалистом в данной области техники, определения и интерпретации терминов, представленных в настоящем документе, имеют преимущественную силу.

Соединение и его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем описании, могут присутствовать в хиральной форме, т.е. в *S*-конфигурации или *R*-конфигурации. Соединение и его фармацевтически приемлемая соль, предложенные в настоящем описании, могут присутствовать в ахиральной форме. Когда структура соединения, описанного в настоящем описании, иллюстрируется одной конфигурацией, подразумевается, что также описана другая конфигурация или ее ахиральная форма.

Соединение, описанное в настоящем описании, содержит стереоизомер соединения. Стереоизомер, описанный в настоящем описании, означает, что когда соединение, представленное формулой I или формулой II, имеет асимметричный атом углерода, будут существовать энантиомеры; когда соединение имеет двойную связь углерод-углерод или циклическую структуру, будут существовать *цис-транс* изомеры; когда в соединении присутствует кетон или оксим, будут существовать таутомеры. В некоторых вариантах осуществления, стереоизомеры, описанные в настоящем описании, включают, но не ограничены ими, энантиомеры, диастереомеры, рацемические изомеры, *цис-транс* изомеры, таутомеры, геометрические изомеры, эпимеры и их смеси.

Соединение настоящего описания может существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Все такие соединения рассматриваются в настоящем описании, включая *цис* и *транс* изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, (*D*)-изомеры, (*L*)-изомеры, и рацемические смеси и другие их смеси, такие как смеси, обогащенные энантиомерами или диастереомерами, где все эти смеси подпадают под объем настоящего описания. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкил. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, термины «энантиомеры» или «оптически активные изомеры» относятся к стереоизомерам, которые являются зеркальным отображением друг друга.

Если не указано иное, термины «*цис-транс* изомеры» или «геометрические изомеры» возникают из-за неспособности свободного вращения двойной связи или одинарной связи атомов углерода, образующих кольцо.

Если не указано иное, термин «диастереомеры» относится к стереоизомерам, которые имеют два или несколько хиральных центра и не являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, «(+))» означает правостороннее, «(-))» означает левостороннее и «(±))» означает рацемическое.

Если не указано иное, клиновидная сплошная связь () и клиновидная пунктирная связь () используются для обозначения абсолютной конфигурации стереоцентра, прямая сплошная связь () и прямая пунктирная связь () используются для обозначения того, что стереоцентр представляет собой абсолютную конфигурацию, но неясно, является ли это клиновидной сплошной связью () или клиновидной пунктирной связью ().

Оптически активные (*R*)- и (*S*)-изомеры и *D* и *L* изомеры могут быть получены хиральным синтезом или хиральными реагентами или другими традиционными методами. Если желателен один энантиомер соединения настоящего описания, его можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного реагента, при которой полученная диастереомерная смесь разделяется и вспомогательная группа расщепляется с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, когда в молекуле присутствует основная функциональная группа (например, амина) или кислотная функциональная группа (например, карбоксил), молекула может вступать в реакцию с подходящей оптически активной кислотой или основанием с образованием солей диастереомеров, которые затем могут быть подвергнуты диастереомерному разделению обычными методами, известными специалистам в данной области техники, с последующим выделением чистых энантиомеров. Кроме того, энантиомеры и диастереомеры обычно разделяются с помощью хроматографии с использованием хиральной фиксированной фазы и необязательно комбинируются с химической дериватизацией (например, с получением карбамата из амина).

Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем описании означает, что эти соединения, материалы, композиции и/или дозированные формы, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций или других проблем или осложнений, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» в настоящем описании относится к соли соединения по настоящему изобретению, которую получают из соединения со специфическим заместителем по настоящему изобретению и относительно нетоксичной кислотой или основанием. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно кислые функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем контакта таких соединений с достаточным количеством основания в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Если соединения настоящего описания содержат относительно основные функциональные группы, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены путем контакта таких соединений с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают соли неорганических кислот, а также соли аминокислот (таких как аргинин), а также соли

органических кислот, таких как глюкуроновая кислота. Некоторые конкретные соединения настоящего описания содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, и их можно превращать в любую основно- или кислотно-аддитивную соль.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего описания могут быть синтезированы обычными химическими способами из исходных соединений, содержащих кислотные или основные группы. Обычно такие соли получают путем взаимодействия этих соединений в форме свободных кислот или оснований со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или их смеси.

Термин «необязательный» или «необязательно» в настоящем описании означает, что описанное впоследствии событие или условие может, но не обязательно, произойти, и что описание включает случаи, в которых событие или условие возникает, и случаи, в которых событие или условие не возникает.

Термин «замещенный», используемый в настоящем документе, означает, что любой один или несколько атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителем, который может включать тяжелый водород и варианты водорода, при условии, что валентное состояние конкретного атома является нормальным и замещенное соединение стабильно. Когда заместителем является оксо (т.е. =O), это означает, что два атома водорода замещены. Оксо замещение в ароматических группах не происходит. Термин «необязательно замещенный» относится к замещенному или незамещенному. Если не указано иное, вид и количество заместителя могут быть произвольными на химически достижимой основе.

Термин «необязательно замещенный» в настоящем описании относится как к «замещенному», так и к «незамещенному».

Когда какая-либо переменная (например, R) встречается более одного раза в составе или структуре соединения, в каждом случае она определяется независимо друг от друга. Поэтому, например, если группа замещена 0-2 R, указанная группа может быть необязательно замещена не более чем двумя R, и R в каждом случае имеет независимые варианты. Более того, комбинации заместителей и/или их варианты разрешены только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Когда количество связывающих групп равно 0, например $-(CRR)_0-$, это означает, что связывающая группа представляет собой одинарную связь.

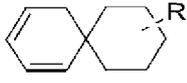
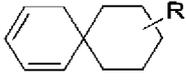
Когда количество заместителей равно 0, это означает, что заместитель не существует, например, $-A-(R)_0$ указывает, что структура на самом деле представляет собой $-A$.

Когда заместитель является вакантным, это означает, что заместитель не существует, например, когда X является вакантным в AX, это означает, что эта структура на самом деле является A.

Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две

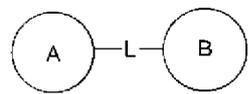
группы, с которыми она связана, напрямую связаны, например, когда L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, это означает, что эта структура на самом деле является A-Z.

Когда связь заместителя может быть поперечно-сшита с двумя или более атомами в кольце, такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Например,

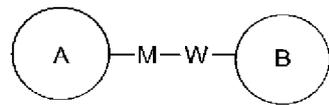
структурная единица  или  означает, что заместитель R может

замещать любое положение циклогексила или циклогексадиена. Если не указано, с помощью какого атома в указанном заместителе он присоединен к замещенной группе, заместитель может быть связан любым из своих атомов. Например, пиридинильная группа в качестве заместителя может быть присоединена к замещенной группе любым из атомов углерода пиридинового кольца.

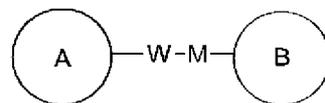
Если ориентация связывания указанной связывающей группы не указана, ее ориентация связывания является произвольной. Например, если связывающая группа L в



представляет собой -MW-, -MW- может либо соединить кольцо A и кольцо B в той же ориентации, что и порядок чтения, слева направо, чтобы сформировать

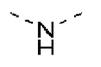


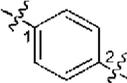
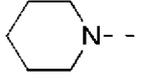
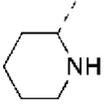
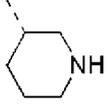
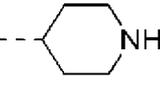
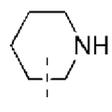
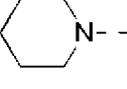
, либо соединить кольцо A и кольцо B в ориентации, обратной



порядку чтения слева направо для формирования . Комбинации связывающих групп, заместителей и/или их вариантов разрешены только в том случае, если такие комбинации могут привести к образованию стабильных соединений.

Если не указано иное, когда группа имеет один или несколько связываемых сайтов, любой один или несколько сайтов группы могут быть связаны с другими группами химической связью. Когда сайт, с которым связана химическая связь, не указан и в связываемом сайте существуют атомы H, количество атомов H в связываемом сайте, когда он связан с химической связью, будет уменьшаться соответственно с количеством связывающей химической связи, чтобы стать группой с соответствующим валентным числом. Химическая связь между сайтом и другими группами может быть представлена прямой сплошной связью (/), прямой пунктирной связью (/) или волнистой линией (~). Например, прямая твердая связь в -OCH₃ указывает на соединение с другими

группами через атом кислорода в группе; прямые пунктирные связи в группе  указывают на связь с другими группами через оба конца атома азота в группе; волнистые

линии  указывают на связь с другими группами через атомы углерода в положениях 1 и 2 фенильной группы;  указывает на то, что любой связываемый участок пиперидиновой группы может быть соединен с другими группами через одну химическую связь, включая, по меньшей мере, четыре способа соединения:  ,  ,  и  . Даже если атом Н показан на -N-,  все еще включает  группу таким способом соединения, который вызывает соответствующее восстановление на один атом Н в этом участке при соединении с одной химической связью, что приводит к образованию соответствующего одновалентного пиперидинила.

Если не указано иное, количество атомов в кольце обычно определяется как количество членов кольца. Например, «5-7-членное кольцо» относится к «кольцу» из 5-7 атомов в циклическом расположении.

Термины «гало», «галоген» и «атом галогена» в настоящем описании означают атом фтора, атом хлора, атом брома, атом йода и подобные. Предпочтительно, чтобы атомы галогена в качестве заместителей арильных групп в настоящем описании представляли собой атомы фтора и хлора. Предпочтительно, чтобы атомы галогена в качестве заместителей в алкильных группах в настоящем описании представляли собой атомы фтора и хлора. C₁₋₆ алкильные группы с атомом галогена в качестве заместителя включают, но не ограничены ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, пентафторэтил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-хлорэтил, гептафторпропил, 3,3,3-трифторпропил, 2,3-дихлорпропил, 1-фтор-3-бромпропил, 4-бромбутил, 3,3,3,4,4-пентафторбутил, 4,4-дихлорбутил, 5-йодпентил, 5,5 -дифторпентил, 6-хлоргексил и 6,6,6-трифторгексил.

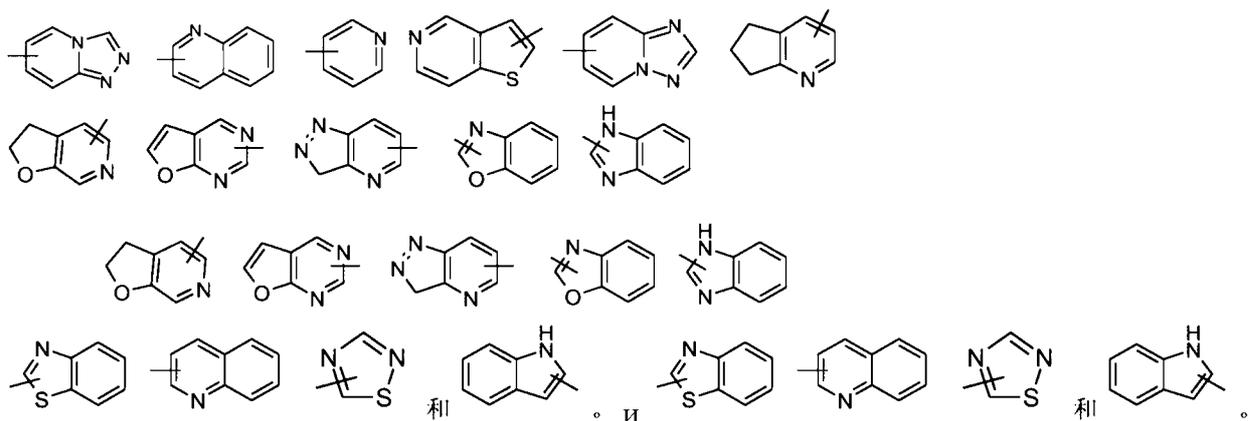
Термин «C₁₋₆ алкил» в настоящем описании представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-метилпропил, н-амил, изоамил, 2-метилбутил, 1,1-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, 4-метилпентил и 2-этилбутил. Термин «C₁₋₃ алкил» представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 3 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин «C₁₋₆ алкокси» в настоящем описании означает C₁₋₆ алкил-О- группу, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси,

изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, 1-метилпропокси, н-амилокси, изоамилокси, 2-метилбутокси, 1,1-диметилпропокси, 1-этилпропокси, н-гексилокси, 4-метиламилокси и 2-этилбутокси. Термин «С₁₋₃ алкокси» означает С₁₋₃ алкил-О- группу, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси.

Термин «арил» в настоящем изобретении относится к 6-14-членной полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (т.е. кольцам, имеющим общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π-электронную систему, предпочтительно, 6- до 10-членному кольцу, такому как фенил и нафтил, более предпочтительно, фенил. Арильное кольцо может быть конденсировано с гетероарильными, гетероциклическими или циклоалкильными кольцами, включая бензо-3-8-членный циклоалкил и бензо-3-8-членный гетероциклил, где гетероциклил представляет собой гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S; или дополнительно может включать тройное азотсодержащее конденсированное кольцо, содержащее бензольное кольцо.

Термин «гетероарил» или «гетероарильное кольцо» в настоящем описании относится к гетероароматической системе с 5-14 кольцевыми атомами, которая имеет от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Гетероарильная группа предпочтительно является 5-10-членной, более предпочтительно, 5- или 6-членной, такой как имидазолил, фурил, тиенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиримидин, тиadiaзол, пиразинил, предпочтительно, триазолил, тиенил, имидазолил, пиразолил, оксазолил, пиримидин или тиазолил. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо, включая, но не ограничиваясь ими,



Гетероарильная группа может быть необязательно замещенной или незамещенной. В случае замещения, заместитель предпочтительно может представлять собой одну или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкилтио, алкиламино, галогена, меркапто, гидроксила, нитро, циано,

циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, циклоалкоксила, гетероциклилалкоксила, циклоалкилтио, гетероциклилалкилтио, карбоксила или групп сложного эфира карбоновой кислоты.

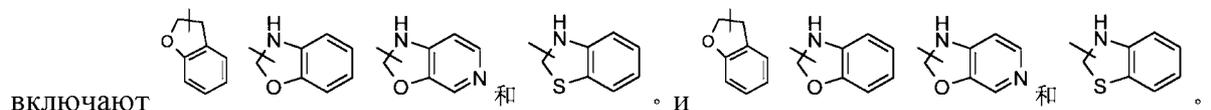
Если не указано иное, термины «5-6-членное гетероароматическое кольцо» и «5-6-членный гетероарил» в настоящем описании могут использоваться взаимозаменяемо. Термин «5-6-членный гетероарил» означает моноциклическую группу, имеющую сопряженную π -электронную систему, состоящую из 5-6 кольцевых атомов, из которых 1, 2, 3 или 4 кольцевых атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N, и остаток представляют собой атомы углерода, где атом азота необязательно является кватернизованным, и гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окисленными (т.е. NO и S(O)_p, p равно 1 или 2). 5-6-членный гетероарил может быть связан с остальной частью молекулы через гетероатом или атом углерода. 5-6-членный гетероарил содержит 5-членные и 6-членные гетероарильные группы. Примеры 5-6-членной гетероарильной группы включают, но не ограничены ими, пирролил (включая N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил и т.д.), пиразолил (включая 2-пиразолил и 3-пиразолил), имидазолил (включая N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и 5-имидазолил), оксазолил (включая 2-оксазолил, 4-оксазолил и 5-оксазолил), триазолил (1H-1,2,3-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1H-1,2,4-триазолил и 4H-1,2,4-триазолил), тетразолил, изоксазолил (3-изоксазолил, 4-изоксазолил и 5-изоксазолил), тиазолил (включая 2-тиазолил, 4-тиазолил и 5-тиазолил), фурил (включая 2-фурил и 3-фурил), тиенил (включая 2-тиенил и 3-тиенил), пиридил (включая 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил), пиазинил или пиримидинил (включая 2-пиримидинил и 4-пиримидинил).

Термин «галогеналкил» в настоящем описании относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими галогенами.

Термин «3-8-членный гетероциклил» в настоящем описании означает неароматическую циклическую группу с 3-8 кольцевыми атомами, которая имеет один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и может быть полностью насыщенной (т.е. 3-8-членный гетероциклоалкил) или частично ненасыщенной. Гетероциклильное кольцо может представлять собой 3-8-членное моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо или спирокольцо, включая, но не ограничиваясь ими, оксетанил, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, тианил, оксанил, оксатианил, дигидроиндолил, дигидроизоиндолил, тетрагидродигидроиндолил, хинуклидинил, азепинил и подобные. Гетероциклил имеет, в некоторых вариантах осуществления, от 3 до 6 кольцевых атомов (т.е. 3-6-членный гетероциклил) или в некоторых других вариантах осуществления, от 5 до 8 кольцевых атомов (т.е. 5-8-членный гетероциклил). 3-6-членный гетероциклоалкил относится к полностью насыщенному 3-6-членному гетероциклилу, который может иметь 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Примеры включают, но не ограничены ими, оксетанил, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил,

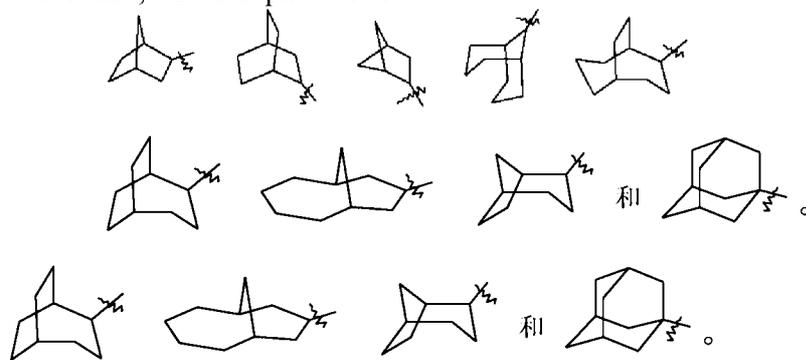
морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксазолидин, триазолидин, имидазолидин, пиразолидин, тианил, оксанил и оксатианил.

Гетероциклическое кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероциклическую группу. Неограничивающие примеры



Термин « C_{3-8} циклоалкил» в настоящем описании означает одновалентную группу, полученную путем удаления любого одного атома водорода из циклического насыщенного алифатического углеводорода, содержащего от 3 до 8 атомов углерода, т.е. циклоалкильную группу, имеющую от 3 до 8 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Когда две группы вместе образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, полученная группа может быть двухвалентной, такой как циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил, циклогексан-1,1-диил, циклогептан-1,1-диил и циклооктан-1,1-диил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 кольцевых атомов (т.е. C_{3-6} циклоалкил).

Термин «мостиковое кольцо» в настоящем описании относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой любые два кольца в системе имеют общую пару не соседних атомов углерода. Мостиковое кольцо может содержать одну или несколько двойных связей, но не существует кольца с полностью конъюгированной π -электронной системой. Мостиковое кольцо предпочтительно является 6-14-членным, например, 6-10-членным, более предпочтительно 7-10-членным. В зависимости от количества кольцевых компонентов, мостиковое кольцо можно разделить на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические мостиковые кольцевые группы, предпочтительно, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую мостиковую кольцевую группу, более предпочтительно, бициклическую или трициклическую мостиковую кольцевую группу. Мостиковое кольцо включает, но не ограничено ими:

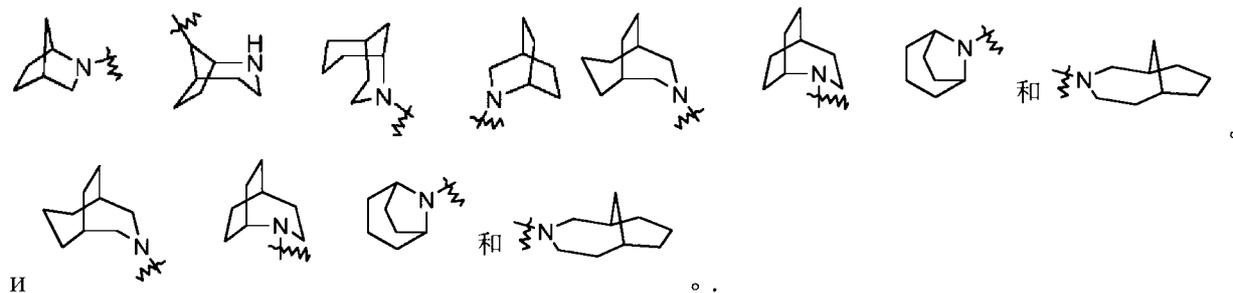


и

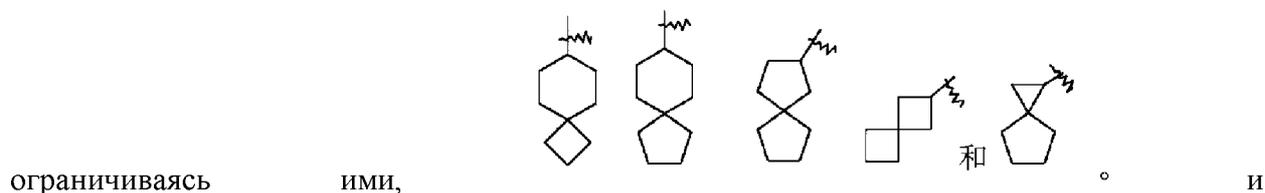
Атомы углерода в мостиковом кольце необязательно могут быть замещены гетероатомом, выбранным из O, S и N, т.е. в настоящий документ также включен

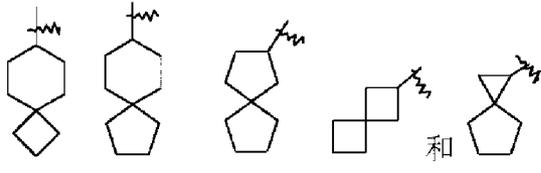
«мостиковый гетероцикл».

Термин «мостиковый гетероцикл» в настоящем описании относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической группе, где любые два кольца в системе имеют общую пару не соседних атомов углерода, где мостиковый гетероцикл может содержать одну или несколько двойных связей, но не существует кольца, имеющего полностью сопряженную π -электронную систему, и где один или несколько атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или S(O)_m (где m представляет собой целое число от 0 до 2), и остальные атомы кольца представляют собой углерод. Мостиковый гетероцикл предпочтительно является 6-14-членным, например, 6-10-членным, более предпочтительно, 7-10-членным. В зависимости от количества кольцевых компонентов, мостиковый гетероцикл можно разделить на бициклические, трициклические, тетрациклические или полициклические мостиковые гетероциклические группы, предпочтительно, бициклический, трициклический или тетрациклический мостиковый гетероцикл, более предпочтительно, бициклический или трициклический мостиковый гетероцикл. Мостиковый гетероцикл включает, но не ограничен ими,



Термин «спирокольцо» в настоящем описании относится к 5-20-членной полициклической группе, где моноциклические кольца в системе имеют общий один атом углерода (называемый спироатомом). Спирокольцо может содержать одну или несколько двойных связей, но не существует кольца с полностью конъюгированной π -электронной системой. Спирокольцо, предпочтительно, является 6-14-членным, например, 6-10-членным, более предпочтительно, 7-10-членным. В зависимости от числа спироатомов, общих между кольцами, спироциклоалкильные группы делятся на моноспироциклоалкильные, диспироциклоалкильные или полиспироциклоалкильные, предпочтительно, моноспироциклоалкильные и диспироциклоалкильные, более предпочтительно, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил, включая, но не

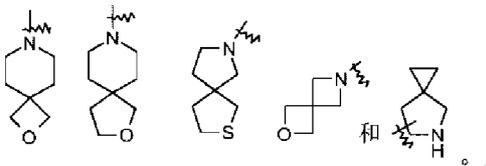
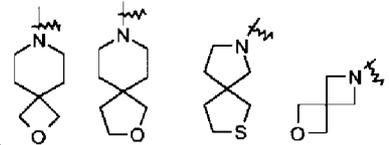




Атомы углерода в спирокольце могут быть необязательно замещены гетероатомом, выбранным из O, S и N, т.е. в настоящий документ также включен «спирогетероцикл».

Термин «спирогетероцикл» в настоящем описании относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, где моноциклические кольца в системе имеют общий атом углерода (называемый спироатомом), где один или несколько атомов кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O или $S(O)_m$ (где m представляет собой целое число от 0 до 2), и остальные атомы кольца представляют собой углерод. Спирогетероцикл может содержать одну или несколько двойных связей, но не существует кольца с полностью конъюгированной π -электронной системой. Спирогетероцикл предпочтительно является 6-14-членным, например, 6-10-членным, более предпочтительно, 7-10-членным. В зависимости от числа спироатомов, общих между кольцами, спирогетероциклильные группы делятся на моноспирогетероциклильные, диспирогетероциклильные или полиспирогетероциклильные, предпочтительно, моноспирогетероциклильные и диспирогетероциклильные, более предпочтительно, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный или 5-членный/6-членный

моноспирогетероциклил, включая, но не ограничиваясь ими,



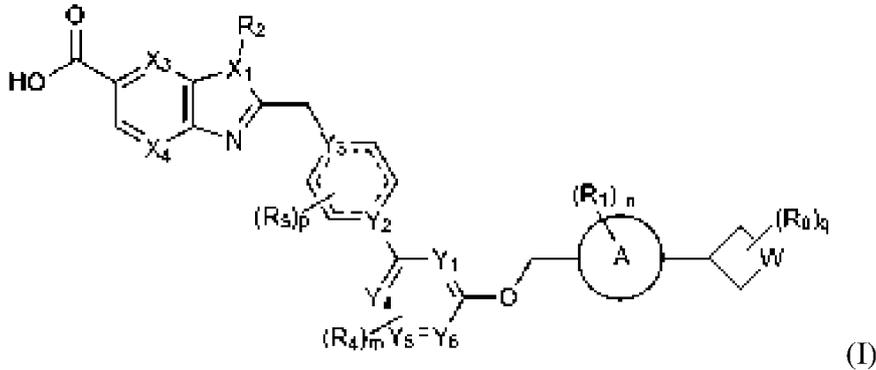
Соединения настоящего описания могут быть получены с помощью различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая следующие конкретные варианты осуществления, варианты осуществления, образованные их комбинацией с другими способами химического синтеза, и эквивалентные альтернативы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают, но не ограничены ими, примеры настоящего описания.

Соединения, описанные в настоящем описании, названы в соответствии с химической структурной формулой. Если название соединения не соответствует химической структурной формуле того же соединения, химическая структурная формула

имеет преимущественную силу.

Настоящее изобретение дополнительно предлагает следующие варианты осуществления:

Вариант осуществления 1: Соединение Формулы I



и фармацевтически приемлемая соль, где
 ———— представляет одинарную или двойную связь;

W выбран из O, N, или NH;

X₁, X₃ и X₄ независимо выбраны из CH, N, или C;

Y₁ выбран из CH или N;

Y₂ выбран из CH, N, или C;

Y₃ выбран из CH, N, или C;

Y₄, Y₅ и Y₆ независимо выбраны из CH или N и Y₄, Y₅ и Y₆ одновременно не являются N;

кольцо A выбран из группы, состоящей из бензольного кольца, тиофена или пиридина;

R₁ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклила, -CO-C₁₋₃ алкила, -CO-C₃₋₆ циклоалкила и -CO-NH-C₁₋₃ алкила, где C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси и C₃₋₆ циклоалкил необязательно могут быть замещены 1-3 раза галогеном, циано, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкилом или C₃₋₆ гетероциклилом;

R₂ выбран из группы, состоящей из R_z, -O-R_z, -S-R_z, C₁₋₃ алкила, -C₁₋₃ алкилен-R_z, -C₀₋₃ алкилен-амино-R_z, -C₀₋₃ алкилен-карбонил-R_z, -C₀₋₃ алкилен-амидо-R_z, -C₀₋₃ алкилен-сульфонил-R_z, -C₀₋₃ алкилен-фосфорил-R_z и -C₀₋₃ алкилен-сульфонамидо-R_z, где алкил, amino, амидо, сульфони́л, сульфонамидо и фосфорил в R₂ может быть необязательно замещен 1-3 раза галогеном или один раз R_w, если позволяет валентность;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксид, amino, амидо, сульфонил и сульфонамидо;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галоген, гидроксид, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила, где алкил, алкокси и циклоалкил в R₅ может быть необязательно замещен 1-3 раза галогеном, гидроксидом, -NR_z, CN, C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₆ циклоалкилом, если позволяет валентность;

R_0 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксильной, оксо-, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила, где алкил, алкокси, циклоалкил, гетероцикл, фенил и гетероарил в R_0 может быть необязательно замещен 1-3 раза галогеном, CN, NH_2 , C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом, если позволяет валентность;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, или 4;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, или 2;

r представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, или 3;

q представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, или 4;

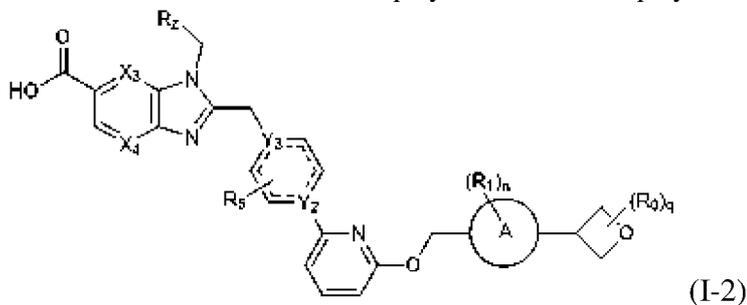
если r больше или равен 2, любые два R_5 могут быть далее циклизованы с кольцом C с образованием 6-10-членного спиро кольца или мостикового кольца, где образованное спиро кольцо и мостиковое кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность;

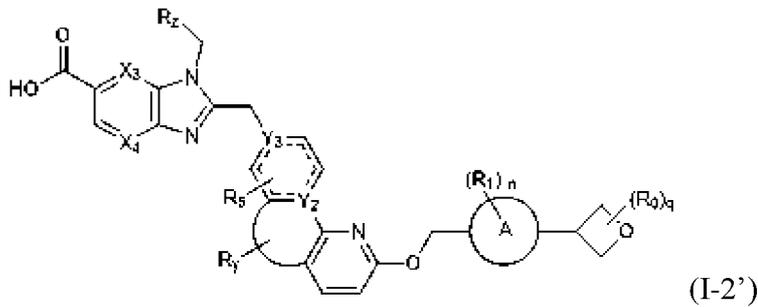
если m не равен 0 и r не равен 0, любой R_4 и любой R_5 могут быть далее циклизованы в 5-8-членное кольцо, где образованное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо-, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность;

R_w независимо выбран из группы, состоящей из CN, $-CH_2CN$, C_{1-3} алкила, OH, C_{1-3} алкокси, амидо, сульфонил, сульфонила, сульфонила, NH_2 и $-NH-C_{1-3}$ алкила, где алкил в R_w может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо-, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность; и

R_z независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, арила и 5-6-членного гетероарила, где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном, циано, оксо-, C_{1-3} алкокси, 3-6-членным гетероциклом, если позволяет валентность.

Вариант осуществления 2: Соединение по Варианту осуществления 1, которое представляет собой соединение Формулы I-2 или Формулы I-2',



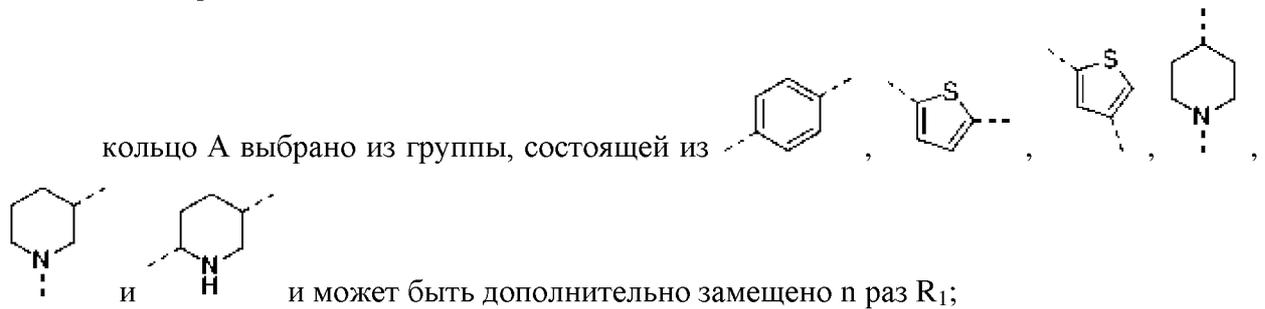


и фармацевтически приемлемую соль, где
 ———— представляет одинарную или двойную связь;

X_3 и X_4 независимо выбраны из CH или N;

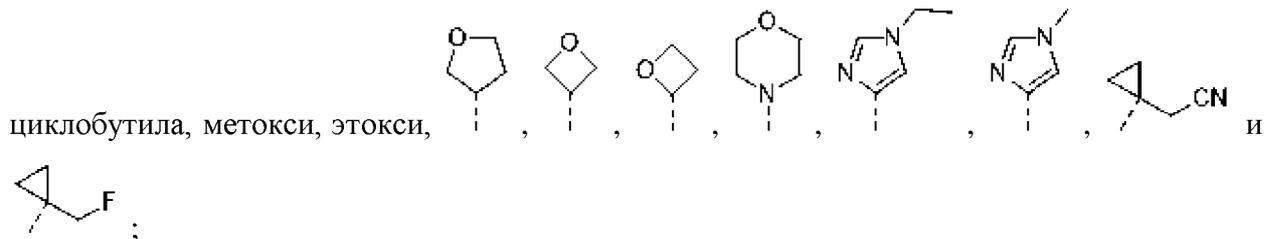
Y_2 выбран из группы, состоящей из CH, N или C;

Y_3 выбран из CH или N;



R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, оксо, галогена, циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклила, $-CO-C_{1-3}$ алкила, $-CO-C_{3-6}$ циклоалкила и $-CO-NH-C_{1-3}$ алкила, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} алкокси и C_{3-6} циклоалкил необязательно могут быть замещены 1-3 раза галогеном, циано, C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкилом или C_{3-6} гетероциклилом;

R_2 выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила,



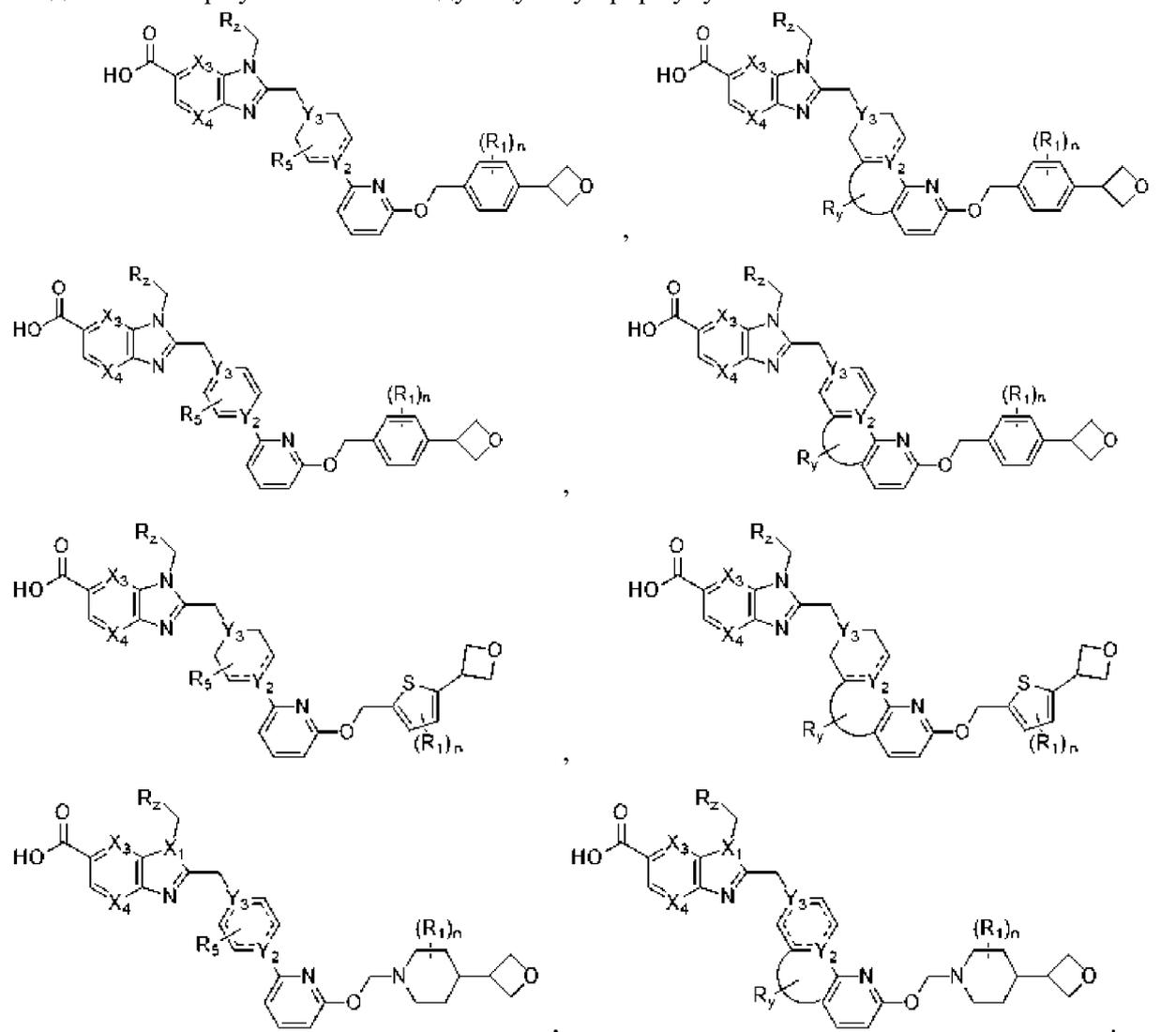
R_5 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} циклоалкила, где алкил, алкокси и циклоалкил в R_5 может быть необязательно замещен 1-3 раза галогеном, гидроксилом, $-NR_2$, CN, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} циклоалкилом, если позволяет валентность;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, или 2;

R_y независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, оксо, C_{1-3} алкокси, циано, гидроксила, амино, карбоксила, амидо, сульфонила, сульфонамидо, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и фенила, где алкил, алкокси, циклоалкил и гетероциклил в R_y может быть необязательно замещен 1-3 раза галогеном, если позволяет валентность.

Вариант осуществления 3: Соединение по Варианту осуществления 1, где если o не равен 0 и p не равен 0, любые соседние R_4 и R_5 могут быть далее циклизованы в 5-8-членное кольцо; 5-8-членное кольцо содержит C_{5-6} карбоциклическое кольцо, 5-8-членное гетероциклическое кольцо, бензольное кольцо и 5-8-членное гетероароматическое кольцо, и образованное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза алкилом, галогеналкилом, галогеном, циано, алкокси, если позволяет валентность.

Вариант осуществления 4: Соединение по Варианту осуществления 1, где соединение Формулы I имеет следующую субформулу:



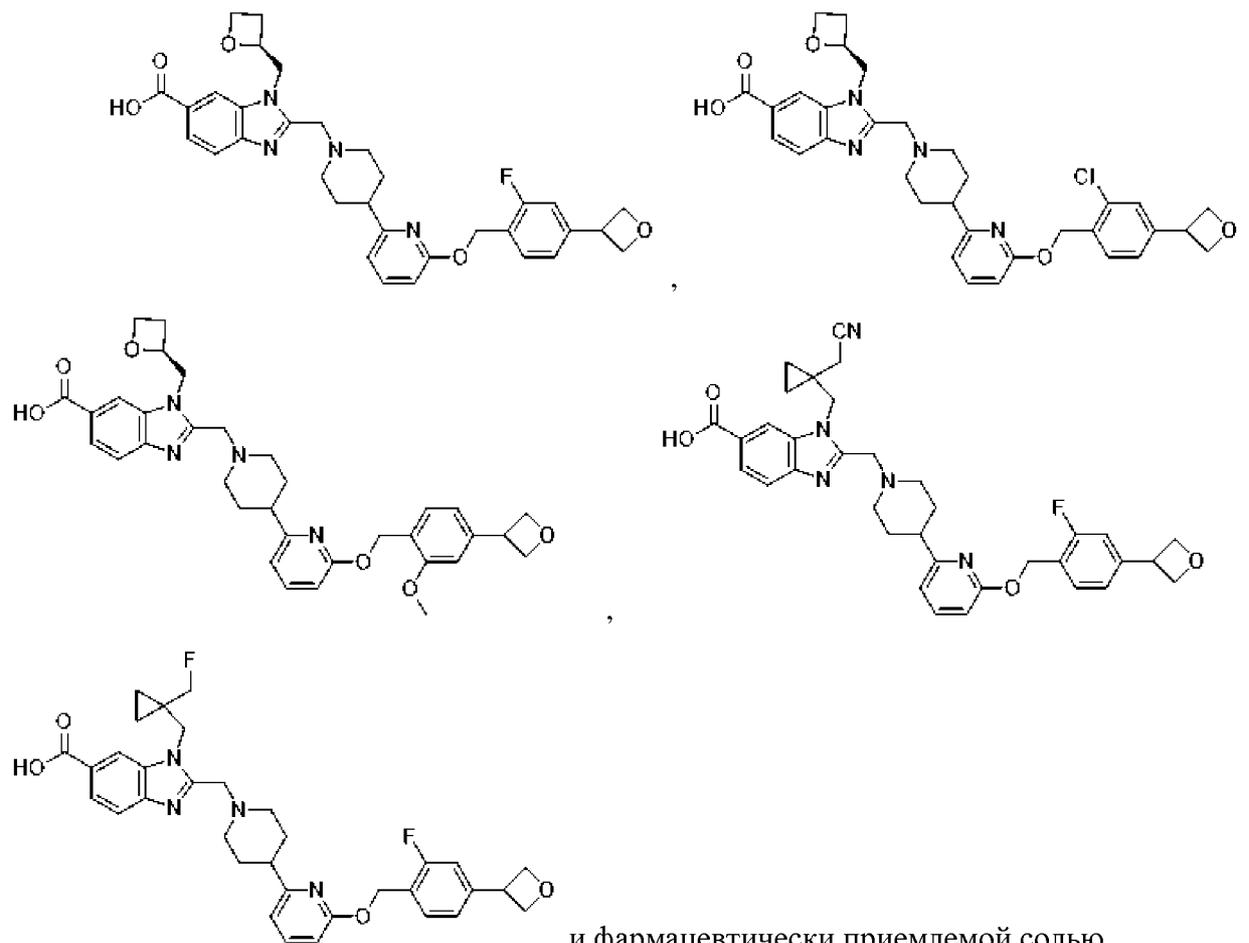
Вариант осуществления 5: Соединение по Варианту осуществления 1, где n выбран из 1, 2, или 3; и/или, p выбран из 0, 1, или 2.

Вариант осуществления 6: Соединение по Варианту осуществления 1, где R_1 может быть независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, CN, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O$ -циклопропила, CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-(CH)_2CH_3$, $-COCH_3$, $-CONH_2$, CF_3 , $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CH_2F$, $-CO$ -циклопропила, $-COCH_2F$, $-COCHF_2$, $-CO-CH(CH_3)_2$ и $-CO-CH_2CH_3$.

Вариант осуществления 7: Соединение по Варианту осуществления 1, где R_5 может быть дополнительно выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3 , $-OCH_3$, NH_2 , OH, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-NHCH_3$, $-COCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_3$, CF_3 , $-CHF_2$, $-CH_2F$, изопропила,

циклопропила и фторциклопропила.

Вариант осуществления 8: Соединение по Варианту осуществления 1, которое может быть:



и фармацевтически приемлемой солью.

Вариант осуществления 9: Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из Вариантов осуществления 1-8 и фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 10: Применение соединения по любому из Вариантов осуществления 1-8, или фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения опосредованного рецептором GLP-1 заболевания или родственного заболевания.

Вариант осуществления 11: Способ профилактики и/или лечения опосредованного рецептором GLP-1 заболевания и родственного заболевания, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из Вариантов осуществления 1-8, или фармацевтически приемлемой соли, где опосредованные рецептором GLP-1 заболевания и родственные заболевания включают, но не ограничены ими, диабет, гипергликемию, резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы, диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, дисфункцию адипоцитов, ожирение, дислипидемию и гиперинсулинемию.

Благоприятные эффекты

Соединения по настоящему описанию представляют собой агонисты рецептора

GLP-1. Предпочтительные соединения настоящего описания (например, соединения Формулы II) обладают превосходной агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1, хорошей кишечной абсорбцией и/или превосходной безопасностью и/или фармакокинетическими свойствами (например, метаболической стабильностью, связыванием с плазмой, C_{max} , периодом полужизни и биодоступностью при пероральном приеме). Например, некоторые из соединений формулы II, приведенных выше, обладают улучшенной агонистической активностью в отношении рецептора GLP-1 (например, более низкой EC_{50}) по сравнению с некоторыми соединениями известного уровня техники и/или более высокой безопасностью *in vivo* и/или *in vitro* и/или улучшенными фармакокинетическими свойствами (например, метаболической стабильностью, связыванием с плазмой, C_{max} , периодом полужизни и биодоступностью при пероральном приеме) по сравнению с некоторыми соединениями известного уровня техники.

Примеры

Настоящее изобретение описано более подробно ниже со ссылкой на конкретные примеры, которые не предназначены для ограничения объема изобретения. Экспериментальные способы, в которых в примерах настоящего изобретения не указаны конкретные условия, обычно используют обычные условия или условия, предложенные производителем; реагенты без указания источников могут представлять собой коммерчески доступные обычные реагенты.

Идентификация и характеристика соединений

Спектры ¹H ЯМР в настоящем описании определены с использованием прибора Bruker (400 МГц), и химические сдвиги указаны в ч/млн. В качестве внутреннего стандарта используют тетраметилсилан (0,00 ч/млн). ¹H ЯМР выражают следующим образом: с=синглет, д=дублет, т=триплет, м=мультиплет, ш=широкий, дд=дублет дублета, дт=дублет триплета. Константу связи, если она предусмотрена, выражают в Гц.

Масс-спектры настоящего изобретения определяют с помощью прибора ЖХ/МС, и ионизация может осуществляться с помощью ИЭР или ХИАД.

Пример получения

Промежуточные реакционные продукты, используемые в способах получения, получают в соответствии со способом получения, описанным в WO2018109607A1.

Способ СЖХ

Система: Waters SFC 150

Колонка: Dr. maish Reprosil Chiral-MIC (DAICELCHIRALPAK®IC)

Размер колонки: 250*25 мм 10 м

Подвижная фаза А представляет собой сверхкритический CO₂, и подвижная фаза В представляет собой MeOH (±0,1% 7,0 моль/л аммиака в MeOH), А:В=50:50.

Длина волны: 214 нм

Скорость потока: 120 мл/мин

Температура колонки: нормальная температура

Противодавление: 100 бар

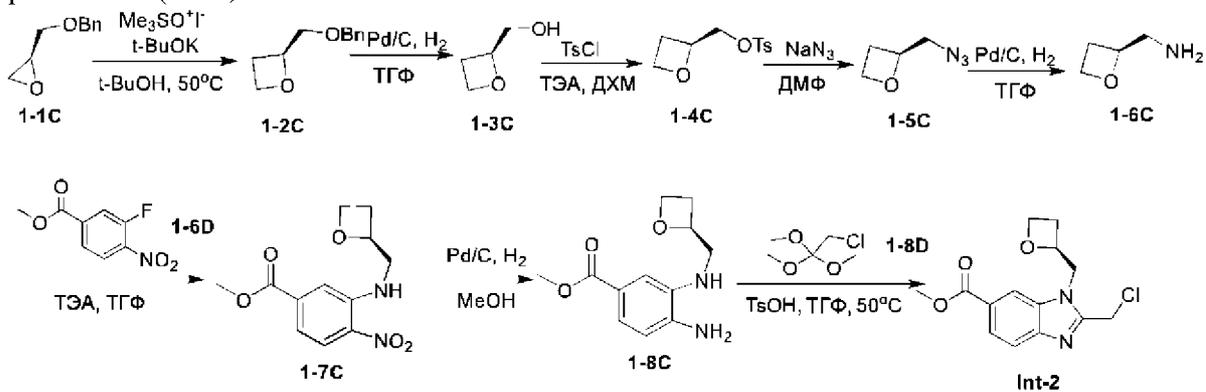
Объем впрыска: 4 мл

Время цикла: 10 мин.

Способ подготовки образца: растворение образца примерно в 20 мл MeOH.

Пример получения промежуточных соединений

Получение (S)-метил 2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (Int-2)



(1) Получение Соединения 1-2C

Me₃SO⁺ Γ (335 г, 1520 ммоль, 2,5 экв) добавляют порциями к перемешиваемому раствору t-BuOK (170 г, 1520 ммоль, 2,5 экв) в t-BuOH (500 мл) при 60°C под атмосферой аргона. Через 30 минут, (S)-2-((бензилокси)метил)оксиран (1-1C) (100 г, 610 ммоль, 1,00 экв) добавляют по каплям к вышеуказанной смеси. Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение еще 13 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/EtOAc (10:1) с получением (S)-2-((бензилокси)метил)оксетана (1-2C) (50,0 г, 46% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ=7,39-7,26 (м, 5H), 5,04-4,90 (м, 1H), 4,73-4,50 (м, 4H), 3,64 (квд, J=11,0, 4,3 Гц, 2H), 2,72-2,45 (м, 2H).

(2) Получение Соединения 1-3C

Раствор соединения 1-2C (50 г, 280,9 ммоль, 1,0 экв) и Pd/C (20 г, влажный) в ТГФ (200 мл) перемешивают при 50°C под H₂ (4 МПа) в течение 16 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают ТГФ (100 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением (S)-оксетан-2-илметанола (1-3C) (28 г, неочищенный), который применяют непосредственно на следующей стадии.

(3) Получение Соединения 1-4C

К раствору соединения 1-3C (28 г, 317,8 ммоль, 1 экв) в ТГФ (200 мл) добавляют TsCl (66,6 г, 349,6 ммоль, 1,1 экв) и ТЭА (48,2 г, 476,7 ммоль, 1,5 экв) при 25°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют H₂O (100 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄,

фильтруют и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (ЭА/ПЭ=0-10%) с получением (S)-оксетан-2-илметил-4-метилбензолсульфоната (1-4С) (56 г, 72,7% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =7,85-7,79 (м, 2H), 7,35 (дд, J =8,6, 0,6 Гц, 2H), 5,00-4,83 (м, 1H), 4,68-4,38 (м, 2H), 4,16 (д, J =4,0 Гц, 2H), 2,78-2,64 (м, 1H), 2,58 (д, J =9,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

(4) Получение Соединения 1-5С

К раствору соединения 1-4С (56 г, 231 ммоль, 1 экв) в ДМФ (200 мл) добавляют NaN_3 (22,5 г, 346,7 ммоль, 1,5 экв). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Смесь разбавляют H_2O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением (S)-2-(азидометил)оксетана (1-5С) (20 г, неочищенный), который применяют непосредственно на следующей стадии.

(5) Получение Соединения 1-6С

Раствор соединения 1-5С (20 г, неочищенный) и Pd/C (8 G) в ТГФ (100 мл) перемешивают при 25°C под H_2 (15 ф./кв. д.) в течение 16 ч. Полученную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают ТГФ (3 \times 100 мл). Фильтрат концентрируют сразу с получением (S)-оксетан-2-илметиламина (1-6С) (3,8 г, неочищенный).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ =4,60 (дкв, J =6,5, 5,2 Гц, 1H), 4,52-4,43 (м, 1H), 4,40-4,30 (м, 1H), 2,67 (т, J =5,5 Гц, 2H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,38 (ддт, J =10,8, 9,0, 7,0 Гц, 2H).

(6) Получение Соединения 1-7С

К раствору соединения 1-6С (3,8 г, 43,6 ммоль, 1 экв) в ТГФ (80 мл) добавляют метил 3-фтор-4-нитробензоат (1-6D) (8,69 г, 43,6 ммоль, 1,0 экв) и ТЭА (8,83 г, 87,2 ммоль, 2 экв) при 25°C. Смесь перемешивают при 40°C в течение 6 ч. Смесь концентрируют с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (EtOAc /петролевым эфиром=0-80%) с получением (S)-метил 4-нитро-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (1-7С) (6,2 г, 53,4% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ =8,36 (с, 1H), 8,23 (д, J =8,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J =1,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J =8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,16 (тт, J =7,4, 4,5 Гц, 1H), 4,81-4,55 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,71-3,55 (м, 2H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,70-2,52 (м, 1H).

(7) Получение Соединения 1-8С

Раствор соединения 1-7С (6,2 г, 23,3 ммоль, 1,0 экв) и Pd/C (1,0 г, влажный) в MeOH (100 мл) перемешивают при 25°C под H_2 (1 атм.) в течение 12 ч. Смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают MeOH (3 \times 20 мл). Фильтрат концентрируют сразу с получением (S)-метил 4-амино-3-((оксетан-2-илметил)амино)бензоата (1-8С) (5,2 г, 94,5% выход).

ЖХМС: в.у. =1,201 мин, $[\text{M}+1]^+$ =237,1, чистота: 89,7%.

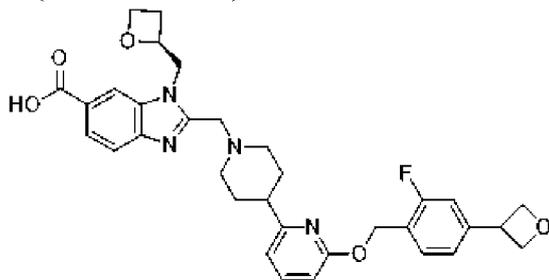
(8) Получение Соединения Int-2

К раствору соединения 1-8С (1,0 г, 4,23 ммоль, 1 экв) в ТГФ (20 мл) добавляют 2-

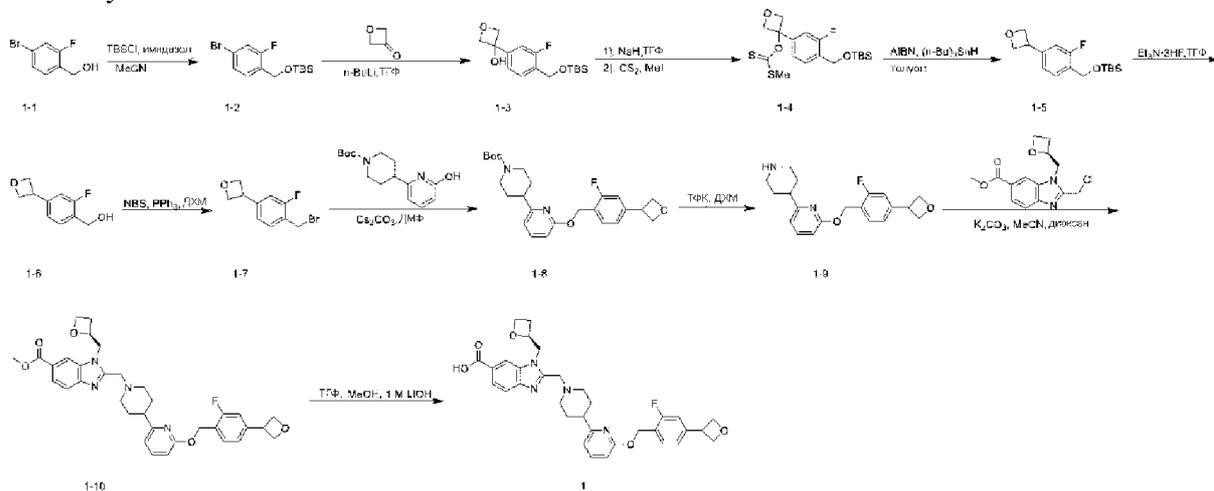
хлор-1,1,1-триметоксиэтан (1-8D) (0,98 г, 6,35 ммоль, 1,5 экв) и TsOH·H₂O (0,08 г, 0,423 ммоль, 0,1 экв). Смесь перемешивают при 50°C в течение 8 ч. Смесь разбавляют насыщенным раствором бикарбоната натрия NaHCO₃ (20 мл) и экстрагируют EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (EtOAc/петролевым эфиром=0-80%) с получением (S)-метил 2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (Int-2) (1,1 г, 88% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,21 (ддд, J=9,6, 7,3, 2,7 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,69-4,45 (м, 3H), 4,34 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,76 (дтд, J=11,5, 8,1, 6,0 Гц, 1H), 2,42 (ддт, J=11,5, 9,2, 7,3 Гц, 1H).

Пример 1: (S)-2-((4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 1)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 1-2: К раствору 1-1 (20,0 г, 98,0 ммоль) в MeCN (500 мл) добавляют имидазол (10,0 г, 147,0 ммоль) с последующим добавлением TBSCl (16,3 г, 107,8 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляют H₂O (500 мл). Реакционный раствор экстрагируют EtOAc (3 × 500 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, гексан) с получением 31 г

соединения 1-2. Выход: 99,6%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,35 (м, 3H), 4,62 (с, 2H), 0,81 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Соединение 1-3: К раствору 1-2 (20,0 г, 62,8 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) добавляют по каплям N-BuLi (2,5 М в ТГФ, 27,6 мл, 69,1 ммоль) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при этой температуре в течение 0,5 ч и затем добавляют оксетан-3-он (4,5 г, 62,8 ммоль). Смесь затем перемешивают при комнатной температуре под атмосферой N_2 в течение 2,5 ч. Реакционный раствор гасят водой (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 \times 100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO_2 , 25% EtOAc -гексан) с получением 14 г соединения 1-3. Выход: 71,0%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,42-7,33 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,69-4,53 (м, 6H), 0,81 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

Соединение 1-4: К раствору 1-3 (14,0 г, 44,8 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) добавляют NaN (3,6 г, 89,7 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляют CS_2 (3,6 г, 89,7 ммоль) и MeI (6,4 г, 44,8 ммоль) при 0°C под N_2 . Смесь затем перемешивают при 0°C в N_2 в течение 0,5 ч. Реакционный раствор гасят насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагируют EtOAc (3 \times 200 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют с получением 14 г соединения 1-4. Продукт используют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 1-5: К раствору 1-4 (14,0 г, 44,8 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляют $(\text{n-Bu})_3\text{SnH}$ (26,2 г, 89,7 ммоль) с последующим добавлением AIBN (736 мг, 4,4 ммоль). Смесь перемешивают при 125°C под атмосферой N_2 в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO_2 , 20% EtOAc -гексан) с получением 8 г соединения 1-5. Выход за две стадии: 60,6%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,41 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 4,91 (дд, $J=8,3$, 5,9 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,59 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,30-4,18 (м, 1H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Соединение 1-6: К раствору 1-5 (8,0 г, 43,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}_3$ (13,9 г, 86,0 ммоль). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре под атмосферой N_2 в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO_2 , EtOAc -гексан) с получением 5 г соединения 1-6. Выход: 99,9%. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,44 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=9,1$ Гц, 2H), 5,22 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,92 (дд, $J=8,0$, 6,1 Гц, 2H), 4,59 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,52 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,30-4,18 (м, 1H).

Соединение 1-7: К раствору 1-6 (4,8 г, 26,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют NBS (5,2 г, 29,0 ммоль) с последующим добавлением PPh_3 (7,7 г, 29,0 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре под атмосферой N_2 в течение 5 ч. Добавляют H_2O (100 мл). Реакционный раствор экстрагируют ДХМ (3 \times 100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na_2SO_4),

фильтруют и концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc-гексан) с получением 2 г соединения 1-7. Выход: 30,7%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,53 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 2H), 4,92 (дд, *J*=8,3, 6,0 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,60 (т, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,34-4,20 (м, 1H).

Соединение 1-8: Соединение 1-7 (600 мг, 2,45 ммоль) и трет-бутил 4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (684 мг, 2,45 ммоль) добавляют к растворителю ДМФ (50 мл). Затем добавляют Cs₂CO₃ (2,4 г, 7,37 ммоль). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляют H₂O (50 мл). Реакционный раствор экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc-гексан) с получением 500 мг соединения 1-8. Выход: 45,9%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (т, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,46 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,13 (д, *J*=11,4 Гц, 1H), 6,75 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,68 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,43 (д, *J*=7,5 Гц, 3H), 5,33 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,14 (д, *J*=14,0 Гц, 2H), 3,03 (т, *J*=12,8 Гц, 1H), 2,80 (т, *J*=12,9 Гц, 2H), 1,85 (д, *J*=12,5 Гц, 2H), 1,57-1,61 (м, 3H), 1,42 (с, 9H). / ЖХ-МС (ESI) *m/z*: 443,2 [M⁺H]⁺.

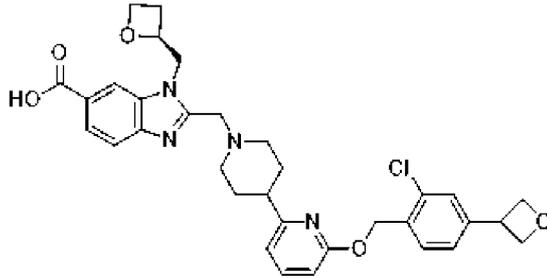
Соединение 1-9: К раствору 1-8 (210 мг, 0,49 ммоль) in ДХМ (10 мл) добавляют TFA (10 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре for 3 ч. Реакционный раствор концентрируют с получением 250 mg соединения 1-9. ЖХ-МС: МС20-1128-086С (ИЭР) *m/z*: 343,1 [M⁺H]⁺.

Соединение 1-10: Соединение 1-9 (200 мг, 0,58 ммоль) и (S)-метил 2-(хлорметил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (172 мг, 0,58 ммоль) добавляют к растворителям диоксану (20 мл) и MeCN (12 мл), затем K₂CO₃ (162 мг, 1,16 ммоль). Реакционный раствор перемешивают при 65°C в течение 3 ч. Добавляют H₂O (20 мл). Реакционный раствор экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO₂, EtOAc-гексан) с получением 60 мг соединения 1-10. Выход: 22,0%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J*=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 7,53 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=11,3 Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,86 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,65 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,35-5,30 (м, 1H), 5,12 (квд, *J*=7,0, 2,5 Гц, 1H), 4,90 (дд, *J*=8,3, 6,0 Гц, 2H), 4,80-4,84 (м, 1H), 4,65-4,71 (м, 1H), 4,58 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 4,47 (дт, *J*=8,3, 6,5 Гц, 1H), 4,37 (дт, *J*=9,1, 5,9 Гц, 1H), 4,21-4,28 (м, 1H), 3,94-4,02 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, *J*=13,6 Гц, 1H), 3,01 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 2,85 (д, *J*=13,5 Гц, 1H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,27 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,17 (д, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,76 (м, 4H). / ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 601,4 [M⁺H]⁺.

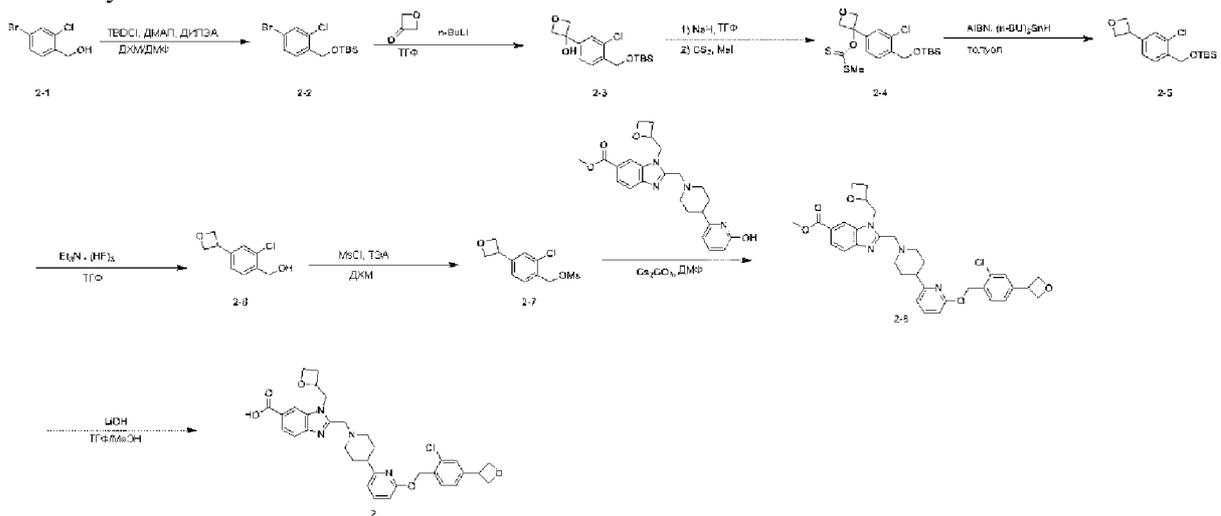
Соединение 1: К раствору 1-10 (60 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (1 мл) и ТГФ (5 мл) добавляют 1 М LiOH (2 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ с получением 10,95 мг соединения 1. Выход: 18,6%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (с, 1H), 7,79 (дд, *J*₁=4,0 Гц, *J*₂=8,0 Гц, 1H), 7,62 (т, *J*=8,0 Гц, 1H),

7,54 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,12 (м, 1H), 4,90 (дд, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,77 (дд, $J_1=4,0$ Гц, $J_2=16,0$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,50-4,44 (м, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,94 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,77 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,00 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,86 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,21 (м, 2H), 1,73 (м, 4H).

Пример 2: (S)-2-((4-(6-((2-хлор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 2)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 2-2: К раствору 2-1 (1,2 г, 5,42 ммоль), DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) и ДИПЭА (1,1 г, 8,13 ммоль) в ДХМ/ДМФ (5:1, 36 мл) добавляют порциями TBSCl (1,1 г, 7,59 ммоль) при перемешивании при 0°C. Затем смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. После завершения реакции, реакцию смесь обрабатывают пониженным давлением для удаления растворителей и затем экстрагируют три раза ЭА. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-5% ЭА в ПЭ) с получением 2-2 (1,8 г, 99% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,3$, 1,9 Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Соединение 2-3: К раствору 2-2 (6,0 г, 17,87 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл) добавляют по каплям n-BuLi (8,0 мл, 2,5 М в гексане) при перемешивании при -78°C.

Смесь перемешивают при той же температуре в течение 30 мин. Затем добавляют оксетан-3-он (1,3 г, 17,87 ммоль). Смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 2,5 ч. После завершения реакции, смесь гасят водой и затем экстрагируют три раза ЭА. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-30% ЭА в ПЭ) с получением 2-3 (4,4 г, 74% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,55-7,62 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 4,76 (д, $J=5,5$ Гц, 4H), 4,66 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Соединение 2-4: К раствору 2-3 (1,0 г, 3,04 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляют порциями NaN (146 мг, 6,08 ммоль) при перемешивании при 0°C. Смесь гедоводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч, затем охлаждают до 0°C. Добавляют CS_2 (231 мг, 3,04 ммоль) и MeI (431 мг, 3,04 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение еще 0,5 ч. После завершения реакции, реакцию смесь гасят насыщенным раствором NH_4Cl и затем экстрагируют три раза ЭА. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением 2-4 (1,37 г, неочищенный), которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 2-5: К раствору 2-4 (1,37 г, 3,27 ммоль) в сухом толуоле (15 мл) добавляют AIBN (54 мг, 0,33 ммоль) и *n*-Bu₃SnH (1,90 г, 6,54 ммоль). Смесь перемешивают при 125°C в течение 0,5 ч. После завершения реакции, реакцию смесь помещают. Добавляют KF (20 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем экстрагируют три раза ЭА. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-30% ЭА в ПЭ) с получением 2-5 (700 мг, 69% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Соединение 2-6: К раствору 2-5 (366 мг, 1,17 ммоль) в сухом ТГФ (5,0 мл) добавляют $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}_3$ (377 мг, 2,34 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции, растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ:ЭА=3:1) с получением 2-6 (170 мг, 73% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,53 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 2H), 5,37 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,92 (дд, $J=8,3, 6,0$ Гц, 2H), 4,59 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,55 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,30-4,19 (м, 1H).

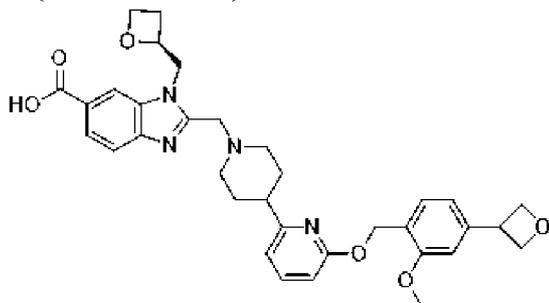
Соединение 2-7: К раствору 2-6 (170 мг, 0,86 ммоль) и ТЭА (870 мг, 8,60 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) добавляют по каплям MsCl (197 мг, 1,72 ммоль) при перемешивании при 0°C. Смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. После завершения реакции, реакцию смесь экстрагируют три раза ДХМ. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением 2-7 (140 мг,

неочищенный), который применяют непосредственно на следующей стадии.

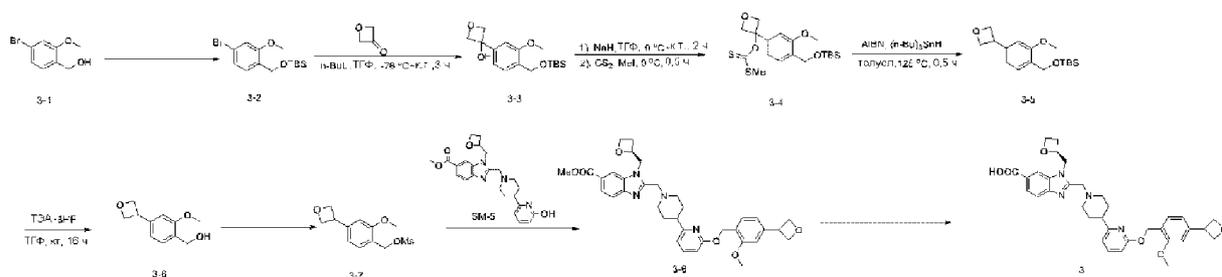
Соединение 2-8: К раствору 2-7 (140 мг, 0,5 ммоль), метил 2-((4-(3-гидроксифенил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг) в безводном ДМФ (10 мл) добавляют Cs₂CO₃ (326 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь экстрагируют три раза ЭА. Объединенные органические слои промывают водой и насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Полученный остаток очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1:1) с получением 2-8 (97 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,30 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,56 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,11 (дт, J=6,8, 4,6 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=8,3, 6,0 Гц, 2H), 4,77-4,85 (м, 1H), 4,62-4,69 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 2H), 4,43-4,50 (м, 1H), 4,37 (дт, J=9,0, 5,9 Гц, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 4,03 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,92-3,99 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,74-3,81 (м, 1H), 2,99 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,84 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,31-2,12 (м, 2H), 1,85-1,61 (м, 4H). ЖХМС: (ИЭР) m/z: 618,1 [M+H]⁺.

Соединение 2: К раствору 2-8 (80 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ/MeOH (1:1, 4,0 мл) добавляют LiOH (2 мл, 2 М водный раствор). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, растворители удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением соединения 2 (40 мг, 51% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,25 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,16-5,07 (м, 1H), 4,90 (дд, J=8,0 Гц, 2H), 4,79 (дд, J₁=6,0 Гц, J₂=14,0 Гц, 1H), 4,65 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,57 (т, J=10,0 Гц, 2H), 4,47 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=16,0 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,95 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,77 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,99 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,44 (м, 1H), 2,29-2,11 (м, 2H), 1,85-1,61 (м, 4H).. / ЖХМС: (ИЭР) m/z: 603,4 [M+H]⁺.

Пример 3: (S)-2-((4-(6-((2-метокси-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 3)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 3-2: К раствору (4-бром-2-метоксифенил)метанол (2,0 г, 9,21 ммоль) в безводном ДХМ (75 мл) и безводным ДМФ (15 мл) добавляют ДМАП (23 мг, 0,18 ммоль) и ДИПЭА (2,4 мл, 13,8 ммоль). Затем, смесь охлаждают при 0°C и добавляют TBSCl (1,9 г, 12,8 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, гексан) с получением 2,87 г соединения 3-2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Соединение 3-3: К раствору 3-2 (2,87 г, 8,66 ммоль) в безводном ТГФ (30 мл) добавляют по каплям N-BuLi (2,5 М в ТГФ, 3,8 мл, 9,52 ммоль) при -78°C под N₂. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 0,5 ч и затем добавляют оксетан-3-он (0,5 мл, 8,66 ммоль). Смесь затем перемешивают при комнатной температуре под атмосферой N₂ в течение 2,5 ч. Реакционный раствор гасят водой (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, 25% EtOAc-гексан) с получением 1,93 г соединения 3-3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,27 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 4,67 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,64-4,58 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,51 (с, 6H).

Соединение 3-4: К раствору 3-3 (1,93 г, 5,94 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляют NaN (476 мг, 11,89 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляют CS₂ (0,36 мл, 5,94 ммоль) и MeI (0,37 мл, 5,94 ммоль) при 0°C под N₂. Смесь затем перемешивают при 0°C в N₂ в течение 0,5 ч. Реакционный раствор гасят насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют с получением 2,5 г соединения 3-4. Продукт используют сразу на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Соединение 3-5: К раствору 3-4 (2,5 г, 6,03 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляют (n-Bu)₃SnH (3,24 мл, 12,0 ммоль) и AIBN (99 мг, 0,6 ммоль). Смесь перемешивают при 125°C под N₂ атмосферой в течение 0,5 ч. После добавления KF (1,4 г), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, 20% EtOAc-гексан) с получением 1,36 г соединения 3-5. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,85 (дд, J=8,4, 5,8 Гц, 2H), 4,57 (дд, J=6,9, 6,0 Гц, 4H), 4,21-4,10 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), -0,00 (с, 6H).

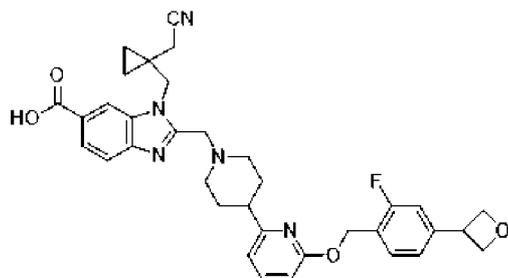
Соединение 3-6: К перемешиваемому раствору 3-5 (1,36 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (15 мл) добавляют Et₃N HF (2,13 г, 13,2 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении. Реакцию гасят H₂O (10 мл). После экстрагирования (CHCl₃:ИПС (1:3)), органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, H₂O-100% MeCN) с получением 734 мг соединения 3-6. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,05-4,93 (м, 3H), 4,72-4,64 (м, 2H), 4,53 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,32-4,21 (м, 1H), 3,85 (с, 3H).

Соединение 3-7: К раствору 3-6 (20 мг, 0,12 ммоль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляют MsCl (17 мг, 0,14 ммоль) и ТЭА (0,16 мл, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и затем гасят водой. После экстрагирования ДХМ, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением 70 мг неочищенного соединения 3-7.

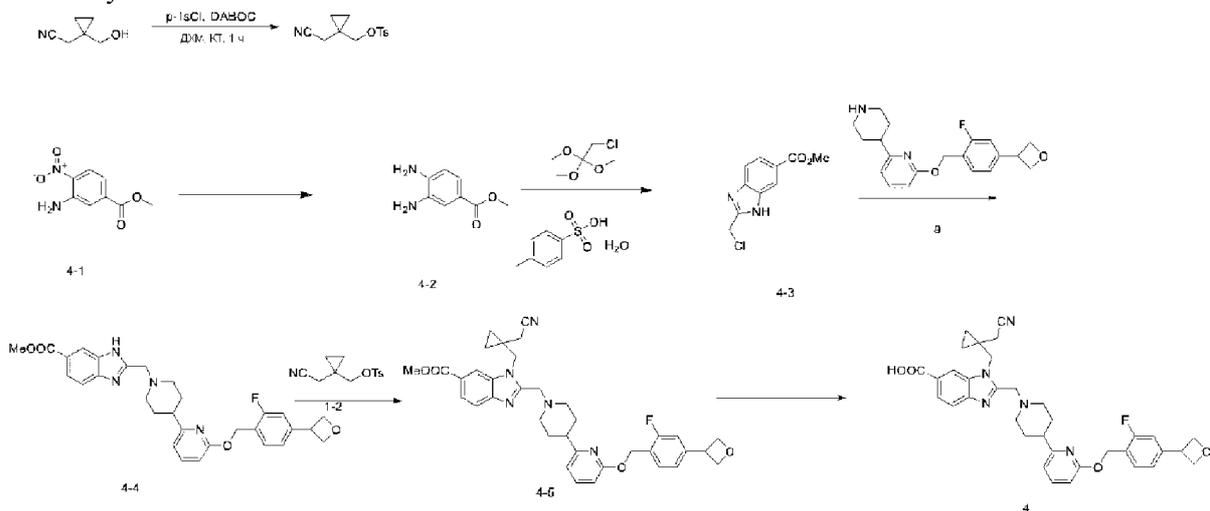
Соединение 3-8: Смесь 3-7 (70 мг, 0,25 ммоль), метил 2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (56 мг, 0,12 ммоль) и Cs₂CO₃ (92 мг, 0,28 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакцию гасят H₂O (10 мл). После экстрагирования ЭА (10 мл x 3), органический слой промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 0-5% MeOH/ДХМ) с получением 10 мг соединения 3-8.

Соединение 3: Раствор 3-8 (80 мг, 0,13 ммоль) и LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% NH₃·H₂O-100% MeCN) с получением 12,85 мг соединения 3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,12 (м, 1H), 4,92 (дд, J= 8,0 Гц, 2H), 4,77 (дд, J₁=6,0 Гц, J₂=14,0 Гц, 1H), 4,69-4,59 (м, 3H), 4,46 (дд, J=6,0 Гц, J₂=14,0 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,94 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (с, 1H), 3,01 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 2H), 1,75 (м, 4H). / ЖХ-МС: (ИЭР) m/z: 599,4 [M+H]⁺.

Пример 4: 1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-2-((4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 4)



Путь синтеза



Способ получения

При 5°C, раствор *p*-TsCl (4,94 ммоль, 943 мг) в ДХМ (10 мл) медленно добавляют к 2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетонитрилу (4,49 ммоль, 500 мг) и DABCO (5,84 ммоль, 656 мг) в ДХМ (10 мл), белый осадок образуется через несколько минут. Смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и разбавляют Et₂O (15 мл). Белое твердое вещество (DABCO-HCl) отфильтровывают и промывают диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои промывают 0,5% HCl (10 мл), сушат (Na₂SO₄) и выпаривают и подвергают хроматографии на диоксиде кремния с применением EtOAc:гептана в качестве элюента с получением (1-(цианометил)циклопропил)метил 4-метилбензолсульфоната. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,49 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 0,61 (с, 4H).

Соединение 4-2: К раствору 4-1 (900 мг, 4,59 ммоль) и NH₄Cl (1,96 г, 36,70 ммоль) в EtOH, Fe порошок (1,03 г, 18,35 ммоль) добавляют к H₂O (1:1, 10 мл: 10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через Целит. Фильтрат экстрагируют этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над Na₂SO₄. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением 4-2 (580 мг, неочищенный).

Соединение 4-3: К раствору 4-2 (580 мг, 3,49 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (1,08 г, 6,98 ммоль) с последующим добавлением моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (66 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 45°C и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют H₂O (30 мл). Полученный

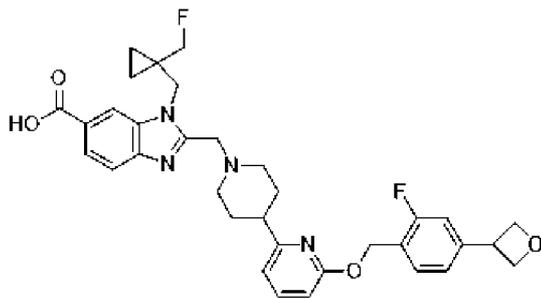
раствор экстрагируют этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя ЭА/ПЭ 60-100%) с получением 4-3 (420 мг, выход: 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 13,08 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=37,4 Гц, 1H), 7,93- 7,53 (м, 2H), 4,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H).

Соединение 4-4: К раствору 4-3 (39 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (5 мл) и MeCN (3 мл) добавляют 2-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)-6-(пиперидин-4-ил)пиридин (80 мг, 0,16 ммоль) и K₂CO₃ (47 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивают при 65°C под N₂ атмосферой в течение 16 ч. Добавляют H₂O (10 мл). Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 5-10% MeOH/ДХМ) с получением 4-4 (45 мг, выход: 48%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,47 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,89 (дд, *J*=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,41 (ддд, *J*=9,7, 7,5, 2,2 Гц, 3H), 7,09-7,03 (м, 2H), 6,64 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,54 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,00 (дд, *J*=8,3, 6,1 Гц, 2H), 4,65 (т, *J*=6,3 Гц, 2H), 4,12 (тд, *J*=8,1, 4,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 2,95 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 2,60-2,54 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 4H). / ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 531,2 [M+H]⁺.

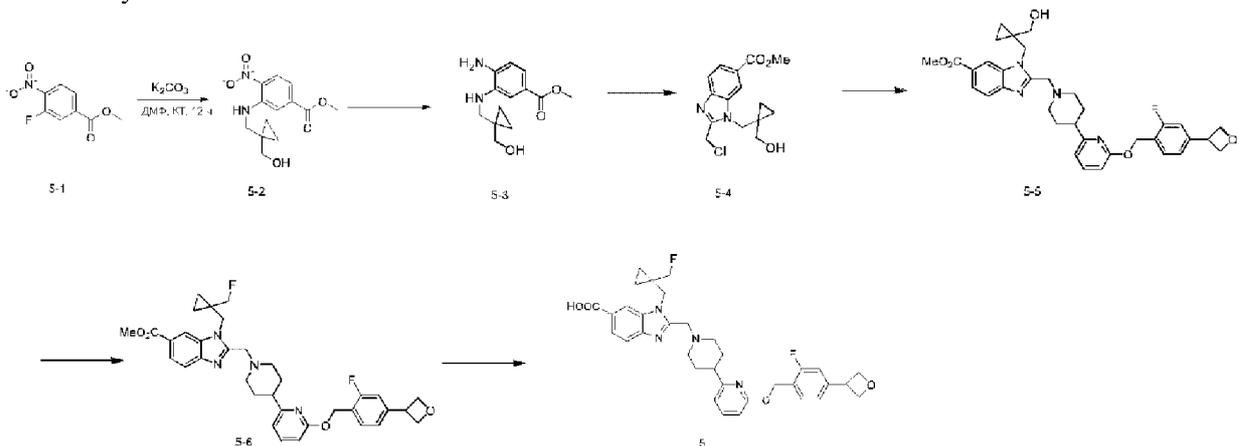
Соединение 4-5: (1-(цианометил)циклопропил)метил 4-метилбензолсульфонат (11 мг, 0,04 ммоль) и KOH (4 мг, 0,07 ммоль) добавляют к раствору 4-4 (20 мг, 0,03 ммоль) в 5 мл ДМФ. Реагенты нагревают до 40-45°C в течение 5-6 ч при перемешивании. Добавляют воду (15 мл). Смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривают в вакууме с получением масла в качестве неочищенного продукта, который очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, H₂O - 100% MeCN) с получением 48 мг соединения 4-5. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 624,4 [M+H]⁺

Соединение 4: Раствор 4-5 (48 мг, 0,07 ммоль), LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% NH₃·H₂O - 100% MeCN) с получением 2,15 мг соединения 4. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,73 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,87 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,61 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,52 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,20 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,65 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,90 (дд, *J*₁=4,0 Гц, *J*₂=8,0 Гц, 2H), 4,58 (т, *J*=6,0 Гц, 4H), 4,30-4,18 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 2,98 (д, *J*=8,0 Гц, 3H), 2,69 (с, 2H), 2,61 (с, 1H), 2,21 (т, *J*=10 Гц, 2H), 1,83-1,68 (м, 4H), 0,73 (м, 4H). / ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 610,4 [M+H]⁺.

Пример 5: 2-((4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 5)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 5-2: В эмалированном реакторе, карбонат калия (694 мг, 5,02 ммоль) добавляют к раствору 5-1 (200 мг, 1,00 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют раствор (1-(аминометил)циклопропил)метанола (122 мг, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при 20°C - 30°C в течение 12 ч. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 20-60% ЭА в ПЭ) с получением 5-2 (238 мг, выход: 84%). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J=8,9, 1,7$ Гц, 1H), 4,95 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,37 (дд, $J=9,2, 5,1$ Гц, 4H), 0,57-0,47 (м, 4H). / ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 281,2 [M+H]⁺

Соединение 5-3: К раствору 5-2 (238 мг, 0,84 ммоль) и NH_4Cl (363 мг, 6,79 ммоль) в EtOH, Fe порошок (190 мг, 3,39 ммоль) добавляют к H_2O (1:1, 2 мл/2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через Целит. Смесь экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (10 мл) и сушат над Na_2SO_4 . Растворитель выпаривают досуха. Остаток дает 5-3 (210 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 251,2 [M+H]⁺.

Соединение 5-4: К раствору 5-3 (3,6 г, 14,38 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляют 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (4,45 г, 28,77 ммоль) с последующим добавлением моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (274 мг, 1,44 ммоль).

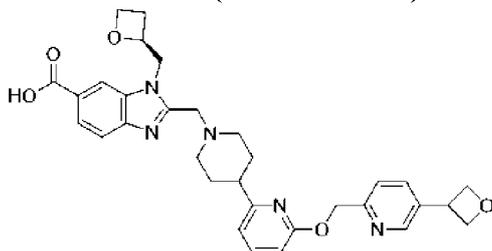
Реакционную смесь нагревают до 45°C и перемешивают в течение 16 ч. Добавляют H₂O (100 мл). Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 60-100% ЭА в ПЭ) с получением 5-4 (3,1 г, выход: 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,33 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,86 (дд, *J*=8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,96 (т, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,01 (д, *J*=5,1 Гц, 2H), 0,67 (т, *J*=5,1 Гц, 2H), 0,53 (кв, *J*=4,6 Гц, 2H).

Соединение 5-5: К раствору 5-4 (56 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (6 мл) и MeCN (3 мл) добавляют 2-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)-6-(пиперидин-4-ил)пиридин (80 мг, 0,18 ммоль) и K₂CO₃ (100 мг, 0,72 ммоль). Смесь перемешивают при 65°C под N₂ атмосферой в течение 16 ч. Добавляют H₂O (10 мл). Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя 5-10% MeOH/ДХМ) с получением 5-5 (70 мг, выход: 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,30 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,68 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,61 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,53 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 7,19-7,25 (м, 2H), 6,85 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,65 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,06 (т, *J*=5,4 Гц, 1H), 4,90 (дд, *J*=8,3, 6,0 Гц, 2H), 4,57 (д, *J*=6,0 Гц, 3H), 4,29-4,19 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,04 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,68-2,55 (м, 2H), 2,18-2,26 (м, 2H), 1,83-1,66 (м, 4H), 0,65 (с, 2H), 0,53 (с, 2H).

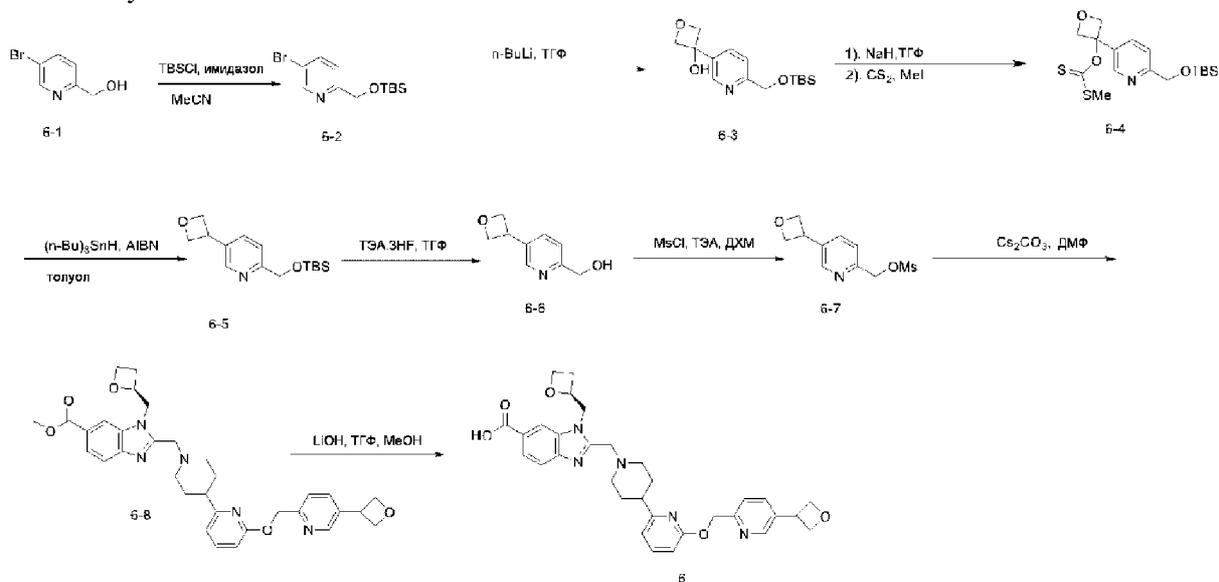
Соединение 5-6: 5-5 (60 мг, 0,09 ммоль) растворяют в 5 мл ДХМ и добавляют трифторид диэтиламиносеры (31 мг, 0,19 ммоль). Смесь подвергают реакции в течение ночи при комнатной температуре, охлаждают в ледяной бане, добавляют по каплям с 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют ДХМ (20 мл * 3). Органическую фазу концентрируют досуха с безводным сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, который очищают обратной фазой с получением 62 мг соединения 5-6. ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 617,2 [M+H]⁺.

Соединение 5: Раствор 5-6 (62 мг, 0,1 ммоль) и LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% МК - 100% MeCN) с получением 4,35 мг соединения 5. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ=8,38 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,52 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 7,21 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 6,65 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,90 (дд, *J*= 8,0 Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,59 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 4,29-4,19 (м, 2H), 4,12 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,93 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,21 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,76 (м, 4H), 0,81-0,70 (м, 4H)., (ИЭР) *m/z*: 603,3 [M+H]⁺

Пример 6: (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((5-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 6)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 6-2: Смесь 6-1 (20,0 г, 106,38 ммоль) и имидазол (10,86 г, 159,57 ммоль) добавляют к MeCN (200 мл) с последующим добавлением TBSCl (17,64 г, 117,02 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения, смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO₂, гексан) с получением 29 г продукта 6-2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,20 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,10-7,05 (м, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Соединение 6-3: К раствору 6-2 (10,0 г, 33,08 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляют *N*-BuLi (2,5 М в ТГФ, 13,9 мл, 34,73 ммоль) при -78°C под N₂. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 0,5 ч, затем добавляют SM2 (2,5 г, 34,73 ммоль). Смесь затем перемешивают при комнатной температуре под N₂ атмосферой в течение 3 ч. Реакционный раствор гасят водой (50 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc-гексан) с получением 5,9 г продукта 6-3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65-8,54 (1 H, м), 7,89 (1 H, дд, *J*=8,2, 2,4), 7,36 (1 H, дд, *J*=8,1, 0,6), 6,41 (1 H, с), 4,72-4,65 (4 H, м), 4,61 (2 H, д, *J*=7,0), 0,84-0,81 (9 H, м), 0,03 - -0,03 (6 H, м).

Соединение 6-4: К раствору 6-3 (5,9 г, 20 ммоль) в безводном ТГФ (60 мл)

добавляют NaN (1,6 г, 40 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляют CS₂ (1,5 г, 20 ммоль) и MeI (2,8 г, 20 ммоль) при 0°C под N₂. Смесь затем перемешивают при 0°C в N₂ в течение 2 ч. Реакционный раствор гасят насыщенным раствором NH₄Cl (40 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 60 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc-гексан) с получением 3,3 г продукта 6-4. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (1 Н, д, J = 2,3), 7,83 (1 Н, дд, J = 8,2, 2,4), 7,39 (1 Н, д, J = 8,2), 5,01 (2 Н, д, J = 8,3), 4,84 (2 Н, д, J = 8,4), 4,66 (2 Н, с), 2,48 (3 Н, с), 0,82 (9 Н, д, J = 2,9), -0,00 (6 Н, д, J = 3,1).

Соединение 6-5: К раствору 6-4 (3,0 г, 7,79 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляют (n-Bu)₃SnH (4,53 г, 15,58 ммоль) и AIBN (130 мг, 0,78 ммоль). Смесь перемешивают при 125°C под N₂ атмосферой в течение 0,5 ч. После добавления KF (1,7 г), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрируют и подвергают флэш-хроматографии (SiO₂, EtOAc-гексан) с получением 1,9 г продукта 6-5. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,37 (1 Н, д, J = 2,1), 7,84 (1 Н, дд, J = 8,1, 2,3), 7,35 (1 Н, д, J = 8,1), 4,85 (2 Н, дд, J = 8,4, 6,0), 4,65 (2 Н, с), 4,55-4,49 (2 Н, м), 4,23-4,14 (1 Н, м), 0,82 (9 Н, с), 0,02 - -0,05 (6 Н, м)

Соединение 6-6: К перемешиваемому раствору 6-5 (600 мг, 2,15 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют Et₃N HF (692 мг, 4,29 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении и реакцию смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Неочищенный продукт очищают на колонке с обращенной фазой (градиент: MeCN-H₂O) с получением 300 мг продукта 6-6. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,45 (1 Н, с), 7,91 (1 Н, дд, J = 8,1, 2,1), 7,48 (1 Н, д, J = 8,0), 5,37 (1 Н, т, J = 5,6), 4,95 (2 Н, дд, J = 8,4, 6,0), 4,68-4,59 (2 Н, м), 4,55 (2 Н, д, J = 5,4), 4,28 (1 Н, т, J = 7,0).

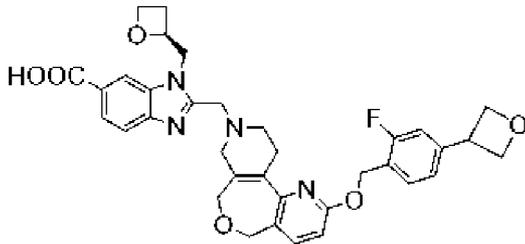
Соединение 6-7: К раствору 6-6 (200 мг, 1,21 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляют MsCl (166 мг, 1,45 ммоль) и ТЭА (123 мг, 12,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем гасят водой. После экстрагирования ДХМ, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением 360 мг неочищенного продукта 6-7.

Соединение 6-8: Смесь 6-7 (360 мг, 1,48 ммоль), (S)-метил 2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (100 мг, 0,21 ммоль) и Cs₂CO₃ (788 мг, 2,96 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакцию гасят H₂O (10 мл). После экстрагирования ДХМ/MeOH (10 мл × 3), органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (SiO₂, ЭА-ПЭ) с получением 130 мг продукта 6-8. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (1 Н, д, J = 2,2), 8,30 (1 Н, д, J = 1,3), 7,95 (2 Н, с), 7,90 (1 Н, дд, J = 8,1, 2,3), 7,82 (2 Н, дд, J = 8,5, 1,6), 7,68 (1 Н, с), 7,46 (1 Н, д, J = 8,1), 6,88 (1 Н, дд, J = 11,7, 7,5), 6,71 (1 Н, т, J = 14,6), 5,42 (2 Н, с), 5,10 (1 Н,

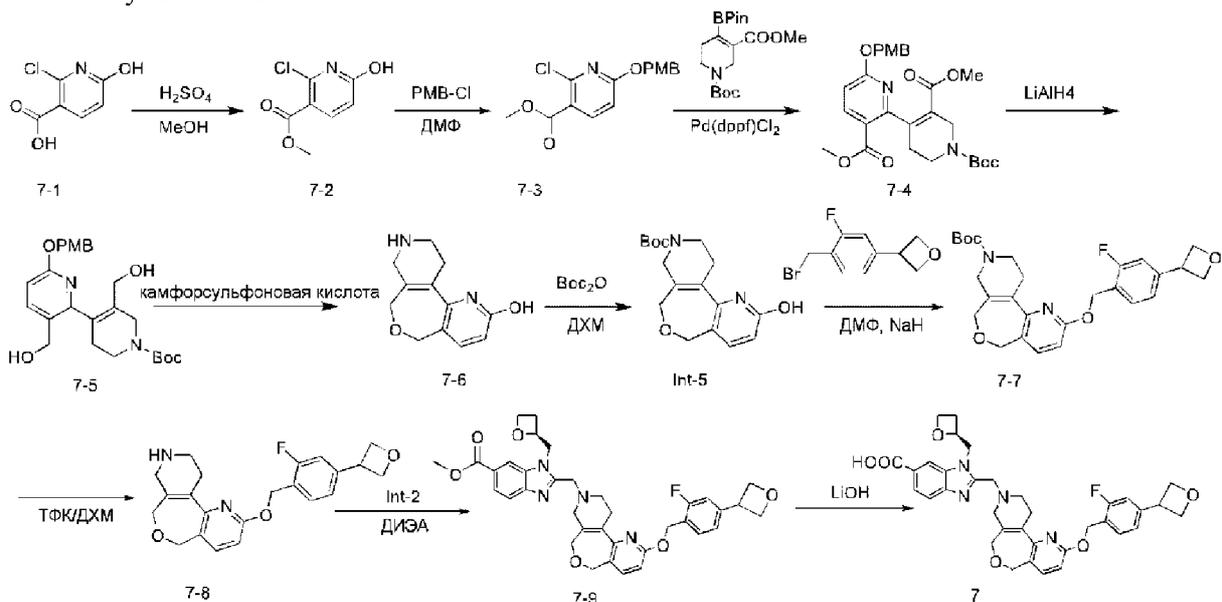
д, $J=6,9$), 4,91 (2 Н, дд, $J=8,3, 6,0$), 4,78 (2 Н, д, $J=7,2$), 4,71-4,64 (1 Н, м), 4,62-4,55 (2 Н, м), 4,48 (1 Н, д, $J=4,9$), 4,36 (1 Н, дд, $J=5,9, 3,1$), 4,27 (1 Н, с), 3,95 (1 Н, дд, $J=13,5, 9,0$), 3,87 (3 Н, с), 3,78 (1 Н, т, $J=12,7$), 3,03-2,95 (1 Н, м), 2,70-2,65 (1 Н, м), 2,57 (1 Н, дд, $J=13,9, 8,9$), 2,44 (1 Н, дд, $J=13,5, 6,4$), 2,27-2,15 (2 Н, м), 1,78-1,63 (4 Н, м).

Соединение 6: Раствор 6-8 (120 мг, 0,21 ммоль), LiOH (1 мл) в ТГФ (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищают препаративной ВЭЖХ с получением 43,1 мг продукта в качестве соединения 6. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (400 МГц, ДМСО) 8,52 (1 Н, д, $J=2,2$), 8,10 (1 Н, с), 7,90 (1 Н, дд, $J=8,0, 2,3$), 7,76 (1 Н, д, $J=8,4$), 7,68-7,62 (1 Н, м), 7,46 (2 Н, д, $J=8,0$), 6,87 (1 Н, д, $J=7,3$), 6,72 (1 Н, д, $J=8,1$), 5,41 (2 Н, с), 5,10 (1 Н, д, $J=4,1$), 4,91 (2 Н, дд, $J=7,9, 6,1$), 4,72 (1 Н, дд, $J=15,1, 6,9$), 4,65-4,55 (3 Н, м), 4,48 (1 Н, д, $J=4,7$), 4,37 (1 Н, дт, $J=9,2, 6,0$), 4,28 (1 Н, дд, $J=15,2, 6,9$), 3,90 (1 Н, д, $J=13,4$), 3,73 (1 Н, д, $J=13,3$), 2,96 (1 Н, д, $J=11,9$), 2,82 (1 Н, с), 2,67 (1 Н, с), 2,57 (1 Н, с), 2,45 (1 Н, с), 2,16 (2 Н, дт, $J=11,7, 6,7$), 1,82-1,58 (4 Н, м). ЖХ-МС: (ИЭР) m/z : 570,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7: (S)-2-((2-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)-5,8,10,11-тетрагидрооксепино[4,3-b:6,5-c']дипиридин-9(7H)-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 7)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 7-2: К смеси 2-хлор-6-гидроксинокотиновой кислоты 7-1 (5,0 г, 29

ммоль) в MeOH (40 мл) добавляют серную кислоту (10 мл). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят ледяной водой и экстрагируют ЭА. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением метил 2-хлор-6-гидроксиникотината (7-2) (4,5 г, 83%). ЖХМС: в.у.=2,1 мин, [M+H]⁺=188, чистота: 92%.

Соединение 7-3: Реакционную смесь 7-2 (3,4 г, 18,2 ммоль), PMB-Cl (3,4 г, 21,2 ммоль) и K₂CO₃ (3,76 г, 27,3 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют. Смесь перемешивают при 80°C с Ar₂ в течение 2 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят добавлением воды. Водную фазу экстрагируют EtOAc (100 мл × 3) и промывают насыщенным раствором соли (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, концентрируют и очищают элюированием (ПЭ/ЭА=0-20%) с получением метил 2-хлор-6-((4-метоксибензил)окси)никотината (7-3) (2,9 г, 52%). ЖХМС: в.у.=3,5 мин, [M+H]⁺=308, чистота: 95%.

Соединение 7-4: Реакционную смесь 7-3 (2,9 г, 9,4 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1,3(2H)-дикарбоновой кислоты 1-4 метилового эфира (4,16 г, 11,3 ммоль), Cs₂CO₃ (6,16 г, 18,8 ммоль) и Pd (dppf) Cl₂ (0,69 г, 0,94 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляют. Смесь перемешивают при 110°C с Ar₂ в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют и очищают элюированием (ПЭ/ЭА=0-20%) с получением 1'-(трет-бутил)3,3'-диметил-6-((4-метоксибензил)окси)-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридил]-1',3,3'(2H)-трикарбоксилата (7-4) (2,5 г, 53,2%). ЖХМС: в.у.=1,37 мин, [M+H]⁺=513, чистота: 95%.

Соединение 7-5: 7-4 (1,5 г, 2,9 ммоль) растворяют в безводном ТГФ (15 мл) и затем LiAlH₄ (0,222 г, 5,8 ммоль) добавляют порциями при 0°C. Через 10 мин, реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят ледяной водой (0,5 мл). Смесь фильтруют и концентрируют с получением трет-бутил 3,5'-бис(гидроксиметил)-6-((4-метоксибензил)окси)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридил]-1'(2'H)- карбоксилата (7-5) (1,2 г, 92%). ЖХМС: в.у.=1,95 мин, [M+H]⁺=457, чистота: 88%.

Соединение 7-6: Реакционную смесь 7-5 (1,1 г, 2,4 ммоль) и камфорсульфоновой кислоты (3,24 г, 9,6 ммоль) в TOL (20 мл) добавляют. Смесь нагревают при 110°C в течение 1 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют и очищают элюированием (MeOH/ДХМ=0-20%) с получением 5,7,8,9,10,11-гексагидроксиоксепино[4,3-b:6,5-c']бипиридин-2-ола (7-6) (0,4 г, 76%). ЖХМС: в.у.=1,25 мин, [M+H]⁺=219, чистота: 96%.

Получение Int-5: Раствор 7-6 (0,35 г, 1,6 ммоль), (BOC)₂O (0,42 г, 1,9 ммоль) и ТЭА в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют и очищают элюированием (MeOH/ДХМ=0-10%) с получением трет-бутил 2-гидрокси-5,8,10,11-тетрагидрооксепино[4,3-b:6,5-c']дипиридин-9(7H)-карбоксилата (Int-5) (350 мг, 70%). ЖХМС: в.у.=2,32 мин, [M+H]⁺=319, чистота: 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,63 (с,

1H), 7,43 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,17 (с, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,67 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,72 (с, 2H), 1,51 (с, 9H).

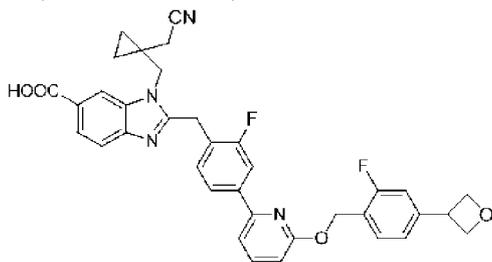
Соединение 7-7: Int-5 (0,3 г, 1,2 ммоль) растворяют в безводном ДМФ (5 мл) и затем NaN (45 мг, 1,44 ммоль) добавляют порциями при 0°C. Через 5 мин, раствор 4-(бромметил)-3-фторбензонитрила (0,202 г, 1,2 ммоль) (5 мл ДМФ) добавляют в реакцию через рукав. Через 20 мин, реакцию обнаруживают ЖХ-МС. Реакционную смесь гасят добавлением воды. Водную фазу экстрагируют EtOAc (20 мл × 3) и промывают насыщенным раствором соли (20 мл × 2). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, концентрируют и очищают элюированием (ПЭ/ЭА=0-20%) с получением продукта 7-7 (0,35 г, 83,3%). ЖХМС: в.у.=2,21 мин, [M+H]⁺=483,5, чистота: 95%.

Соединение 7-8: 7-7 (0,35 г, 0,78 ммоль) добавляют к ТФК/ДХМ (20 мл, 3 м) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакция реакционной смеси завершается по данным ЖХ-МС. Смесь концентрируют с получением 7-8 (0,27 г, 98%). ЖХМС: в.у.=1,21 мин, [M+H]⁺=383,2, чистота: 92%.

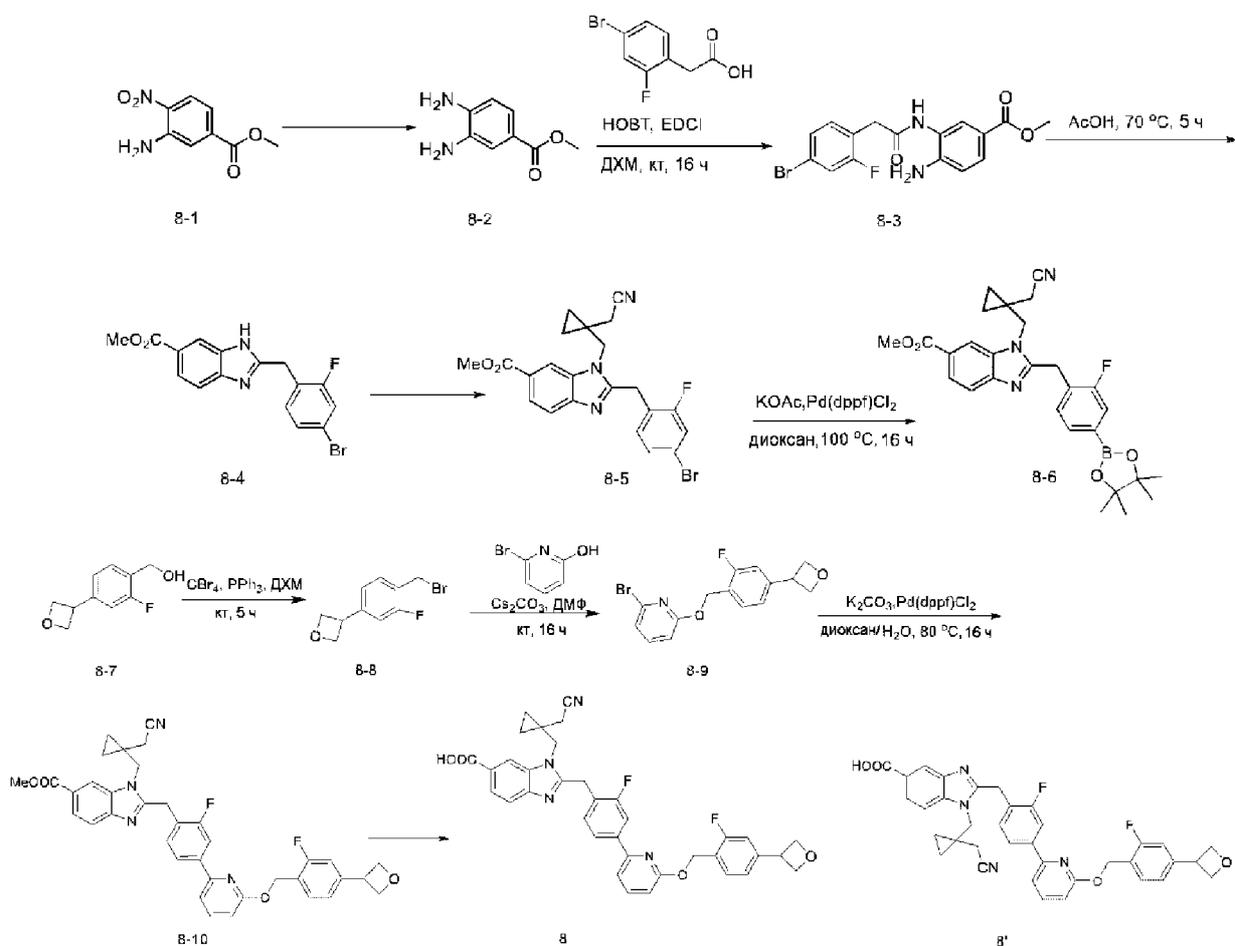
Соединение 7-9: Реакционную смесь 7-8 (0,27 г, 1,1 ммоль) и ДИЭА (0,451 г, 3,5 ммоль) в 20 мл CH₃CN перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляют Int-2 (206,5 г, 1,0 ммоль). Смесь нагревают при 65°C в течение 15 ч. Реакцию обнаруживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют и очищают элюированием (MeOH/ДХМ=0-8%) с получением продукта 7-9 (250 мг, 59%). ЖХМС: в.у.=2,51 мин, [M+H]⁺=641,3, чистота: 95%.

Соединение 7: 7-9 (0,25 г, 0,41 ммоль) растворяют в ТГФ (4 мл) и затем добавляют водный гидроксид лития (4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию обнаруживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (NH₃.H₂O) с получением соединения 7 (0,13 г, 53%). ЖХМС: в.у.=1,225 мин, [M+H]⁺=627,0, чистота: 96%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,4$, 4,1 Гц, 2H), 7,49 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 6,69 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,32-5,22 (м, 1H), 5,05 (дд, $J=8,3$, 6,0 Гц, 2H), 4,90-4,84 (м, 2H), 4,74-4,67 (м, 3H), 4,61 (дд, $J=13,8$, 7,8 Гц, 1H), 4,46 (дт, $J=9,1$, 6,0 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,30-4,20 (м, 1H), 4,20-4,02 (м, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,24 (т, $J=10,7$ Гц, 2H), 2,87-2,68 (м, 5H), 2,59-2,46 (м, 1H).

Пример 8: 1-((1-(цианометил)циклопропил)метил)-2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 8)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 8-2: К раствору 8-1 (3 г, 15,29 ммоль) и NH_4Cl (6,5 г, 122,35 ммоль) в EtOH, Fe порошок (3,4 г, 61,17 ммоль) добавляют к H_2O (1:1, 30 мл: 30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют через Целит. Фильтрат экстрагируют этилацетатом (50 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и сушат над Na_2SO_4 . После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении с получением продукта 8-2 (2,3 г, неочищенный). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,62 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 0,61 (с, 4H).

Соединение 8-3: К раствору 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты (3,5 г, 15,22 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляют HOBT (2,1 г, 15,22 ммоль) и EDCI (3,2 г, 16,61 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют раствор 8-2 (2,3 г, 13,84 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагируют ДХМ и концентрируют. Неочищенный продукт фильтруют 3-5 раз с ДХМ. Фильтрат сушат с получением продукта 8-3 (3,9 г, неочищенный). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,38 (с, 1H), 7,81 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=8,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 6,73 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 3,74 (д, $J=4,5$ Гц, 5H).

Соединение 8-4: Раствор 8-3 (3,9 г, 381,20 ммоль) в AcOH (80 мл) нагревают до 70°C и перемешивают в течение 16 ч. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом

(100 мл) и NaHCO_3 (эквивалент). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток подвергают реакции с $\text{MeOH}:\text{MeCN}$ (20:1) с получением продукта 8-4 (2 г). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,69 (с, 1H), 8,25-7,94 (м, 1H), 7,78 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,45-7,34 (м, 2H), 4,28 (д, $J=19,6$ Гц, 2H), 3,84 (д, $J=9,7$ Гц, 3H).

Соединение 8-5: LiHMDS (2,75 мл, 2,75 ммоль) добавляют к смеси 8-4 (500 мг, 1,37 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Затем, 2-(1-этилциклопропил)ацетонитрил (401 мг, 2,75 ммоль) добавляют к смеси и перемешивают при 60°C в течение ночи. Затем, реакцию гасят насыщенным раствором NH_4Cl . Водный слой экстрагируют EtOAc и сушат над Na_2SO_4 . Объединенные органические слои концентрируют. Остаток очищают на ИГХ ($\text{ЭА/ПЭ}=0\text{-}50\%$) с получением продукта 8-5 (100 мг).

Соединение 8-6: Раствор 8-5 (100 мг, 0,22 ммоль) и 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолана (83 мг, 0,32 ммоль) растворяют в диоксане (4 мл). Затем добавляют KOAc (65 мг, 0,65 ммоль). Под атмосферой азота, добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{ДХМ}$ (32 мг, 0,04 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Смесь гасят при пониженном давлении и затем экстрагируют ЭА. Органическую фазу дважды промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , выпаривают в вакууме для удаления растворителя и очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюируя $\text{ПЭ/ЭА}=50\%\text{-}80\%$) с получением продукта 8-6 (80 мг).

Соединение 8-8: Раствор CBr_4 (4,0 г, 12,0 ммоль) и 8-7 (2,0 г, 10,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют. Смесь перемешивают при 0°C под N_2 в течение 10 мин и затем добавляют PPh_3 (3,16 г, 12,0 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивают при комнатной температуре под N_2 атмосферой в течение 5 ч. Добавляют H_2O (10 мл). Реакционный раствор экстрагируют ДХМ (3 мл) при комнатной температуре при перемешивании. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют и очищают флэш-хроматографией (SiO_2 , EtOAc -гексан) с получением продукта 8-8 (941 мг).

Соединение 8-9: Смесь 8-8 (891 мг, 3,63 ммоль), 6-бромпиридин-2-ола (632 мг, 3,63 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,3 г, 3,99 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасят H_2O (10 мл). После экстрагирования ЭА (10 мл \times 3), органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, $0\text{-}50\%=\text{ЭА/ПЭ}$ раствор) с получением продукта 8-9 (1,06 г). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,72-7,65 (м, 1H), 7,55 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=11,3, 1,3$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=7,6, 2,7$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,93 (дд, $J=8,3, 6,0$ Гц, 2H), 4,61 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,36-4,23 (м, 1H).

Соединения 8-10: Растворы 8-6 (80 мг, 0,15 ммоль) и 8-9 (49 мг, 0,14 ммоль) растворяют в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл). Затем добавляют K_2CO_3 (40 мг, 0,28 ммоль).

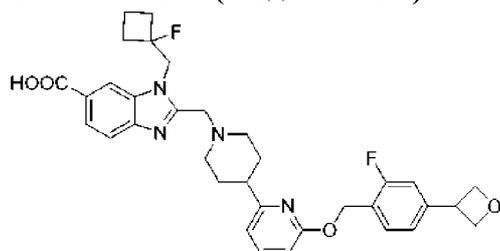
Под атмосферой азота, добавляют PdCl₂(dppf)/ДХМ (11 мг, 0,014 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь гасят при пониженном давлении и затем экстрагируют ЭА. Органическую фазу дважды промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, выпаривают в вакууме для удаления растворителя и очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА=50%-80%) с получением продукта 8-10 (80 мг).

Соединение 8: Раствор 8-10 (80 мг, 0,12 ммоль), LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% NH₃·H₂O - 100% MeCN) с получением продукта соединение 8 (5,01 мг) и соединение 8' (12,78 мг).

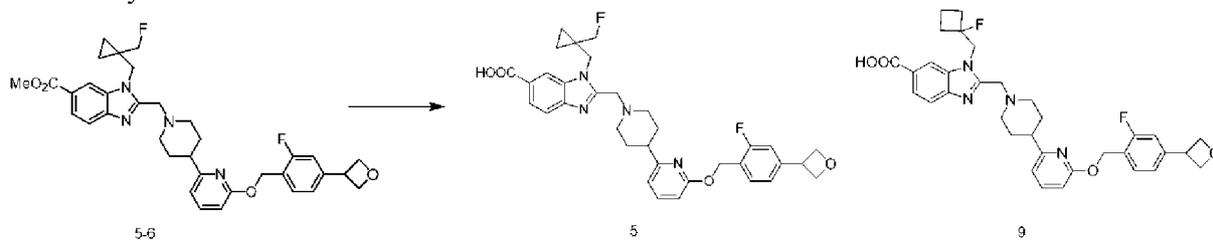
Соединение 8: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,82 (дд, J₁=10 Гц, J₂=18 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,91 (дд, J₁=4,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 2H), 4,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,31-4,22 (м, 1H), 2,66 (с, 2H), 0,70 (с, 4H).

Соединение 8': ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,10 (с, 1H), 7,96-7,89 (м, 2H), 7,84 (дд, J₁=8 Гц, J₂=16 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,91 (дд, J₁=4,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 2H), 4,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,30-4,23 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 0,70 (д, J=12,0 Гц, 4H).

Пример 9: 2-((4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-((1-фторциклобутил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 9)



Путь синтеза

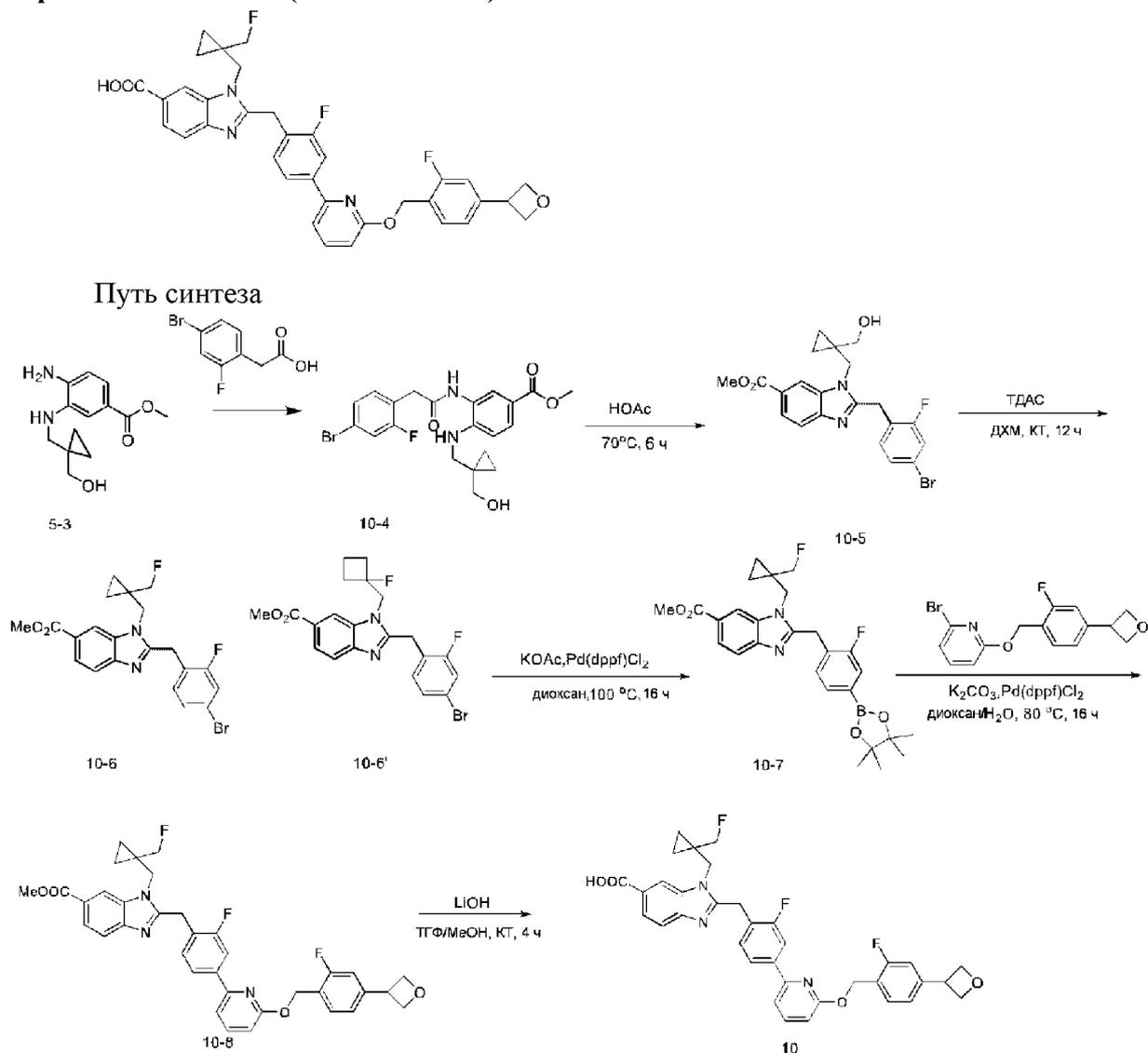


Способ получения

Соединение 9: Раствор 5-6 (62 мг смеси, 0,1 ммоль) и LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт

очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% МК - 100% MeCN) с получением соединения 5 (4,35 мг) и соединения 9 (4,09 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,52 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,94-4,80 (м, 4H), 4,58 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,31-4,19 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,96 (д, J=11,0 Гц, 2H), 2,61 (с, 1H), 2,24 (дд, J=23,4, 12,2 Гц, 6H), 1,77 (дд, J=29,8, 9,5 Гц, 6H).

Пример 10: 2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-((1-(фторметил)циклопропил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 10)



Способ получения

Соединение 10-4: К раствору 2-(4-бром-2-фторфенил)уксусной кислоты (1,02 г, 4,39 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляют EDCI (919 мг, 4,79 ммоль) и НОВt (593 мг, 4,39 ммоль). После добавления 5-3 (1,0 г, 3,99 ммоль), реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После разделения реакционной смеси между водой (10 мл) и ДХМ (10 мл), органическую фазу промывают насыщенным

раствором соли и сушат над безводным сульфатом натрия. После фильтрации, растворитель концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 0-50% ПЭ/ЭА) с получением продукта 10-4 (992 мг).

Соединение 10-5: Раствор 10-4 (992 мг, 2,13 ммоль) в НОАс (20 мл) перемешивают при 70°C в течение 6 ч. Затем реакцию гасят насыщенным раствором Na_2HCO_3 . Водный слой экстрагируют EtOAc и сушат над Na_2SO_4 . Объединенные органические слои концентрируют. Остаток очищают на ИГХ (ЭА/ПЭ=0-50%) с получением продукта 1-5 (620 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,27 (с, 1H), 7,78 (дд, $J=8,5$, 1,3 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,40 (дд, $J=8,2$, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,89 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=2,3$ Гц, 4H), 3,87 (с, 3H), 3,10 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 0,66-0,46 (м, 4H).

Соединение 10-6: 10-5 (670 мг, 1,49 ммоль) растворяют в 30 мл ДХМ и добавляют трифторид диэтиламиносеры (0,2 мл, 1,49 ммоль). Смесь подвергают реакции при 0°C в течение 1 ч, охлаждают в ледяной бане, добавляют по каплям с 20 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют ДХМ (20 мл * 3). Органическую фазу экстрагируют безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха с получением неочищенного продукта. Остаток очищают на ИГХ (ЭА/ПЭ=0-30%) с получением продукта 1-06 (189 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,24 (с, 1H), 7,79 (дд, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,41 (дд, $J=8,2$, 1,8 Гц, 1H), 7,32 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 4,20 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 0,79 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 0,70 (с, 2H).

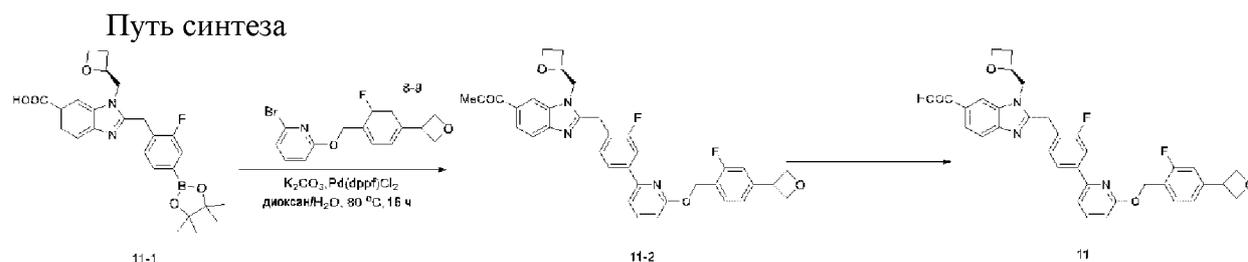
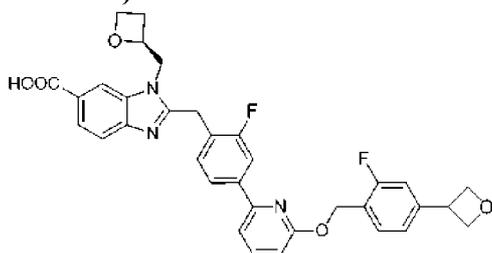
Соединение 10-7: Раствор 10-6 (80 мг, 0,17 ммоль) и 2,4,4,5,5-пентаметил-1,3,2-диоксаборолана (68 мг, 0,26 ммоль) растворяют в диоксане (4 мл). Затем добавляют КОАс (52 мг, 0,53 ммоль). Под атмосферой азота добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{ДХМ}$ (26 мг, 0,03 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Смесь гасят при пониженном давлении и затем экстрагируют ЭА. Органическую фазу дважды промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , выпаривают в вакууме для удаления растворителя и очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА=50%-80%) с получением продукта 10-7 (50 мг).

Соединение 10-8: Растворы 10-7 (50 мг, 0,1 ммоль) и 8-9 (31 мг, 0,09 ммоль) растворяют в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл). Затем добавляют K_2CO_3 (28 мг, 0,2 ммоль). Под атмосферой азота добавляют $\text{PdCl}_2(\text{dppf})/\text{ДХМ}$ (8 мг, 0,01 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь гасят при пониженном давлении и затем экстрагируют ЭА. Органическую фазу дважды промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 , выпаривают в вакууме для удаления растворителя и очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, ПЭ/ЭА=50%-80%) с получением продукта 10-8 (40 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,26 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,60 (дт, $J=15,7$, 7,4 Гц, 3H), 7,45 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,92 (дд, $J=8,3$, 6,0 Гц, 2H), 4,60 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,28 (дд, $J=15,4$, 7,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 0,85-0,79 (м, 2H), 0,72 (с, 2H).

Соединение 10: Раствор 10-8 (40 мг, 0,06 ммоль) и LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл)

перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% NH₃·H₂O - 100% MeCN) с получением продукта соединения 10 (7,2 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,13 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,86-7,75 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,30 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,91 (дд, J₁=4,0 Гц, J₂=8,0 Гц, 2H), 4,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,31-4,22 (м, 2H), 4,13 (с, 1H), 0,78-0,69 (м, 4H).

Пример 11: (S)-2-(2-фтор-4-(6-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 11)



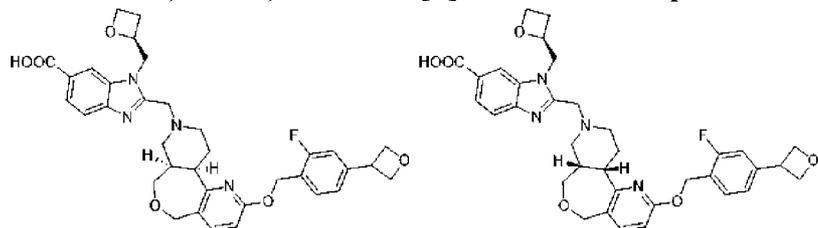
Способ получения

Соединение 11-2: Раствор (S)-2-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты (100 мг, 0,21 ммоль) и 8-9 (66 мг, 0,19 ммоль) растворяют в диоксане (8 мл) и H₂O (2 мл). Затем добавляют K₂CO₃ (54 мг, 0,39 ммоль). Под атмосферой азота, добавляют PdCl₂(dppf)/ДХМ (14 мг, 0,019 ммоль). Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение ночи. Смесь гасят при пониженном давлении и затем экстрагируют ЭА. Органическую фазу дважды промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, выпаривают в вакууме для удаления растворителя и очищают колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 80% - 100% ПЭ/ЭА) с получением продукта 11-2 (31 мг).

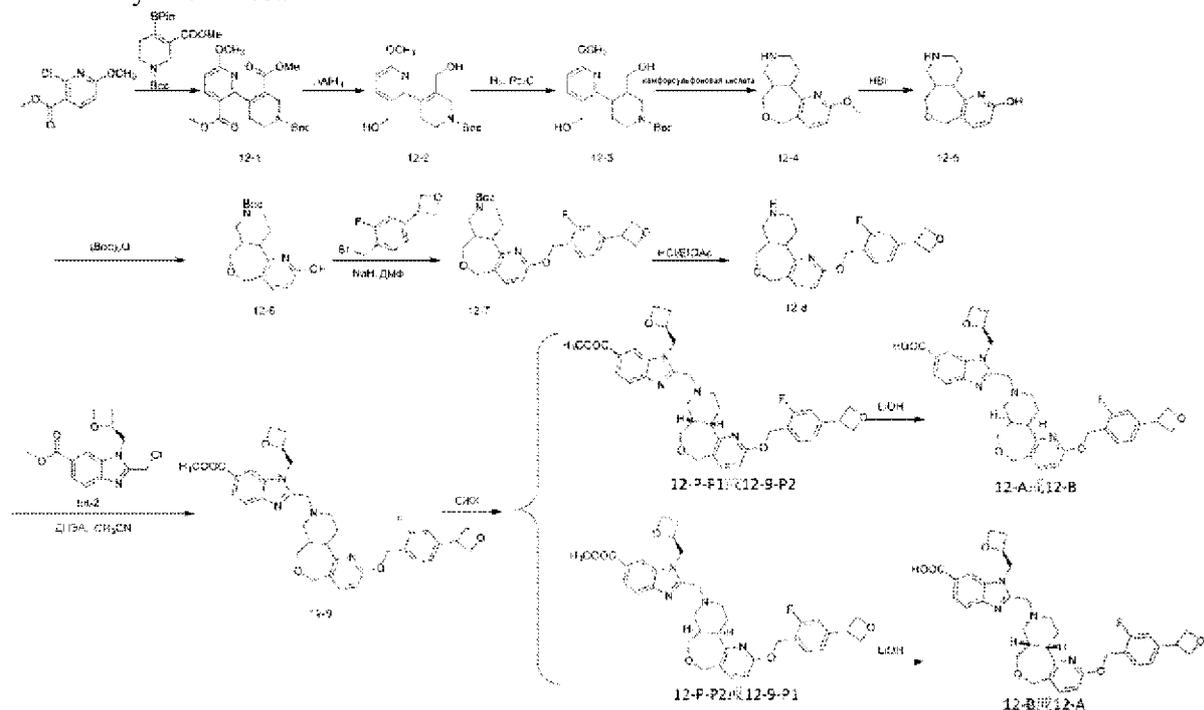
Соединение 11: Раствор 11-2 (31 мг, 0,05 ммоль) и 1 N LiOH (0,5 мл) в ТГФ (0,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель затем удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают ВЭЖХ (градиент: 10% MeCN/90% H₂O, 0,1% NH₃·H₂O - 100% MeCN) с получением 9,35 мг продукта, соединения 11. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,03 (с, 1H), 7,91 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,87-7,75 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,22 (м, 4H), 6,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,06 (с, 1H), 4,96-4,88 (м, 2H), 4,60 (дд,

$J_1=6,0$ Гц, $J_2=14,0$ Гц, 3H), 4,48 (д, $J=16,0$ Гц, 3H), 4,42-4,34 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,40 (м, 1H).

Пример 12: 2-(((7а,11а)-2-((2-фтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)-5,7а,8,10,11,11а-гексагидроксиоксепино[4,3-в:6,5-с']дипиридин-9(7H)-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 12)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 12-1: К раствору метил 2-хлор-6-метоксиникотината (2 г, 10 ммоль, 1,0 экв) в диоксане (50 мл) добавляют 1-(трет-бутил) 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1,3(2H)-дикарбоксилат (3,67 г, 10 ммоль, 1,0 экв), K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль, 2,0 экв) и $Pd(dppf)Cl_2$ (731 мг, 1 ммоль, 0,1 экв). Смесь перемешивают при 90°C под N_2 атмосферой в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Смесь концентрируют сразу с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ЭА/ПЭ=0-30%) с получением 1'-(т-бутил) 3,3'-диметил-6-метокси-5',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1',3,3'(2'H)-трикарбоксилата 12-1 (1,1 г, 27,1% выход). ЖХМС: в.у.=2,025 мин, $[M+H]^+=407$, чистота: 92%.

Соединение 12-2: К раствору 12-1 (0,83 г, 2 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляют $LiAlH_4$ (152 мг, 4 ммоль, 2,0 экв) и затем смесь перемешивают при 20°C в течение 10 мин. Реакцию обнаруживают ЖХМС. H_2O (0,2 мл), 15% NaOH раствор (0,2 мл) и EtOAc (50 мл) медленно добавляют к смеси. Органический слой промывают

насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением продукта 12-2 (630 мг, 90% выход). ЖХМС: в.у. =1,57 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=351,0$, чистота: 90%.

Соединение 12-3: Раствор 12-2 (300 мг, 0,286 ммоль, 1,0 экв) и Pd/C (100 мг) в ТГФ (15 мл) перемешивают при 20°C под H_2 (15 ф./кв. д.) в течение 14 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Полученную смесь фильтруют. Фильтровальную лепешку промывают ТГФ (3 × 20 мл). Фильтрат концентрируют сразу с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (ПЭ/ЭА=0-50%) с получением продукта 12-3 (118 мг, 40% выход). ЖХМС: в.у. =1,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=353,2$, чистота: 95,9%.

Соединение 12-4: К раствору 12-3 (1,2 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв) в толуоле (80 мл) добавляют камфорсульфоновую кислоту (3,95 г, 17 ммоль, 5,0 экв). Смесь перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют сразу с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (MeOH/ДХМ=0-10%) с получением продукта 12-4 (700 мг, 87,9% выход). ЖХМС: в.у. =1,528 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=235,2$, чистота: 86,9%.

Соединение 12-5: Раствор 12-4 (0,35 г, 1,5 ммоль, 1,0 экв) в НВг (10 мл) перемешивают при 120°C в течение 6 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь доводят до pH=7 с NaOH (1 N) и экстрагируют ДХМ (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением продукта 12-5 (200 мг, 60,6% выход). ЖХМС: в.у. =0,385 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=221,1$, чистота: 87,18%.

Соединение 12-6: К раствору 12-5 (200 мг, 0,91 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (184,2 мг, 1,82 ммоль, 2,0 экв) и Woc_2O (238 мг, 1,1 ммоль, 1,2 экв). Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Смесь концентрируют сразу с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (MeOH/ДХМ=0-10%) с получением продукта 12-6 (190 мг, 65,5% выход). ЖХМС: в.у. =1,35 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=343$, чистота: 93,8%.

Соединение 12-7: То 12-6 (190 мг, 594 ммоль) в 10 мл ДМФ добавляют 3-(4-(бромметил)-3-фторфенил)оксетан (150 мг, 0,594 ммоль) и NaH (35,6 мг, 0,89 ммоль) в течение более 0,5 ч при перемешивании при 25°C под N_2 . Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь выливают в воду (30 мл), экстрагируют ДХМ (20 мл × 3), промывают насыщенным раствором соли и сушат и концентрируют с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищают элюированием (ПЭ/EtOAc=0-47%) с получением 12-7 (260 мг, 70% выход). ЖХМС: в.у. =2,32 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=485$, чистота: 99,7%.

Соединение 12-8: Раствор 12-7 (260 мг, 0,57 ммоль) в 6 мл HCl/ЭА перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта 12-8 (200 мг). Неочищенный продукт используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: в.у.=0,92 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=385$, чистота: 98%.

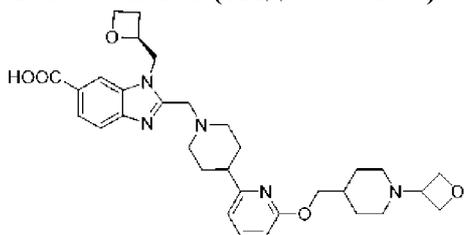
Соединение 12-9: К 12-8 (200 мг, 0,57 ммоль) добавляют ДИЭА (736,7 мг, 0,57 ммоль). Затем, Int-2 (166,6 мг, 5,7 ммоль) добавляют в реакционную смесь при 60°C в течение более 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного продукта, который далее очищают элюированием (ПЭ/EtOAc=0-5%) с получением 12-9 (180 мг, выход: 50,3%). ЖХМС: в.у. =1,053 мин, $[M+H]^+=643$, чистота: 98,5%.

Соединение 12-9-P1 и соединение 12-9-P2: Образец 12-9 (180 мг, 0,27 ммоль) дополнительно очищают “способом СЖХ” с получением 12-9-P1 (60 мг, СЖХ в.у.=2,176 мин, выход: 67%) и 12-9-P2 (60 мг, СЖХ в.у.=2,68 мин, выход: 67%).

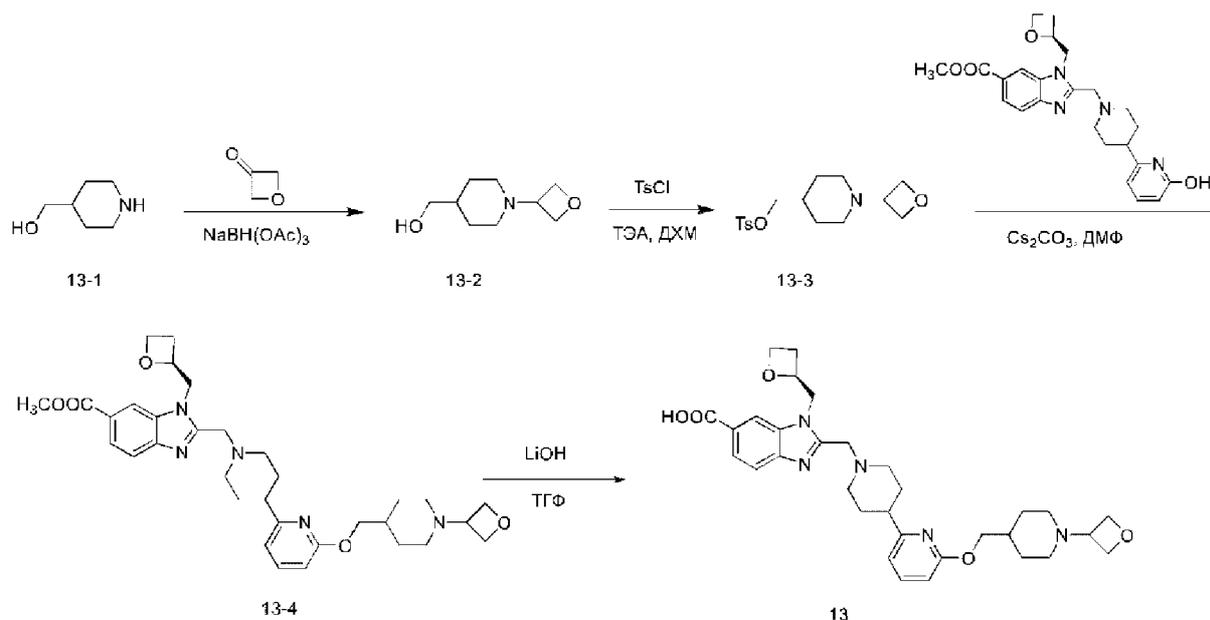
Соединение 12-А: К раствору 12-9-P1 (60 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ/Н₂О (5 мл) добавляют LiOH (22 мг, 0,92 ммоль) при перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного продукта, который дополнительно очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения 12-А (32,15 мг, выход: 71,2%). ЖХМС: в.у.=1,197 мин, $[M+H]^+=629$, чистота: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,58 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,45-5,36 (м, 2H), 5,27 (квд, J=7,1, 3,0 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=8,3, 6,1 Гц, 2H), 4,77-4,59 (м, 8H), 4,44-4,22 (м, 3H), 3,99-3,82 (м, 3H), 3,25 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,65-2,29 (м, 6H).

Соединение 12-В: К раствору 12-9-P2 (60 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ/Н₂О (5 мл) добавляют LiOH (22 мг, 0,9 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного продукта, который дополнительно очищают препаративной ВЭЖХ с получением 12-В (38,5 мг, выход: 72,3%). ЖХМС: в.у.=1,213 мин, $[M+H]^+=629$, чистота: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (с, 1H), 7,93 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,59 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,41 (кв, J=12,6 Гц, 2H), 5,25 (дт, J=7,2, 4,8 Гц, 1H), 5,06 (дд, J=8,2, 6,2 Гц, 2H), 4,73-4,62 (м, 9H), 4,49 (дт, J=9,1, 6,0 Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,10-3,90 (м, 2H), 3,76 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,94-2,77 (м, 2H), 2,71-2,27 (м, 6H).

Пример 13: (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 13)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 13-2: К смеси 13-1 (1,0 г, 8,7 ммоль) в ДХЭ (10 мл) добавляют NaBH(OAc)₃ (1,84 г, 8,7 ммоль) и оксетан-3-он (0,63 г, 8,7 ммоль). Смесь перемешивают при 30°C в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь гасят ледяной водой. Смесь экстрагируют ЭА. Объединенные органические слои (50 мл) промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением 13-2 (1,48 г, 99,0%). ЖХМС: в.у.=2,1 мин, [M+H]⁺=172, чистота: 92%.

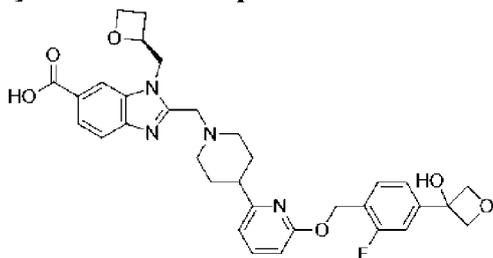
Соединение 13-3: Смесь 13-2 (1 г, 5,84 ммоль), TsCl (1,11 г, 5,84 ммоль) и ТЭА (1,18 г, 11,68 ммоль) в ДМФ (50 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакцию обнаруживают ЖХ-МС. Реакционную смесь гасят добавлением воды. Водную фазу экстрагируют EtOAc (100 мл×3) и промывают насыщенным раствором соли (50 мл × 2). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, концентрируют и очищают элюированием (ПЭ/ЭА=0-20%) с получением 13-3 (1,1 г, 62%). ЖХМС: в.у.=3,5 мин, [M+H]⁺=326, чистота: 94%.

Соединение 13-4: Реакционную смесь 13-3 (1 г, 3,1 ммоль), метил (S)-2-((4-(6-гидроксипиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилата (1,34 г, 3,07 ммоль) и Cs₂CO₃ (2 г, 6,15 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют. Смесь перемешивают с Ar₂ при 20°C в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХ-МС. Смесь концентрируют и очищают элюированием (ПЭ/ЭА=0-20%) с получением 13-4 (0,9 г, 33,2%). ЖХМС: в.у.=1,37 мин, [M+H]⁺=590,7, чистота: 96%.

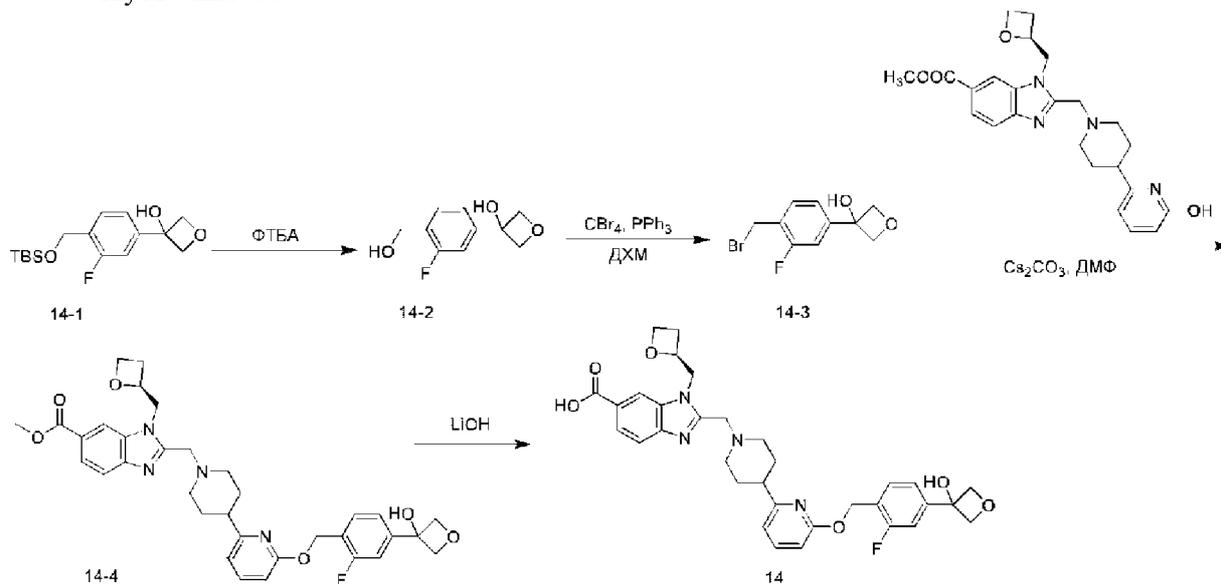
Соединение 13: Соединение 13-4 (0,25 г, 0,41 ммоль) растворяют в ТГФ (4 мл) с последующим добавлением водного гидроксида лития (4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию обнаруживают ЖХ-МС. Смесь концентрируют и очищают препаративной ВЭЖХ (NH₃.H₂O) с получением соединения 13 (0,13 г, 53%). ЖХМС: в.у.=1,225 мин, [M+H]⁺=576,3, чистота: 96%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,19 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 6,78 (д, J=7,3 Гц, 1H),

6,54 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,28 (дт, $J=7,0$, 4,3 Гц, 1H), 4,90 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,66 (ддт, $J=16,2$, 12,6, 4,6 Гц, 6H), 4,48 (дт, $J=9,1$, 6,0 Гц, 1H), 4,16 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,49 (дд, $J=13,0$, 6,5 Гц, 1H), 3,05 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,80 (дд, $J=14,7$, 6,6 Гц, 3H), 2,68-2,49 (м, 2H), 2,29 (ддд, $J=21,6$, 14,9, 9,8 Гц, 2H), 1,93-1,79 (м, 9H), 1,48-1,36 (м, 2H).

Пример 14: (S)-2-((4-(6-((2-фтор-4-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (Соединение 14)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 14-2: К раствору 3-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторфенил)оксетан-3-ола (2 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (20 мл) добавляют ФТБА (6,4 мл, 6,4 ммоль, 1,0 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию обнаруживают ТСХ. Остаток промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под давлением. Остаток элюируют ПЭ/EtOAc (2:1) с получением продукта 14-2 (1,2 г, 60% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,12-10,98 (м, 1H), 7,48 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,85 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,78 (с, 2H).

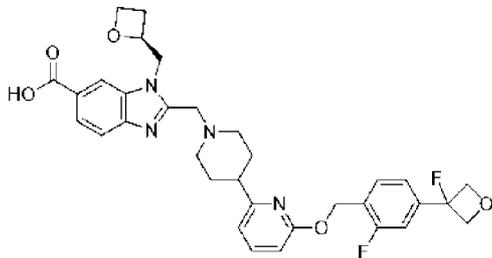
Соединение 14-3: К раствору 14-2 (1 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляют PPh_3 (1,338 г, 5,1 моль, 1,0 экв), охлаждают при -30°C и затем добавляют CBr_4 (1,691 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв). Смесь подвергают реакции в течение 4 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ и ЯМР показывает, что исходный материал прореагировал с

образованием продукта. Смесь экстрагируют водой и ДХМ, сушат над Na_2SO_4 и подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ=0-10%) с получением продукта 14-3 (0,5 г, 50% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44 (п, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 4,85 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 4,53 (с, 2H).

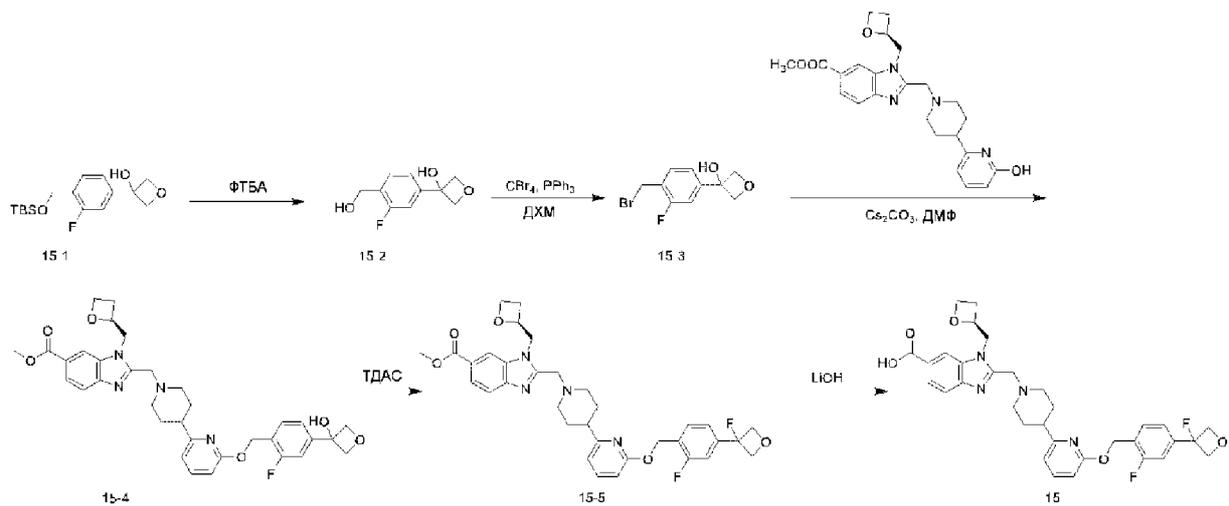
Соединение 14-4: К раствору 14-3 (250 мг, 0,905 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ (10 мл) добавляют метил (S)-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (434 мг, 0,9955 ммоль, 1,1 экв) и Cs_2CO_3 (590 мг, 2 ммоль, 2 экв) и реакцию подвергают азотному замещению при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ и ЯМР показывает, что исходный материал прореагировал с образованием продукта. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=0-20%) дает продукт 14-4 (0,2 г, 33% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (с, 1H), 7,97 (дд, $J=8,5$, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=15,6$, 7,9 Гц, 2H), 7,44-7,36 (м, 2H), 6,73 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,93 (дд, $J=6,9$, 2,1 Гц, 2H), 4,82 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,66 (ддд, $J=21,7$, 14,6, 5,5 Гц, 2H), 4,42 (дт, $J=9,2$, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 2,96 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,29 (с, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 4H).

Соединение 14: Раствор 14-4 (0,1 г, 0,016 ммоль, 1 экв) в LiOH (5 мл) подвергают реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Продукт реакции концентрируют до неочищенного продукта который очищают пре-ВЭЖХ с получением продукта соединения 14 (50 мг, 40% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61-7,50 (м, 3H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,29 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 4,91 (дд, $J=15,3$, 7,0 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,78-4,69 (м, 3H), 4,62 (дд, $J=13,8$, 7,7 Гц, 1H), 4,48 (дт, $J=9,0$, 6,0 Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=44,4$, 13,6 Гц, 2H), 3,04 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,94 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,69-2,48 (м, 2H), 2,28 (ддд, $J=21,3$, 12,5, 9,2 Гц, 2H), 2,01-1,73 (м, 4H).

Пример 15: (S)-2-((4-(6-((2-фтор-4-(3-флуороксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 15)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 15-2: К раствору 3-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-3-фторфенил)оксетан-3-ола (2 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (20 мл) добавляют ФТБА (6,4 мл, 6,4 ммоль, 1,0 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию обнаруживают ТСХ. Остаток промывают 20 мл насыщенного раствора соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под давлением. Остаток элюируя ПЭ/EtOAc (2:1) с получением 15-2 (1,2 г, 60% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,12-10,98 (м, 1H), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,90 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,85 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,78 (с, 2H).

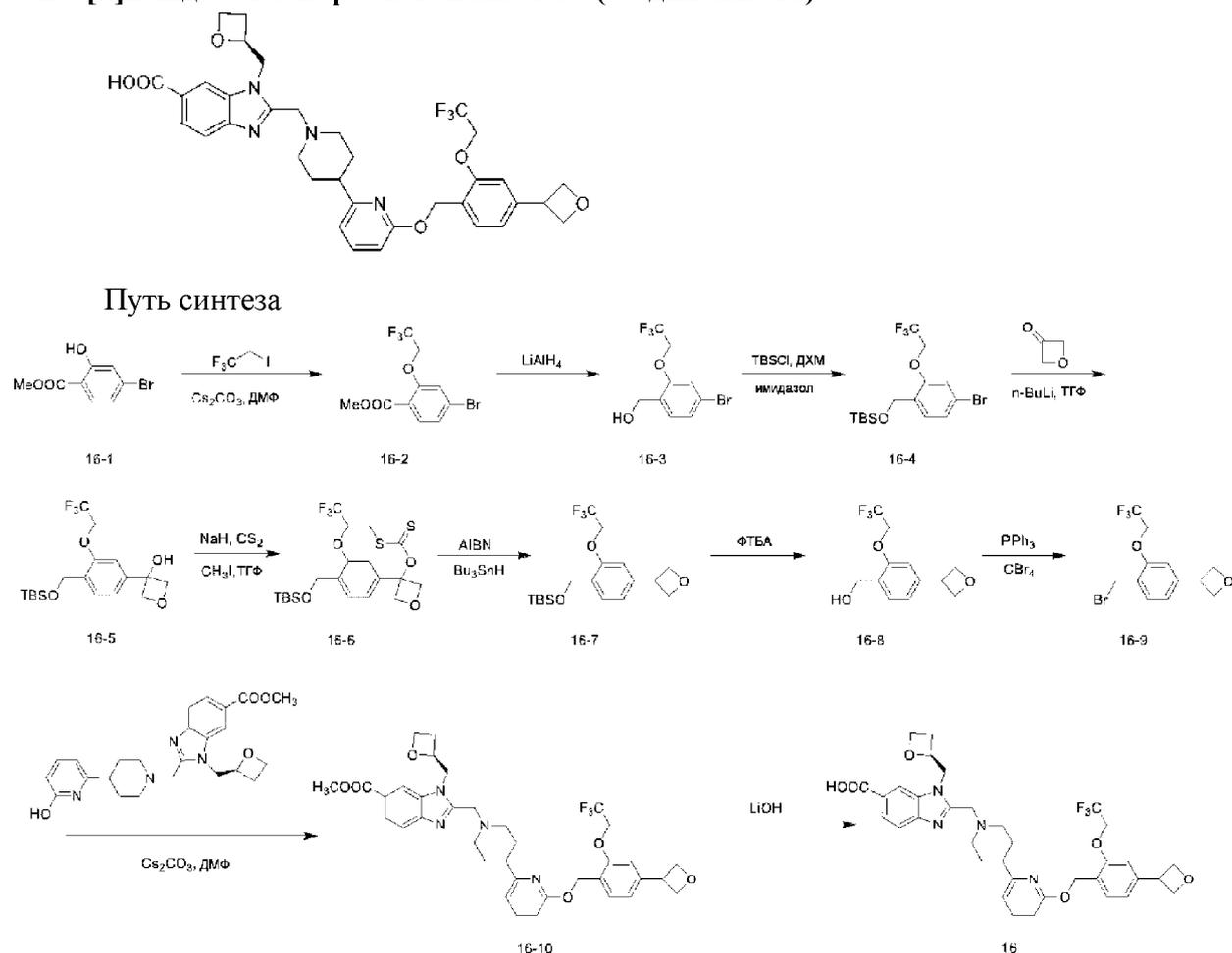
Соединение 15-3: К раствору 15-2 (1 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляют PPh₃ (1,338 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв), охлаждают при -30°C и затем добавляют CBr₄ (1,691 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв). Смесь подвергают реакции в течение 4 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ и ЯМР показывает, что исходный материал прореагировал с образованием продукта. Смесь экстрагируют водой и ДХМ, сушат над Na₂SO₄ и подвергают колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ=0-10%) с получением продукта 15-3 (0,5 г, 50% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (п, J=8,0 Гц, 2H), 7,37 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,91 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,85 (д, J=7,4 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H).

Соединение 15-4: К раствору 15-3 (250 мг, 0,905 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ (10 мл) добавляют метил (S)-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (434 мг, 0,9955 ммоль, 1,1 экв) и Cs₂CO₃ (590 мг, 2 ммоль, 2 экв) и реакцию подвергают азотному замещению при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ и ЯМР показывает, что исходный материал прореагировал с образованием продукта. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=0-20%) дает продукт 15-4 (0,2 г, 33% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=15,6, 7,9 Гц, 2H), 7,44-7,36 (м, 2H), 6,73 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,93 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 2H), 4,82 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,66 (ддд, J=21,7, 14,6, 5,5 Гц, 2H), 4,42 (дт, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 2,96 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,29 (с, 2H), 2,04 (с, 2H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 4H).

Соединение 15-5: ТДАС (0,52 мг, 0,324 ммоль, 2 экв) медленно добавляют к раствору 15-4 (100 мг, 0,162 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (3 мл) азотным замещением и охлаждают до 0°C. После добавления, реакцию проводят при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ и ЖХМС с получением продукта 15-5. ЖХМС: в.у.=1,324 мин, $[M+H]^+=619,2$, чистота: 57%.

Соединение 15: Раствор 15-5 (0,1 г, 0,016 ммоль, 1 экв) в LiOH (5 мл) подвергают реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Продукт реакции концентрируют до неочищенного продукта, который очищают пре-ВЭЖХ с получением соединения 15 (23,7 мг, 40% выход). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD_SPE) δ 8,30 (с, 1H), 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,68-7,53 (м, 3H), 7,33 (дд, $J=23,4, 9,4$ Гц, 2H), 6,81 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,27 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,99 (дд, $J=21,1, 8,0$ Гц, 3H), 4,82-4,68 (м, 3H), 4,66-4,57 (м, 1H), 4,46 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,01 (дд, $J=45,2, 13,7$ Гц, 2H), 3,04 (дд, $J=43,8, 10,7$ Гц, 2H), 2,79 (с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,54 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 1,86 (д, $J=10,2$ Гц, 4H).

Пример 16: (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((4-(оксетан-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)окси)пиперидин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 16)



Способ получения

Соединение 16-2: К перемешиваемому раствору метил 4-бром-2-гидроксибензоата

16-1 (10 г, 43,5 ммоль, 1,00 экв) в ДМФ (100 мл) добавляют Cs_2CO_3 (28 г, 87,0 ммоль, 2,00 экв) порциями. К вышеуказанной смеси, 1,1,1-трифтор-2-йодэтан (9,1 г, 43,5 ммоль, 1,00 экв) добавляют при комнатной температуре в течение более 16 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Смесь разбавляют H_2O (300 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл \times 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя ПЭ/ EtOAc (3:1) с получением продукта 16-2 (8,0 г, 46% выход). ЖХМС: в.у. =2,031 мин, $[\text{M}+1]^+=312,9$, чистота: 89,7%.

Соединение 16-3: К раствору 16-2 (8 г, 25,6 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (50 мл) добавляют LiAlH_4 (487 мг, 12,8 ммоль, 2,0 экв) при 0°C и затем смесь перемешивают при 20°C в течение 10 мин. Реакцию обнаруживают ЖХМС. H_2O (0,2 мл), 15% раствор NaOH (0,2 мл) и EtOAc (50 мл) медленно добавляют к смеси. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением продукта 16-3 (7 г, 90% выход).

Соединение 16-4: К раствору 16-3 (7 г, 24,6 ммоль, 1 экв) в ДХМ (70 мл) добавляют TBSCl (4,5 г, 29,52 ммоль, 1,2 экв) и имидазол (2,5 г, 36,9 ммоль, 1,5 экв) при 25°C в течение более 16 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Смесь разбавляют H_2O (100 мл) и экстрагируют ДХМ (100 мл \times 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя (ЭА/ПЭ=0-30%) с получением продукта 16-4 (8,6 г, 72,7% выход). ЖХМС: в.у. =1,932 мин, $[\text{M}+1]^+=400,0$, чистота: 91,3%.

Соединение 16-5: К раствору 16-4 (4,5 г, 14,6 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (50 мл), $n\text{-BuLi}$ (7,6 мл, 19,0 ммоль, 1,3 экв) медленно добавляют при температуре не выше чем -70°C под азотом при перемешивании в течение более 0,5 ч. $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ (1,6 г, 21,9 ммоль, 1,5 экв) затем медленно добавляют в реакционную смесь при перемешивании в течение более 2 ч при температуре не выше чем -65°C . Реакцию обнаруживают ТСХ. Смесь медленно добавляют к H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл) и очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ПЭ/ЭА=0-50%) с получением продукта 16-5 (1,8 г, 40% выход). ЖХМС: в.у. =1,734 мин, $[\text{M}+1]^+=393,1$, чистота: 93,5%.

Соединение 16-6: К раствору 16-5 (1,8 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (20 мл), NaN (276 мг, 6,9 ммоль, 1,5 экв) добавляют медленно при температуре не выше чем 10°C под азотом при перемешивании в течение более 1 ч, затем CS_2 (0,3 мл, 4,6 ммоль, 1,0 экв) и CH_3I (0,3 мл, 4,6 ммоль, 1,0 экв) медленно добавляют в реакционную смесь при температуре не выше чем 0°C при перемешивании в течение более 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Смесь медленно добавляют к H_2O (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением продукта 16-6 (1,2 г, 70% выход). ЖХМС: в.у.=1,357 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=483,1$, чистота: 80%.

Соединение 16-7: К раствору 16-6 (1,2 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв) в толуоле (15 мл) добавляют $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ (1,4 мл, 5,0 ммоль, 2 экв) и AIBN (40,9 мг, 0,25 ммоль, 0,1 экв) под

азотом при перемешивании в течение более 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ЭА/ПЭ=0-50%) с получением продукта 16-7 (754 мг, 70% выход). ЖХМС: в.у.=1,579 мин, $[M+H]^+=377,2$, чистота: 93%.

Соединение 16-8: К раствору 16-7 (754 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (10 мл) добавляют ФТБА (2,0 мл, 2,0 ммоль, 1,0 экв) при перемешивании в течение более 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Реакционную смесь сразу концентрируют с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ПЭ/ЭА=0-50%) с получением продукта 16-8 (481 мг, 80% выход). ЖХМС: в.у.=1,157 мин, $[M+H]^+=263,3$, чистота: 89,5%.

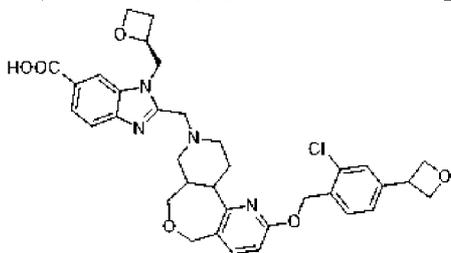
Соединение 16-9: К раствору 16-8 (380 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (10 мл) добавляют СВг₄ (482 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв) и Систему оставляют охлаждаться до 0-5°C на ледяной бане. PPh₃ (380 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв) затем медленно добавляют в реакционную смесь при температуре не выше чем 5°C при перемешивании в течение более 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (EtOAc/петролейным эфиром=0-30%) с получением продукта 16-9 (90 мг, 78% выход). ЖХМС: в.у.=1,462 мин, $[M+H]^+=323,4$, чистота: 89,5%.

Соединение 16-10: К перемешиваемому раствору 16-9 (100 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв) в ДМФ (3 мл) добавляют Cs₂CO₃ (202 мг, 0,62 ммоль, 2,00 экв) порциями. К вышеуказанной смеси добавляют метил (S)-2-((4-(6-гидроксипиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксилат (135 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв) при комнатной температуре в течение более 16 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Смесь разбавляют H₂O (300 мл) и экстрагируют EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя ПЭ/EtOAc (3:1) с получением продукта 16-10 (120 г, 80% выход). ЖХМС: в.у.=1,754 мин, $[M+H]^+=681,0$, чистота: 96,3%.

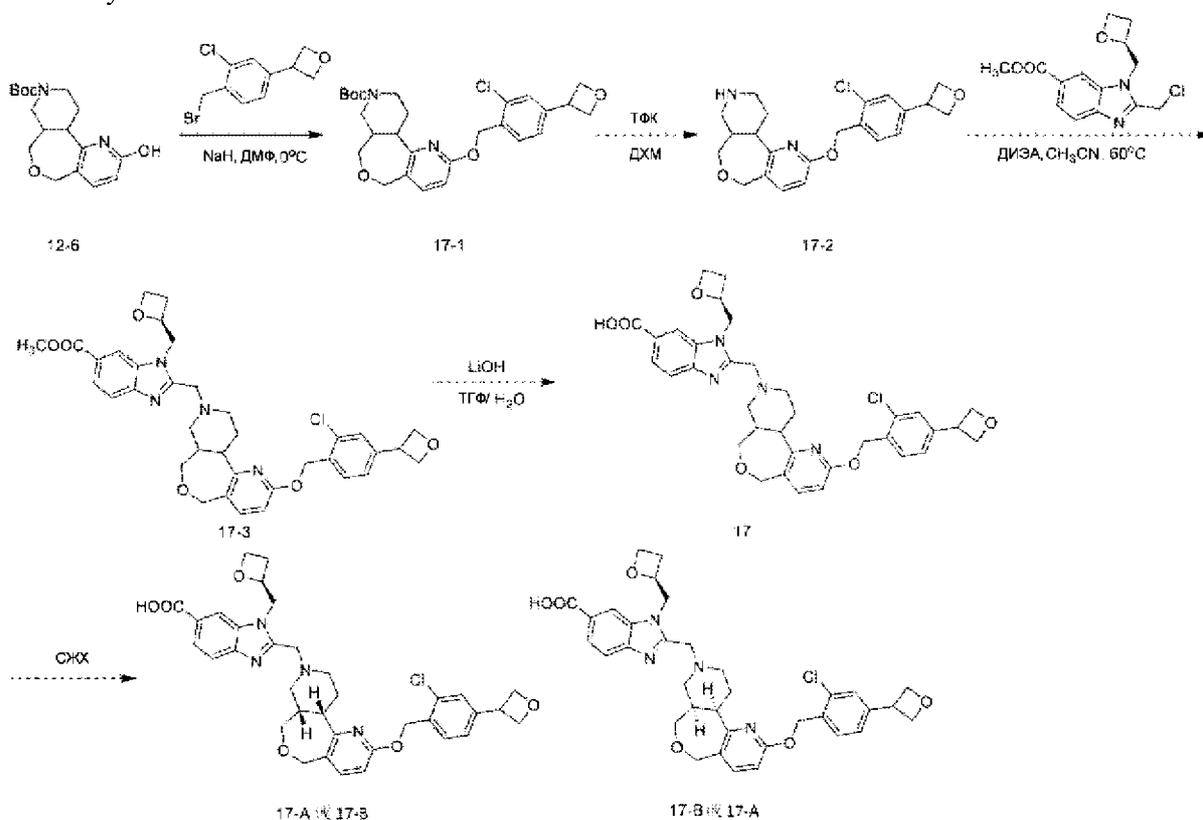
Соединение 16: К раствору 16-10 (120 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ/H₂O (5 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 16 h, LiOH (43,2 мг, 1,8 ммоль, 10 экв) добавляют. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного продукта, который дополнительно очищают препаративной ВЭЖХ с получением
 (S)-1-(оксетан-2-илметил)-2-((4-(6-((4-(оксетан-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)окси)пиридин-2-ил) пиперидин-1-ил)метил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновой кислоты в качестве соединения 16 (34,5 мг, выход: 63,2%). ЖХМС: в.у.=1,297 мин, $[M+H]^+=667,4$, чистота: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,21 (с, 1H), 7,94 (дд, J=8,4, 1,1 Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,80 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,27 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,05 (дд, J=8,3, 6,0 Гц, 2H), 4,90 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=13,6, 7,0 Гц, 3H), 4,66-4,57 (м, 3H), 4,45 (дт,

$J=9,1, 5,9$ Гц, 1H), 4,31-4,20 (м, 1H), 3,96 (дд, $J=43,2, 13,7$ Гц, 2H), 3,00 (дд, $J=38,7, 11,4$ Гц, 2H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,69-2,59 (м, 1H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,37-2,23 (м, 2H), 1,88 (дт, $J=9,9, 6,8$ Гц, 4H).

Пример 17: 2-((2-((2-хлор-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)-5,7а,8,10,11,11а-гексагидроксиоксепино[4,3-*b*:6,5-*c'*]бипиридин-9(7H)-ил)метил)-1-(((S)-оксетан-2-ил)метил)-1H-бензо[*d*]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 17)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 17-1: К раствору 12-6 (120 мг, 0,375 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ (3 мл) добавляют NaH (22 мг, 0,56 ммоль, 1,5 экв) при 0°C. После реакции в течение 15 мин, реакционную систему добавляют по каплям к раствору 3-(4-(бромметил)-3-хлорфенил)оксетана (97,5 мг, 0,375 ммоль, 1,0 экв) в ДМФ. Ледяную баню затем удаляют. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Неочищенный продукт фракционируют колоночной хроматографией с получением продукта 17-1. ЖХМС: в.у.=2,34 мин, $[M+H]^+=501$, чистота: 86%.

Соединение 17-2: ТФК (1 мл) в этой системе добавляют к раствору 17-1 (380 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (20 мл). Реакцию проводят при комнатной температуре в

течение 30 мин. Реакцию обнаруживают ЖХМС с получением продукта 17-2. ЖХМС: в.у.=1,337 мин, $[M+H]^+=659$, чистота: 95%.

Соединение 17-3: К раствору 17-2 (304 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв) в CH_3CN (15 мл) добавляют ДИЭА (982,2 мг, 7,6 ммоль, 10 экв). Смесь подвергают реакции в течение 5 мин. Int-2 (202 мг, 0,68 ммоль, 0,9 экв) добавляют к раствору в системе. Смесь перемешивают при $600^\circ C$ в течение ночи. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Неочищенный продукт выделяют колоночной хроматографией с получением продукта 17-3. ЖХМС: в.у.=1,337 мин, $[M+H]^+=659$, чистота: 78%.

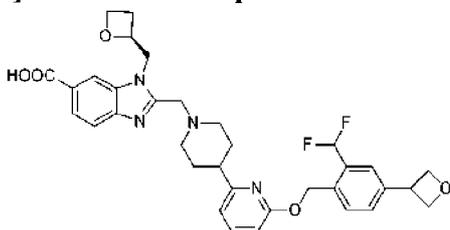
Соединение 17: К раствору 17-3 (680 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (20 мл) добавляют раствор $LiOH$ (247,2 мг, 5,2 ммоль, 10 экв) в воде (3 мл). Реакцию обнаруживают ЖХМС с получением продукта соединения 17. ЖХМС: в.у.=1,26 мин, $[M+H]^+=645$, чистота: 77%.

Соединения 17-А и 17-В: Образец соединения 17 (390 мг, 0,606 ммоль) дополнительно очищают "способом СЖХ" с получением соединения 17-А (65 мг, СЖХ в.у.=2,178 мин, выход: 56%) и соединения 17-В (57 мг, СЖХ в.у.=3,179 мин, выход: 44%).

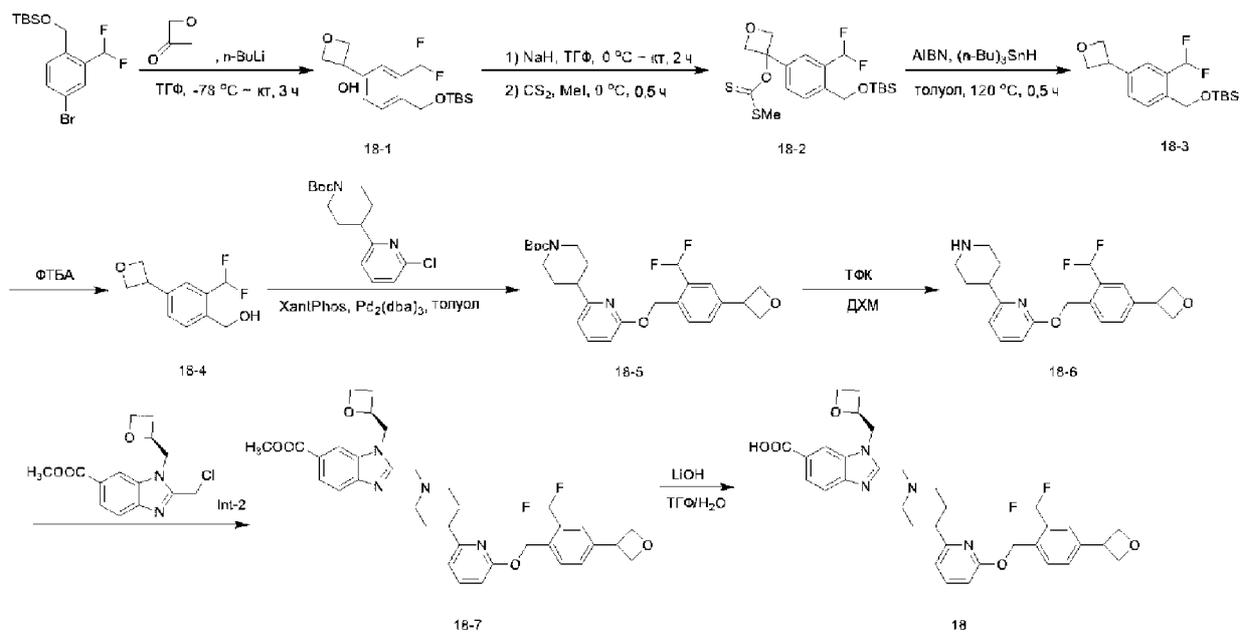
1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (с, 1H), 7,84 (дд, $J=8,4$, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,58 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,45-5,36 (м, 2H), 5,27 (квд, $J=7,1$, 3,0 Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=8,3$, 6,1 Гц, 2H), 4,77-4,59 (м, 8H), 4,44-4,22 (м, 3H), 3,99-3,82 (м, 3H), 3,25 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,67-2,29 (м, 6H).

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (с, 1H), 7,93 (дд, $J=8,4$, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,59 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,41 (кв, $J=12,6$ Гц, 2H), 5,25 (дт, $J=7,2$, 4,8 Гц, 1H), 5,06 (дд, $J=8,2$, 6,2 Гц, 2H), 4,73-4,62 (м, 9H), 4,49 (дт, $J=9,1$, 6,0 Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 1H), 4,10-3,90 (м, 2H), 3,76 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,94-2,77 (м, 2H), 2,70-2,27 (м, 6H).

Пример 18: (S)-2-((4-(6-((2-(дифторметил)-4-(оксетан-3-ил)бензил)окси)пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1-(оксетан-2-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота (соединение 18)



Путь синтеза



Способ получения

Соединение 18-1: К раствору ((4-бром-2-(дифторметил)бензил)окси)(трет-бутил)диметилсилан (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (5 мл) медленно добавляют $n\text{-BuLi}$ (1 мл, 1,6 ммоль, 1,3 экв) при температуре не выше чем -70°C под азотом при перемешивании в течение более 0,5 ч. Затем $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ медленно добавляют к реакционной смеси при перемешивании при температуре не выше чем -65°C в течение более 2 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Смесь медленно добавляют H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл) и очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ЭА/ПЭ=0-50%) с получением продукта 18-1 (130 мг, 80% выход). ЖХМС: в.у.=2,049 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=345,1$, чистота: 86%.

Соединение 18-2: К раствору 18-1 (260 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (5 мл) добавляют медленно NaN (60 мг, 1,5 ммоль, 2 экв) при температуре не выше чем 10°C под азотом при перемешивании в течение более 1 ч. Затем, CS_2 (0,05 мл, 0,76 ммоль, 1 экв) и CH_3I (0,05 мл, 0,76 ммоль, 1 экв) медленно добавляют в реакционную смесь при температуре не выше чем 0°C при перемешивании в течение более 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Смесь медленно добавляют к H_2O (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением продукта 18-2 (150 мг, 70% выход). ЖХМС: в.у.=1,572 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=435,0$, чистота: 90%.

Соединение 18-3: К раствору 18-2 (252 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв) в толуоле (7 мл) добавляют $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ (0,34 мл, 1,26 ммоль, 2 экв) и AIBN (10,3 мг, 0,063 ммоль, 0,1 экв) под азотом при перемешивании в течение более 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ЭА/ПЭ=0-50%) с получением 18-3 (136 мг, 90% выход). ЖХМС: в.у.=1,472 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=329,1$, чистота: 96%.

Соединение 18-4: К раствору 18-3 (700 мг, 2,13 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ (4 мл)

добавляют ФТБА (2,13 мл, 2,13 ммоль, 1,0 экв) и перемешивают в течение 0,5 ч. Реакцию обнаруживают ТСХ. Реакционную смесь сразу концентрируют с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ПЭ/ЭА=0-50%) с получением продукта 18-4 (500 мг, 90% выход). ЖХМС: в.у.=1,132 мин, $[M+H]^+=215,1$, чистота: 86,9%.

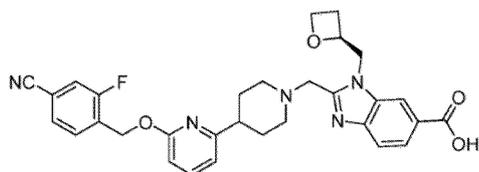
Соединение 18-5: 18-5 (509 мг, 1,72 ммоль, 1,0 экв), Cs_2CO_3 (1,12 г, 3,44 ммоль, 2,0 экв), хантрфос (199 мг, 0,344 ммоль, 0,2 экв) и $Pd(dba)_3$ (157 мг, 0,172 ммоль, 0,1 экв) перемешивают при 100°C в течение 4 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Толуол в смеси сушат. Полученную смесь растворяют в дихлорметане. Объединенные органические слои концентрируют с получением остатка который очищают колоночной хроматографией на силикагеле элюируя (ПЭ/ЭА=0-20%) с получением продукта 18-5 (650 мг, 80% выход). ЖХМС: в.у.=1,937 мин, $[M+H]^+=475,2$, чистота: 87,18%.

Соединение 18-6: К раствору 18-5 (300 мг, 0,63 ммоль) в 6 мл ДХМ добавляют ТФК (1 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта 18-6 (200 мг). Неочищенный продукт используют сразу на следующей стадии без очистки. ЖХМС: в.у.=1,371 мин, $[M+H]^+=375,1$, чистота: 93,8%.

Соединение 18-7: К раствору 18-6 (200 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв) в 15 мл MeCN (10 мл) добавляют ДИЭА (696,6 мг, 5,4 ммоль, 10 экв) и перемешивают при комнатной температуре под азотом в течение 10 мин. Затем, Int-2 (159 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв) добавляют в реакционную смесь при 60°C в течение более 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного продукта, который дополнительно очищают элюированием (ПЭ/EtOAc=0-5%) с получением продукта 18-7 (100 мг, выход: 50,3%). ЖХМС: в.у.=1,013 мин, $[M+H]^+=633,4$, чистота: 99,7%.

Соединение 18: К раствору 18-7 (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв) в ТГФ/ H_2O (5 мл) добавляют LiOH (38 мг, 1,6 ммоль, 10 экв) при перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию обнаруживают ЖХМС. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного продукта, который дополнительно очищают препаративной ВЭЖХ с получением соединения 18 (40,86 мг, выход: 63,2%). ЖХМС: в.у.=1,239 мин, $[M+H]^+=619,2$, чистота: 97,4%. 1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD_SPE) δ 8,14 (д, $J=139,3$ Гц, 2H), 7,69-7,50 (м, 5H), 7,13 (т, $J=55,2$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,63 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,27 (с, 1H), 5,06 (дд, $J=8,0, 6,3$ Гц, 2H), 4,85 (с, 1H), 4,71 (дд, $J=17,0, 10,8$ Гц, 3H), 4,60 (с, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,01 (д, $J=29,4$ Гц, 2H), 3,09 (с, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,52 (с, 1H), 2,36 (с, 2H), 1,85 (с, 4H).

Пример 20: 2-[(4-{6-[(4-циано-2-фторфенил)метокси]пиридин-2-ил}пиперидин-1-ил)метил]-1-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-1H-1, 3-бензодиазол-6-карбоновая кислота (соединение 20)



Соединение 20, т.е., PF06882961, получают согласно способу получения, описанному в WO2018109607A1.

Биологические анализы

Экспериментальный пример 1 - анализ агонистической активности GLP-1R

(1) Инструменты и реагенты для тестирования

Инструмента/реагенты	Поставщик	Модель
набор cAMP-GS DYNAMIC	CisBio	62AM4PEC
DMEM	CellMax	CGN101,5
FBS	Gemini	900-108
1% Pen-3trep	Sangom biotech	E607011-0100
IBMX	Meilunbio	MB5226
384-луночный планшет	Corning	3824
Инкубатор	Thermo	3111
Микроскоп	Jiangnan	XD-202
Цитометр	Counter Star	Star IC1000
Планшетный ридер	Tecan	Tecan Spark

(2) Набор GLP-1R

GLP-1R-опосредованную агонистическую активность определяют с помощью клеточных анализов с использованием набора для обнаружения цАМФ на основе гомогенной флуоресценции с временным разрешением (т.е. HTRF), который измеряет уровень цАМФ в клетках. Способ представляет собой конкурентный иммуноанализ. Это позволяет провести прямую фармакологическую характеристику соединений, действующих на Gs-сопряженные рецепторы в адгерентных или суспендирующих клетках.

Стандартная кривая нативного цАМФ или немеченого цАМФ, продуцируемого клетками, конкурирует с красными рецепторами цАМФ, мечеными d2, за связывание моноклональных доноров анти-цАМФ Eu³⁺ криптата, и специфический сигнал обратно пропорционален концентрации цАМФ в стандартных или тестируемых образцах.

Последовательность, кодирующую GLP-1R человека (эталонная последовательность NCBI NP_002053.3), субклонировать в pEGFP-N1 (tsingke) и выделяют клеточную линию, стабильно экспрессирующую рецептор. Плотность экспрессии GLP-1R подтверждают экспрессией GFP, наблюдаемой под флуоресцентным микроскопом.

(3) Культура клеток GLP-1R-GFP-293A

Клетки 293A GFP-GLP-1R инкубируют в питательной среде DMEM, 10%

термоинактивированной фетальной бычьей сыворотке (GEMINI кат. № 900-108), 1% Pen-3Треп (Sangom Biotech кат. № E607011-0100)] во влажном инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C.

(4) Способ тестирования уровня цАМФ

Тестируемые соединения (в ДМСО) в различных концентрациях разводят 1:5 в дистиллированной воде в стимулирующем буфере с последующим добавлением 500 мкМ 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX; Meilunbiocat # MB5226) для получения рабочего раствора 2X соединения, и затем 5 мкл соединения добавляют в белый 384-луночный аналитический планшет (Corning 3824) с использованием многоканальной пипетки. Конечная концентрация ДМСО в буферной смеси определена как 1%.

Клетки собирают из колбы для культуры ткани T25 и центрифугируют при комнатной температуре при 1000 об/мин в течение 5 минут. Затем клеточные осадки ресуспендируют в 1 мл стимулирующего буфера. 20 мкл образец клеточной суспензии подсчитывают на счетчике STAR IC 1000 для определения жизнеспособности клеток и количества клеток на мл. Оставшуюся клеточную суспензию затем регулируют с помощью стимулирующего буфера для доставки 2000 живых клеток на лунку с помощью многоканальной пипетки. 5 мкл клеточной суспензии добавляют в каждую лунку планшета, которая уже содержит соединение. Планшет герметично закрывают и инкубируют при 37°C с 5% CO₂ в течение 30 минут.

После 30 минут инкубации, в каждую лунку планшета добавляют 5 мкл d2-меченого цАМФ и 5 мкл анти-цАМФ криптата (оба 1:20 разведенные в буфере для лизиса клеток). Затем планшет инкубируют при комнатной температуре в течение 60 минут, и изменения сигнала HTRF считывают с помощью ридера Tecan Spark: значения поглощения при 340 нм (возбуждение)/при 615 нм и 665 нм (испускание). Необработанные данные конвертируют в нМ цАМФ путем интерполяции стандартной кривой цАМФ, и эффект в процентах определяют относительно насыщенной концентрации полного агониста GLP-17~37 (400 нМ), содержащегося в каждом планшете. Определение EC₅₀ осуществляют на основе кривой зависимости «доза-эффект» агониста, которую анализируют с использованием четырехпараметрического логического уравнения «доза-эффект» с программой аппроксимации кривой.

Этот тест доказывает, что соединение по настоящему изобретению активирует передачу сигналов GLP-1R через путь цАМФ, действуя таким образом как агонист GLP-1R. Данные испытаний представляют результаты в виде среднего геометрического (EC₅₀) на основе количества повторов.

Результаты эксперимента:

Соединение №	EC ₅₀ (нМ)
1	0,03
2	0,07
3	0,03
4	0,08

5	0,003
6	0,7
7	0,1
8	0,02
9	0,39
10	0,03
11	0,011
12-B	0,1
15	0,08
17-B	0,14
18	0,85

Экспериментальный пример 2 - Тест на ингибирование калиевых каналов hERG

1. Материалы для эксперимента: стабильная клеточная линия HEK-hERG, штамм: HEK 293, источник: Academy of Military Medical Sciences;

Инструмент	Модель	Поставщик
Ручная система пэтч-кламп	EPC 10 USB PatchMaster software	HEKA Elektronik
Система быстрой перфузии	ALA-VM8	ALA Scientific Ins.
Микроманипулятор	MPC200	Sutter Instrument Co.
Инвертированный микроскоп	TI-FL	Nikon
Микроэлектродный пуллер	PC-10	NARISHIGE
Виброизоляционный стол	637512M	TMC
Перистальтический насос	LEAD15-24	Longer pump

2. Электрофизиологический раствор

Внеклеточная жидкость (мМ): N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота (HEPES) 10, NaCl 145, KCl 4, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, глюкоза 10, pH доводят до 7,3-7,4 гидроксидом натрия; осмотическое давление доводят до 290-310 мОсм; хранят при температуре 4°C после фильтрации.

Раствор в пипетке (мМ): KCl 120, КОН 31,25, CaCl₂ 5,374, MgCl₂ 1,75, этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота (ЭГТК) 10, HEPES 10, Na₂-АТФ 4, pH доводят до 7,2-7,3 гидроксидом калия; осмотическое давление доводят до 290-310 мОсм; упаковывают после фильтрации и хранят при температуре - 20°C.

3. Соединение положительного контроля

Положительный контроль: гидрохлорид амитриптилина или Терфенадин

Источник: Sigma-Aldrich

4. Приготовление дозированных составов.

Приготовление контроля растворителем: во внеклеточную жидкость добавляют определенный объем ДМСО до того же содержания ДМСО, что и в конечном тестируемом растворе (если тестируемый раствор имеет другое содержание ДМСО, преобладать должно максимальное содержание ДМСО), чтобы исключить влияние ДМСО на собственный ток клеток.

Приготовление тестируемых образцов: вышеуказанный 10 мМ исходный раствор готовят в исходном растворе ДМСО с желаемой концентрацией (обычно в 1000/3 раза от фактической концентрации дозирования), который в конечном итоге разводят внеклеточной жидкостью до желаемой концентрации дозирования для эксперимента.

Приготовление раствора положительного контроля: необходимое количество соединения положительного контроля взвешивают и помещают в подходящий контейнер с последующим добавлением определенного объема ДМСО и интенсивным перемешиванием или встряхиванием для растворения всего соединения положительного контроля и приготовления 10 мМ исходного раствора, из которого затем пропорционально готовят исходный раствор с желаемой концентрацией. Полученный раствор окончательно разводят внеклеточной жидкостью до желаемой концентрации дозирования для эксперимента.

Перед использованием раствора с рабочей концентрацией, проверяют выпадение осадка. Если происходит выпадение осадка, исходный раствор разводят для повышения конечной концентрации ДМСО во внеклеточной жидкости, но конечная концентрация ДМСО во внеклеточной жидкости не должна превышать 0,5%. В эксперименте применяют непрерывную перфузию от низкой концентрации до высокой концентрации. После завершения эксперимента, оставшиеся дозировочные растворы тестируемого образца и положительный контроль рассматривают как отработанные жидкости.

5. Протокол эксперимента

Получение клеток

После пассажа и культивирования клеток HEK-293-hERG до надлежащего состояния, клетки промывают PBS (или DPBS), переваривают и разделяют раствором Tryple, и затем ресуспендируют в среде и хранят в центрифужной пробирке. После центрифугирования, супернатант отбрасывают, и клетки ресуспендируют во внеклеточной жидкости для дальнейшего использования и хранят при 2-8°C. Перед записью в пЭтч-клампе, клетки капают в культуральную чашку, чтобы гарантировать, что клетки имеют определенную плотность и изолированы друг от друга.

Настройки концентрации:

Тестируемый образец/положительный контрольный образец	Концентрация (мкМ)
Соединения настоящего описания	1-10

Гидрохлорид amitриптилина или Терфенадин	1
--	---

Электрофизиологический тест

Для записи тока hERG используют методику цельноклеточного пэтч-клампа. Клеточную суспензию добавляют в небольшую чашку Петри и помещают на предметный столик инвертированного микроскопа. После адгерентности, клетки перфузируют с внеклеточной жидкостью при рекомендуемой скорости потока 1-2 мл/мин. Стекланный микроэлектрод изготавливают путем двухстадийного пуллинга с использованием микроэлектродного пуллера, и он имеет сопротивление от 2 до 5 МОм в воде после заполнения внутренней жидкостью электрода.

После настройки режима цельноклеточной записи, потенциал фиксации поддерживают на уровне -80 мВ. Напряжение деполяризации применяют до +60 мВ в течение 850 мс, и затем реполяризуют до -50 мВ в течение 1275 мс, чтобы индуцировать хвостовой ток hERG. Такой набор импульсных программ повторяют каждые 15 секунд на протяжении всего эксперимента.

После стабилизации тока, применяют режим дозирования с использованием внеклеточной непрерывной перфузии от низких до высоких концентраций. Начиная с низкой концентрации, перфузию продолжают до тех пор, пока эффективность не стабилизируется, затем осуществляют перфузию при следующей концентрации. В этом эксперименте проверяют блокирующее действие тестируемого образца и положительного контроля на хвостовой ток hERG ($N \geq 2$); и фактическая концентрация может быть скорректирована в соответствии с фактической растворимостью и эффектом, что не рассматривается как отклонение от протокола.

Стабильную эффективность определяют следующим образом: изменение значения тока за последние пять стимуляций в процессе дозирования при каждой концентрации менее 10% от среднего значения (при токе больше или равном 200 пА) или менее 30% среднего значения (при токе менее 200 пА) считают стабильным; в случае нестабильности данные о концентрации не принимают.

6. Анализ данных

При обработке данных, при определении блокирующего эффекта на hERG, калибруют пиковое значение и базовый уровень хвостового тока. Скорость ингибирования (IR) хвостового тока используют для представления действия соединений в различных концентрациях. $CO \leq 15$ для %IR для всех клеток при различных концентрациях считается приемлемым стандартом (за исключением аномальных данных).

$IR = 100\% \times (\text{пиковое значение хвостового тока до дозирования} - \text{пиковое значение хвостового тока после дозирования}) / \text{пиковое значение хвостового тока до дозирования}$.

7. Результаты эксперимента:

Соединение №	hERG (IR)	hERG IC50 (мкМ)
1	3,75%(1 мкМ) 40,7 (10 мкМ)	15,9

20	/	5,8
----	---	-----

8. Заключение по эксперименту: Соединение 1 не демонстрирует ингибирующую активности в отношении hERG и имеет превосходную безопасность.

Экспериментальный пример 3 - Метаболическая стабильность в микросомах печени (человека)

1. Дизайн эксперимента: тестируемая концентрация: 1 мкМ; контрольное соединение: тестостерон; условия культивирования: культивирование при 37°C в течение 0, 5, 15, 30, 45 минут; способ определения: ЖХ-МС/МС; способ расчета: $T_{1/2}=0,693/K$ (K представляет собой константу скорости зависимости профиля \ln [концентрации] от времени инкубации), $Cl_{int}=(0,693/T_{1/2}) \times (1/(\text{концентрация микросомального белка (0,5 мг/мл)})) \times \text{коэффициент масштабирования}$.

Коэффициенты масштабирования для прогнозирования внутреннего клиренса микросом человека представлены в следующей таблице:

Виды	Микросомальный белок	Масса печени/кг массы тела	Коэффициент масштабирования	Печеночный кровоток (мл/мин/кг)
	/г печени			
Мышь	45	87,5	3937,5	90
Крыса	44,8	40	1792	55,2
Обезьяна	45	32,5	1462,5	44
Человек	48,8	25,7	1254,2	20,7
Коэффициент масштабирования=(микросомальный белок/г печени) × (массу печени/кг массы тела)				

2. Способ эксперимента: 1. предварительное нагревание 0,1 М К-буфера, 5 нМ $MgCl_2$, pH=7,4; 2. Тестируемые растворы тестируемого соединения и эталонного соединения, 500 мкМ добавочный раствор: 5 мкл 10 мМ исходного раствора добавляют в 95 мкл банку; 1,5 мкМ добавочный раствор микросомы (0,75 мкг/мл): 1,5 мкл 500 мкМ добавочного раствора и 18,75 мкл 20 мкг/мл микросомы печени добавляют к 479,75 мкл К/Мg буфера; 3. 3 x исходный раствор NADPH (6 мМ, 5 мг/мл) готовят растворением NADPH в буферном растворе; 4. 30 мкл 1,5 мкМ добавочного раствора, содержащего 0,75 мг/мл микросомального раствора распределяют по планшетам, предназначенным для разных моментов времени (0, 5, 15, 30, 45 минут); 5. на 0 минуте в лунки планшета добавляют 150 мкл АЦН, содержащего IS, с последующим добавлением 15 мкл исходного раствора NADPH (6 мМ, стадия 3); 6. все остальные планшеты предварительно инкубируют при 37°C в течение 5 минут; 7. добавляют в планшет 15 мкл исходного раствора NADPH для начала реакции и определения времени; 8. в лунки соответствующих планшетов добавляют по 150 мкл АЦН, содержащего IS, для остановки реакции на 5, 15, 30 и 45 минутах, соответственно; 9. после гашения, планшеты встряхивают на шейкере в течение 10 минут (600 об/мин), и затем центрифугируют при 6000 об/мин в течение 15

минут; 10. 80 мкл супернатанта переносят из каждой лунки в 96-луночный планшет для образцов, содержащий 140 мкл воды для анализа ЖХ/МС.

3. Способ анализа

Способ обнаружения: ЖХ-МС/МС-11 (8050), внутренний стандарт: толбутамид; условия МС: ИЭР с положительными ионами для тестостерона и тестируемого соединения и ИЭР с отрицательными ионами для толбутамида; подвижные фазы: подвижная фаза А содержит 0,1% МК в воде, и подвижная фаза В содержит 0,1% МК в АЦН; колонка и спецификация: ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 мкм 2,1*50 мм.

Условия ЖХ:

Тестостерон		Тестируемое соединение	
0,60 мл/мин		0,60 мл/мин	
Время	Насос В	Время	Насос В
0,01	10	0,01	10
0,5	90	0,3	95
1,5	90	1	95
1,51	10	1,01	10
1,8	Stop	1,5	Stop

4. Результаты эксперимента (микросомы человека):

Соединение №	LMS (t _{1/2} мин)
1	130,39
2	123,34
3	153,67
6	43,0
7	104,37
11	63,21
12-В	71,90
20	112,0

5. Заключение для эксперимента: Соединения 1-3, 7, 11 и 12-В демонстрируют хорошую стабильность в микросомах печени.

Экспериментальный пример 4 - Эксперимент по транспорту клеток Сасо-2

1. Материалы эксперимента

Клетки Сасо-2, 77-1 пассаж; HBSS, партия: G210713; АЦН+IS (толбутамид 200 нг/мл);

2. Культура клеток:

Сасо-2 инокулируют на полиэтилен (ПЭТ) в 96-луночный планшет Falcon при плотности 2×10^5 клеток/см² до тех пор, пока на 21-28 день не образуется монослой конфлюэнтных клеток. Культуральную среду меняют каждые 3-4 дня.

3. Протокол эксперимента:

Тестируемое соединение разводят до концентрации 10 мкМ транспортным буфером из 10 мМ исходного раствора (HBSS без BSA) и наносят на апикальную или базолатеральную сторону клеточного монослоя. Инкубацию проводят при 37°C, 5% CO₂ и относительной влажности 95% в течение 120 минут, и проницаемость тестируемого соединения от направления А к В или от направления В к А определяют дважды. Определяют коэффициент выхода каждого соединения. Тестируемые и эталонные соединения количественно оценивают с помощью анализа ЖХ-МС/МС на основании соотношения площадей пиков анализируемого вещества/IS.

4. Определения эксперимента:

Коэффициент кажущейся проницаемости P_{app} (см/с) рассчитывают по следующему уравнению:

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0),$$

где dC_r/dt представляет собой суммарную концентрацию соединения в реципиентной камере, которая является функцией времени (S); V_r представляет собой объем раствора в реципиентной камере (апикальная сторона: 0,1 мл, базальная сторона: 0,25 мл), A представляет собой площадь поверхности транспорта, т. е. 0,0804 см², что представляет собой площадь монослоя, и C_0 представляет собой начальную концентрацию в донорной камере;

Коэффициент эффлюкса рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app} (BA) / P_{app} (AB);$$

% восстановления рассчитывают по следующему уравнению:

$$\% \text{ восстановления} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0)$$

$$\% \text{ общего восстановления} = 100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d) + (V_c \times C_c)] / (V_d \times C_0),$$

где V_d представляет собой объем в донорной камере (апикальная сторона: 0,1 мл, базальная сторона: 0,25 мл), C_d и C_r представляют собой конечные концентрации транспортируемого соединения в донорной и реципиентной камерах, соответственно, C_c представляет собой концентрацию соединения в растворе клеточного лизата, и V_c представляет собой объем вставленной лунки (0,1 мл в данном эксперименте).

5. Условия ЖХ/МС:

Способ обнаружения: ЖХ-МС/МС-20(TQ-6500+) и ЖХ-МС/МС-11(8050); внутренний стандарт: толбутамид; условия МС: ИЭР с положительными ионами для атенолола, пропранолола и тестируемого соединения, ИЭР с отрицательными ионами для дигоксина; подвижная фаза: подвижная фаза А содержит 0,1% МК в воде, подвижная фаза В содержит 0,1% МК в АЦН; колонка и спецификация: ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 мкм 2,1*50 мм.

Условия ЖХ:

Атенолол	Пропранолол	Дигоксин	Тестируемое соединение
0,60 мл/мин	0,50 мл/мин	0,60 мл/мин	0,60 мл/мин

Время	Насос В						
0,01	0	0,01	15	0,01	10	0,01	10
0,4	0	0,5	90	0,3	95	0,3	95
0,6	95	1,1	90	1	95	1	95
1,5	95	1,11	15	1,01	10	1,01	10
1,51	0	1,5	Стоп	1,2	Стоп	1,5	Стоп
1,8	Стоп						

6. Результаты эксперимента:

Соединение №	А-В/В-А/коэффициент эффлюкса
1	3,14/16,51/5,26

7. Заключение для эксперимента:

Соединения по изобретению хорошо адсорбируются в кишечном тракте.

Экспериментальный пример 5: Токсикологический эксперимент на мышах

Цель эксперимента: оценить токсичность и токсикокинетику соединения 1 и соединения 20 (контрольное соединение) у мышей ICR после повторяющегося перорального кормления в течение 14 дней.

Способ эксперимента: 212 мышей ICR (класс SPF), половина самцов и половина самок. Для изучения токсичности используют животных в группах 1-5, по 10 самцов и 10 самок в каждой группе; Для токсикокинетического исследования используют животных 6-9 групп, по 14 самцов и 14 самок в каждой группе (2 из них являются запасными животными). Группы 1-5 представляют контрольный носитель (0 мг/кг), соединение 1 в дозах 50, 100 и 200 мг/кг и контрольное соединение в дозе 200 мг/кг, соответственно; группы 6-9 имеют тот же дизайн дозы, что и группы 2-5. Животным в группах 1-9 вводят перорально один раз в день в течение 14 дней подряд.

Экспериментальное наблюдение: В исследовании токсичности, 2 (2/10) самцов животных в группе соединения 20 в дозе 200 мг/кг обнаружены мертвыми на 5 и 12 день, соответственно. В токсикокинетическом исследовании, одна (1/14) самка в группе соединения 1 в дозе 200 мг/кг обнаружена мертвой на 3 день, и четыре (4/14) самца в группе соединения 20 в дозе 200 мг/кг обнаружены мертвыми на 11, 3, 3 и 4 день, соответственно. Остальные животные дожили до конца эксперимента. В исследовании токсичности у животных в группе соединения 1 в дозе 100 мг/кг иногда наблюдаются нарушения походки, снижение активности, пилоэрекция и травматические нарушения, которые предположительно являются механическими повреждениями и не связаны с тестируемым соединением 1; другие отклонения не связаны с тестируемым изделием, поскольку они не имеют зависимости «доза-эффект» и симптомы можно восстановить. В исследованиях токсичности и токсикокинетики, у животных в группе соединения 20 в дозе 200 мг/кг часто наблюдается снижение активности, пилоэрекция, холодная кожа при прикосновении, выгнутая спина и положение лежа на животе. Биохимический анализ

сыворотки не выявил существенных токсикологических изменений, связанных с соединением 1, по сравнению с контролем носителем. Считается, что увеличение ТВИЛ в группе соединения 20 в дозе 200 мг/кг связано с соединением 20.

Результаты эксперимента: $AUC_{(0-t)}$, системное воздействие соединения 1 в дозе 200 мг/кг в плазме самцов животных на 14 день, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} составляют 218148,74 ч*нг/мл, 199768,76 ч*нг/мл и 81039,97 нг/мл, соответственно; и $AUC_{(0-t)}$, системное воздействие соединения 1 в дозе 200 мг/кг в плазме самок животных на 14 день, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} составляют 291010,82 ч*нг/мл, 270696,18 ч*нг/мл и 117480,84 нг/мл, соответственно. В то же время $AUC_{(0-t)}$, системное воздействие соединения 20 в дозе 200 мг/кг в плазме самцов животных на 14 день, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} составляют 387293,58 ч*нг/мл, 253720,92 ч*нг/мл и 91002,30 нг/мл, соответственно; и $AUC_{(0-t)}$, системное воздействие соединения 20 в дозе 200 мг/кг в плазме самок животных на 14 день, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} составляли $AUC_{(0-t)}$, системное воздействие соединения 20 в дозе 200 мг/кг в плазме самцов животных на 14 день, $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} составляют 338426,01 ч*нг/мл, 331124,48 ч*нг/мл и 104210,33 нг/мл.

Заключение для эксперимента: Соединение 1 и соединение 20 вводят мышам ICR через зонд один раз в день в течение 14 дней подряд, и результаты показывают, что уровень дозы нетоксического ответа соединения 1 составляет 200 мг/кг, и уровень дозы соединения 20 составляет менее 200 мг/кг. То есть соединение 1 не оказывает значимого токсикологического действия на экспериментальных животных в данной изученной дозе и имеет более высокий уровень безопасной дозы (более высокую максимально переносимую дозу). Соединение 1 безопаснее, чем соединение 20.

Эксперимент 6: Фармакокинетический эксперимент на яванских макаках

Цель эксперимента: оценить фармакокинетический профиль соединения 1 и сравнить его с соединением 20 (контрольным соединением).

Способ эксперимента: 6 самцов немолодых яванских макаков массой 4-5 кг приобретают в Huazheng Experimental Animal Center. Группе В/В вводят внутривенно в дозе 2 мг/кг (5 мл/кг) (n=3), и группе П/О вводят перорально в дозе 20 мг/кг (10 мл/кг) (n=3). Приблизительно 500 мкл крови собирают из головной и подкожной вены в каждый момент времени эксперимента и центрифугируют при 2000 g в течение 5 минут (4°C) в течение 15 минут после отбора проб для последующего анализа.

Результаты эксперимента:

Индивидуальные и средние данные концентрации в плазме ко времени после внутривенной инъекции соединения 1 (2 мг/кг) у самцов яванского макака							
Индикаторы ФК	Единица	#1	#2	#3	Среднее	СО	КВ(%)
CL	л/ч/кг	0,131	0,229	0,262	0,207	0,0681	32,8
V_{ss}	л/кг	0,0508	0,0564	0,0635	0,0569	0,00637	11,2
* $T_{1/2}$	ч	1,23	1,46	1,50	1,39	0,145	10,4
AUC_{last}	ч*нг/мл	15215	8739	7607	10520	4105	39,0

AUC _{INF}	ч*нг/мл	15231	8749	7622	10534	4106	39,0
MRT _{INF}	ч	0,387	0,247	0,242	0,292	0,0822	28,2
Rsq_ достигнуто	НИ	0,929	0,972	0,787	НИ	НИ	НИ
Точки регрессии	ч	2~8	2~8	1~8	НИ	НИ	НИ
AUC _{last}	ч*мкМ	26,0	14,9	13,0	17,9	7,00	39,0
AUC _{INF}	ч*мкМ	26,0	14,9	13,0	18,0	7,00	39,0
CL	мл/мин/кг	2,19	3,81	4,37	3,46	1,13	32,8

Примечание: НИ означает не исследовано

Индивидуальные и средние данные концентрации в плазме ко времени после внутривенной инъекции соединения 20 (20 мг/кг) у самцов яванского макака							
Индикаторы ФК	Единица	#1	#2	#3	Среднее	СО	КВ(%)
CL	л/ч/кг	0,871	0,382	0,758	0,670	0,256	38,2
V _{ss}	л/кг	0,148	0,126	0,235	0,170	0,0577	34,0
*T _{1/2}	ч	0,524	1,22	1,88	1,21	0,680	56,3
AUC _{last}	ч*нг/мл	2294	5226	2631	3383	1604	47,4
AUC _{INF}	ч*нг/мл	2296	5231	2639	3389	1604	47,3
MRT _{INF}	ч	0,170	0,330	0,311	0,270	0,0869	32,2
Rsq_ достигнуто	НИ	0,854	0,935	0,934	НИ	НИ	НИ
Точки регрессии	ч	0,5~4	2~8	2~8	НИ	НИ	НИ
AUC _{last}	ч*мкМ	4,13	9,41	4,73	6,09	2,89	47,4
AUC _{INF}	ч*мкМ	4,13	9,41	4,75	6,10	2,89	47,3
CL	мл/мин/кг	14,5	6,37	12,6	11,2	4,26	38,2

Примечание: НИ означает не исследовано

Индивидуальные и средние данные концентрации в плазме ко времени после перорального введения соединения 1 (20 мг/кг) у самцов яванского макака							
Индикаторы ФК	Единица	#1	#2	#3	Среднее	СО	КВ(%)
T _{max}	ч	2,00	2,00	1,00	1,67	0,577	34,6
C _{max}	нг/мл	12500	2270	23200	12657	10466	82,7
*T _{1/2}	ч	3,03	10,4	2,52	5,32	4,42	83,0
AUC _{last}	ч*нг/мл	42563	17014	44038	34538	15194	44,0
AUC _{INF}	ч*нг/мл	42676	21853	44083	36204	12448	34,4
MRT _{INF}	ч	3,15	14,5	2,47	6,71	6,77	101
Rsq_ достигнуто	НИ	0,563	0,315	0,690	НИ	НИ	НИ

Точки регрессии	ч	4~24	4~24	2~24	НИ	НИ	НИ
F	%	40,5	16,2	41,8	32,8	14,5	44,0
AUC _{last}	ч*мкМ	72,6	29,0	75,1	58,9	25,9	44,0
AUC _{INF}	ч*мкМ	72,8	37,3	75,2	61,8	21,2	34,4
C _{max}	мкМ	21,3	3,87	39,6	21,6	17,9	82,7

Примечание: НИ означает не исследовано

Индивидуальные и средние данные концентрации в плазме ко времени после перорального введения соединения 20 (20 мг/кг) у самцов яванского макака							
Индикаторы ФК	Единица	#1	#2	#3	Среднее	СО	КВ(%)
T _{max}	ч	4,00	4,00	2,00	3,33	1,15	34,6
C _{max}	нг/мл	151	140	199	163	31,4	19,2
*T _{1/2}	ч	6,31	5,15	9,57	7,01	2,29	32,7
AUC _{last}	ч*нг/мл	950	1071	1279	1100	166	15,1
AUC _{INF}	ч*нг/мл	1056	1127	1769	1317	393	29,8
MRT _{INF}	ч	9,70	7,46	16,9	11,3	4,91	43,3
Rs _q _ достигнуто	НИ	0,616	0,881	0,942	НИ	НИ	НИ
Точки регрессии	ч	4~24	4~24	2~24	НИ	НИ	НИ
F	%	3,11	3,33	3,78	3,41	0,340	10,0
AUC _{last}	ч*мкМ	1,71	1,93	2,30	1,98	0,299	15,1
AUC _{INF}	ч*мкМ	1,90	2,03	3,18	2,37	0,707	29,8
C _{max}	мкМ	0,272	0,252	0,358	0,294	0,0565	19,2

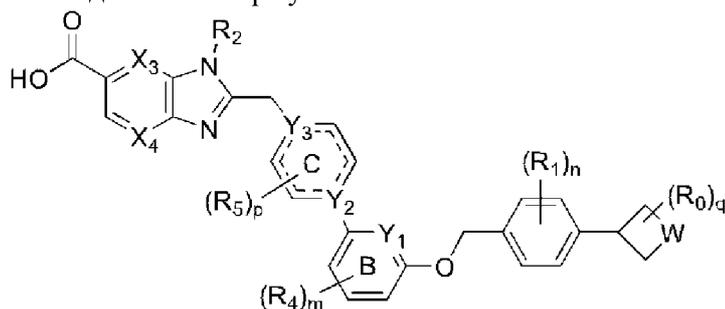
Примечание: НИ означает не исследовано

Выводы для эксперимента: Соединение 1 имеет хорошую скорость связывания с плазмой и высокую биодоступность при пероральном приеме со средней пероральной C_{max}=12,657 нг/мл, средняя AUC_{last}=34,538 и средняя F=32,8%. Фармакокинетический профиль соединения 1, принимаемого перорально, значительно лучше, чем у контрольного соединения 20.

Различные модификации изобретения в дополнение к описанным в настоящем документе в свете вышеизложенного описания также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, цитируемая в этой заявке, включая все патенты, патентные заявки, журнальные статьи, книги и любые другие публикации, полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы II:



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер,

где:

— представляет одинарную или двойную связь;

W выбран из O, N и NH;

X₃ и X₄ независимо выбраны из CH, N и C;

Y₁ выбран из CH и N;

Y₂ выбран из CH, N и C;

Y₃ выбран из CH, N и C;

R₁ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси;

R₂ представляет собой R_Z-C₁₋₃ алкилен-;

R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксид, амино, амидо, сульфонила и сульфонамидо, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, циано, гидроксид и амино, и более предпочтительно, водорода;

R₅ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и C₃₋₆ циклоалкила; предпочтительно, R₅ независимо выбран из водорода и галогена;

R₀ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и галогена, предпочтительно, выбран из водорода и галогена;

n равен 0, 1, 2, 3, или 4;

m равен 0, 1, или 2;

p равен 0, 1, 2, или 3;

q равен 0, 1, 2, 3, или 4;

если m не равен 0 и p не равен 0, любой R₄ и любой R₅ могут, вместе с атомами кольца B и кольца C между ними, образовывать 5-8-членное кольцо, где 5-8-членное кольцо необязательно может быть замещено 1-3 раза C₁₋₃ алкилом, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, или C₁₋₃ алкокси, если позволяет валентность;

R_z выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла, предпочтительно, выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где R_z может быть необязательно замещен 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси или 3-6-членным гетероциклом.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

X_3 представляет собой CH и X_4 представляет собой N; или

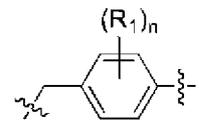
X_3 представляет собой N и X_4 представляет собой CH; или

X_3 и X_4 каждый представляет собой N; или

предпочтительно, X_3 и X_4 каждый представляет собой CH.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что n равен 1.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что



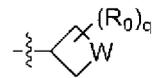
представляет собой .

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R_2 выбран из $-CH_2-R_z$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что W представляет собой O.

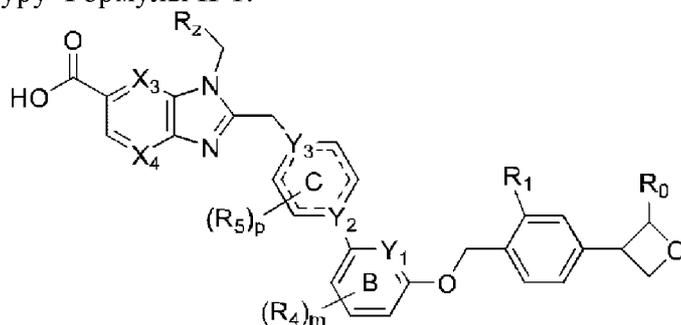
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что q равен 1.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что



представляет собой .

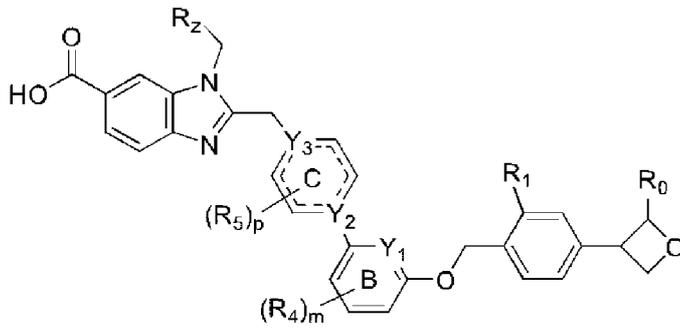
9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы II-1:



(II-1)

где X_3 , X_4 , Y_1 , Y_2 , Y_3 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , m и p такие, как определены в любом из пп. 1-8;

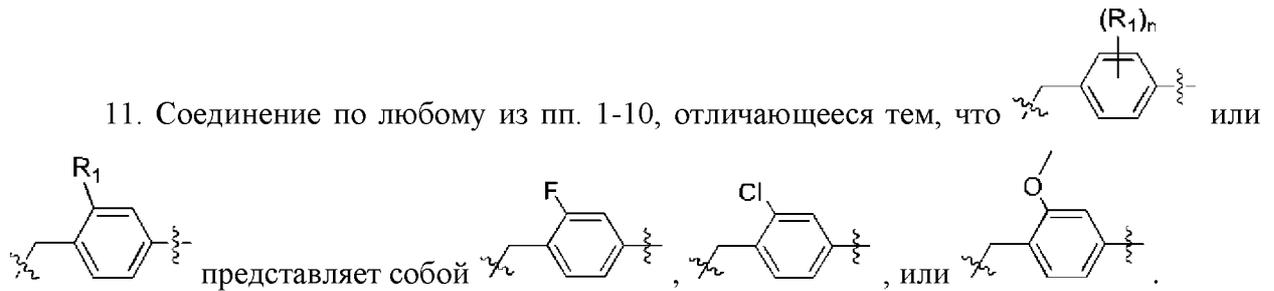
предпочтительно, имеет структуру Формулы II-2:



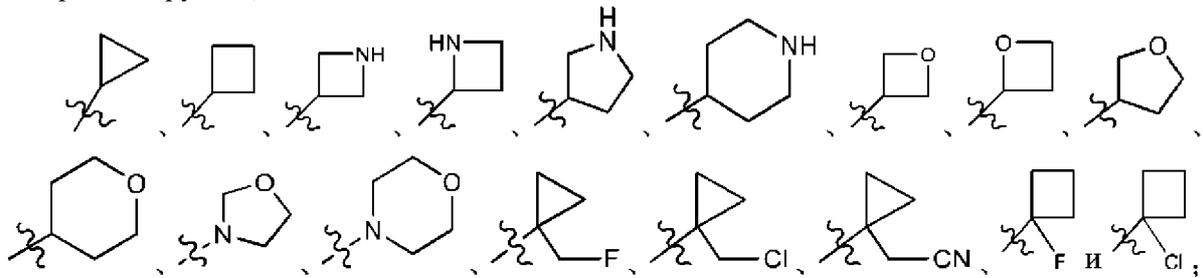
(II-2)

отличающееся тем, что Y_1 , Y_2 , Y_3 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 , m и p такие, как определены в любом из пп. 1-8.

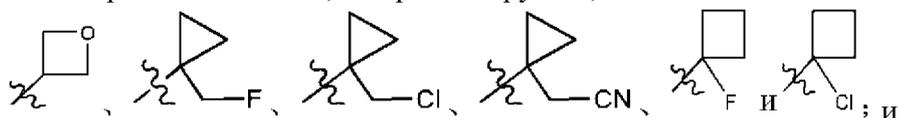
10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R_1 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, предпочтительно, независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3} алкокси, предпочтительно, выбран из группы, состоящей из F, Cl, CH_3O- , CH_3CH_2-O- , $CH_3CH_2CH_2-O-$, или $(CH_3)_2CH-O-$, и более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из F, Cl и CH_3O- .



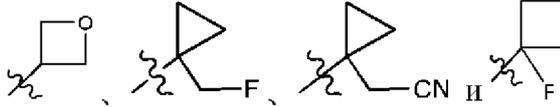
12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что R_z выбран из C_{3-6} циклоалкила и 3-6-членного гетероциклоалкила, имеющего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, отличающееся тем, что R_z необязательно может быть замещен один раз C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом, циано- C_{1-3} алкилом, галогеном или циано, предпочтительно, C_{1-3} галогеналкилом (предпочтительно, галогенметилом), циано- C_{1-3} алкилом (предпочтительно, цианометилом) или галогеном, отличающееся тем, что гало или галоген представляет собой, предпочтительно, F или Cl; R_z предпочтительно выбран из группы, состоящей из



более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из



даже более предпочтительно, выбран из группы, состоящей из

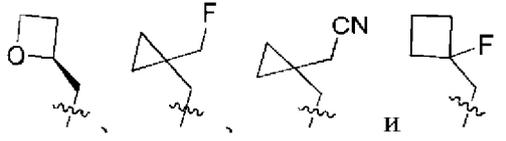


13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 или



выбран

из группы, состоящей из



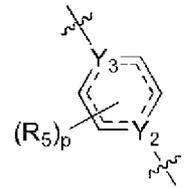
14. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что:

Y_2 представляет собой С или СН; и/или

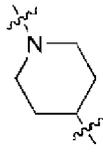
Y_3 представляет собой С или N.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что:

Y_2 представляет собой СН, Y_3 представляет собой N, p равен 0 и



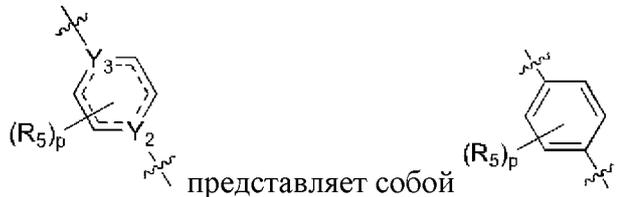
представляет собой



; или

Y_2 представляет собой С, Y_3 представляет собой С, p представляет собой целое

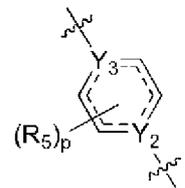
число 1, 2 или 3 и



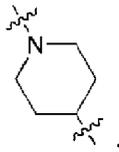
представляет собой

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что:

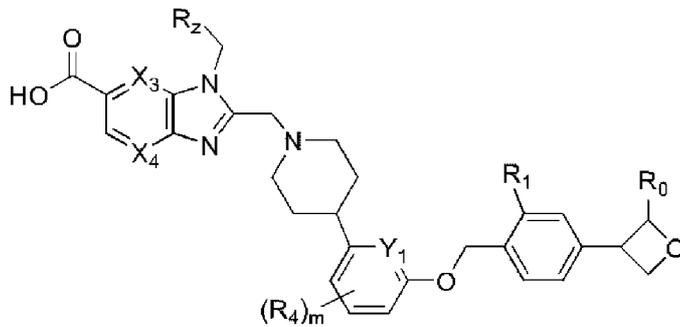
Y_2 представляет собой СН, Y_3 представляет собой N, p равен 0 и



представляет собой



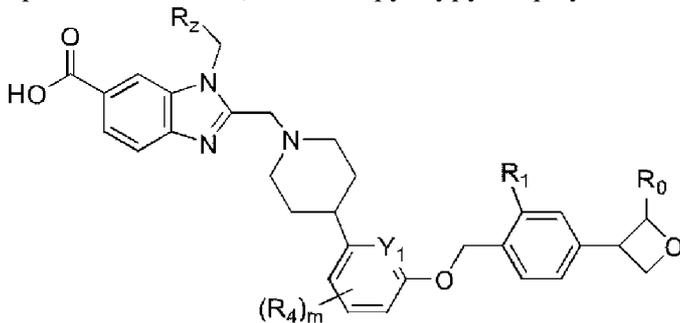
17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы II-3:



(II-3)

отличающееся тем, что X_3 , X_4 , Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 и m такие, как определены в любом из пп. 1-14;

предпочтительно, имеет структуру Формулы II-4:

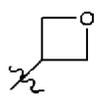


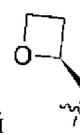
(II-4)

отличающееся тем, что Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 и m такие, как определены в любом из пп. 1-14.

18. соединение по п. 16 или 17, отличающееся тем, что:

R_z выбран из незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила (предпочтительно, 3-

4-членного гетероциклоалкил), имеющего один гетероатом O, предпочтительно,  ;

более предпочтительно,  представляет собой  ;

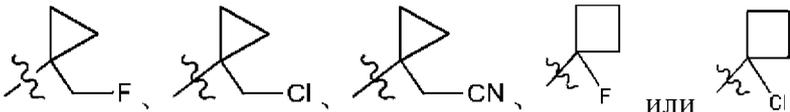
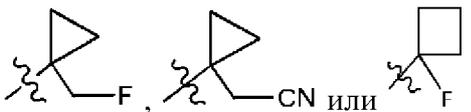
m равен 0;

R_1 представляет собой F, Cl, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, или $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-$, предпочтительно, F, Cl, или $\text{CH}_3\text{O}-$; и

R_0 представляет собой водород, F, или Cl, предпочтительно, водород или F.

19. Соединение по п. 16 или 17, отличающееся тем, что:

R_z представляет собой C_{3-6} циклоалкил (предпочтительно, C_{3-4} циклоалкил) необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-3} галогеналкила (предпочтительно, галогенметила, более предпочтительно, $-\text{CFH}_2$ или $-\text{CClH}_2$), циано- C_{1-3} алкила (предпочтительно, цианометила) и галогена (предпочтительно,

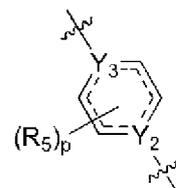
F или Cl), предпочтительно, ,
 более предпочтительно, ;

m равен 0;

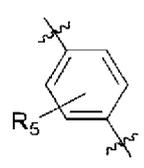
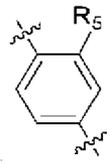
R₁ представляет собой F, Cl, CH₃O-, CH₃CH₂O-, CH₃CH₂CH₂O- или (CH₃)₂CH-O-,
 предпочтительно, F или Cl; и

R₀ представляет собой водород, F, или Cl, предпочтительно, водород.

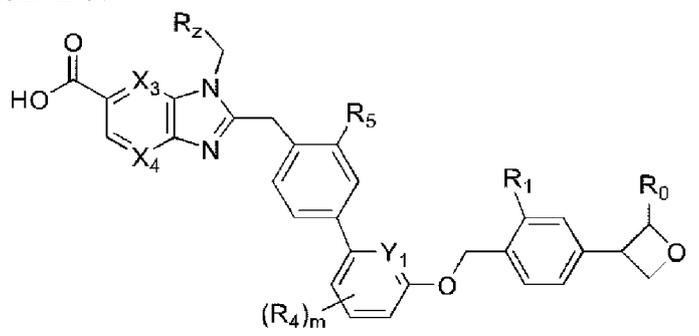
20. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что:



Y₂ представляет собой C, Y₃ представляет собой C, p равен 1 и

представляет собой , предпочтительно, , где R₅ находится в орто
 положении Y₃.

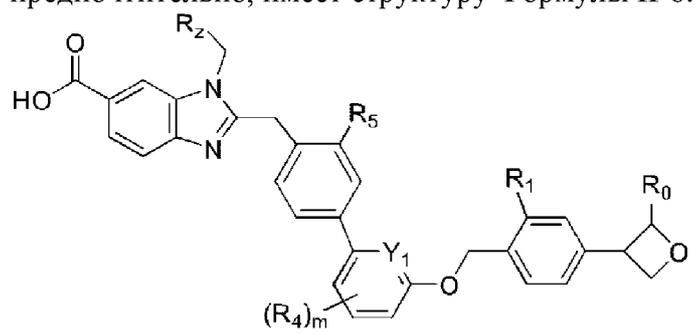
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что соединение имеет структуру
 Формулы II-5:



(II-5)

отличающееся тем, что X₃, X₄, Y₁, R₂, R₀, R₁, R₄, R₅ и m такие, как определены в
 любом из пп. 1-14;

предпочтительно, имеет структуру Формулы II-6:



(II-6)

отличающееся тем, что Y_1 , R_z , R_0 , R_1 , R_4 , R_5 и m такие, как определены в любом из пп. 1-14.

22. Соединение по п. 20 или 21, отличающееся тем, что R_5 представляет собой водород или галоген, предпочтительно, F или Cl, и более предпочтительно, F.

23. Соединение по любому из пп. 20-22, отличающееся тем, что:

R_0 представляет собой водород, F, или Cl, предпочтительно, водород; и/или

Y_1 представляет собой N; и/или

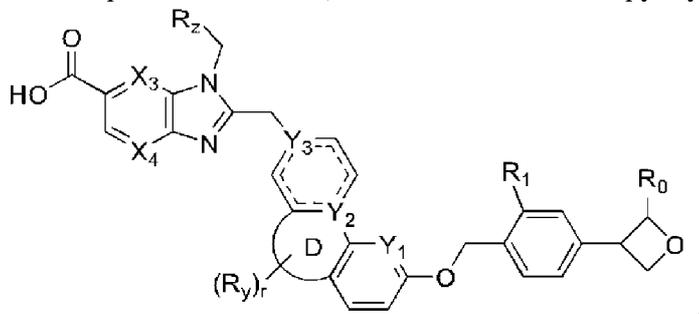
R_4 представляет собой водород.

24. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что:

m не равен 0 и p не равен 0, любой R_4 и любой R_5 , вместе с атомами кольца В и кольца С между ними, образует 5-8-членное кольцо, где 5-8-членное кольцо имеет 0, 1, или 2 гетероатомов кольца, независимо выбранных из N, O и S, и гетероатомы кольца не являются атомами кольца В и кольца С, и где 5-8-членное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность;

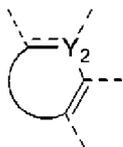
предпочтительно, m равен 1 и p равен 1, R_4 и R_5 , вместе с атомами кольца В и кольца С между ними, образуют 5-8-членное кольцо, где 5-8-членное кольцо имеет 0, 1, или 2 гетероатомов кольца, независимо выбранных из N, O и S, и гетероатомы кольца не являются атомами кольца В и кольца С, и где 5-8-членное кольцо может быть необязательно замещено 1-3 раза C_{1-3} алкилом, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкилом, галогеном, циано, оксо, C_{1-3} алкокси, если позволяет валентность;

более предпочтительно, соединение имеет структуру Формулы II-7:



(II-7)

где:



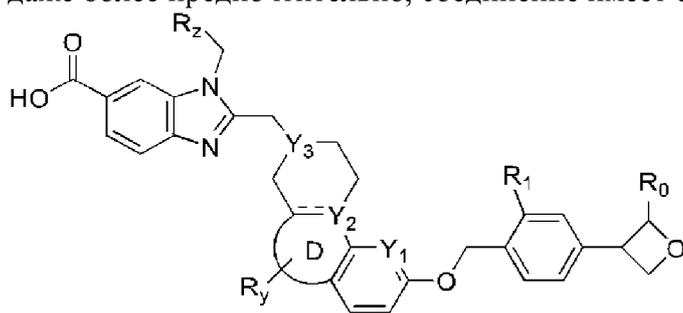
кольцо D представляет собой 5-8-членное кольцо;

----- представляет одинарную или двойную связь;

Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый такой, как определен в любом из пп. 1-14;

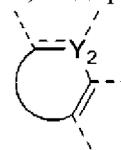
R_y выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, галогена, циано, оксо и C_{1-3} алкокси; и

г равен 1, 2, или 3, предпочтительно, 1; и
даже более предпочтительно, соединение имеет структуру Формулы II-8:

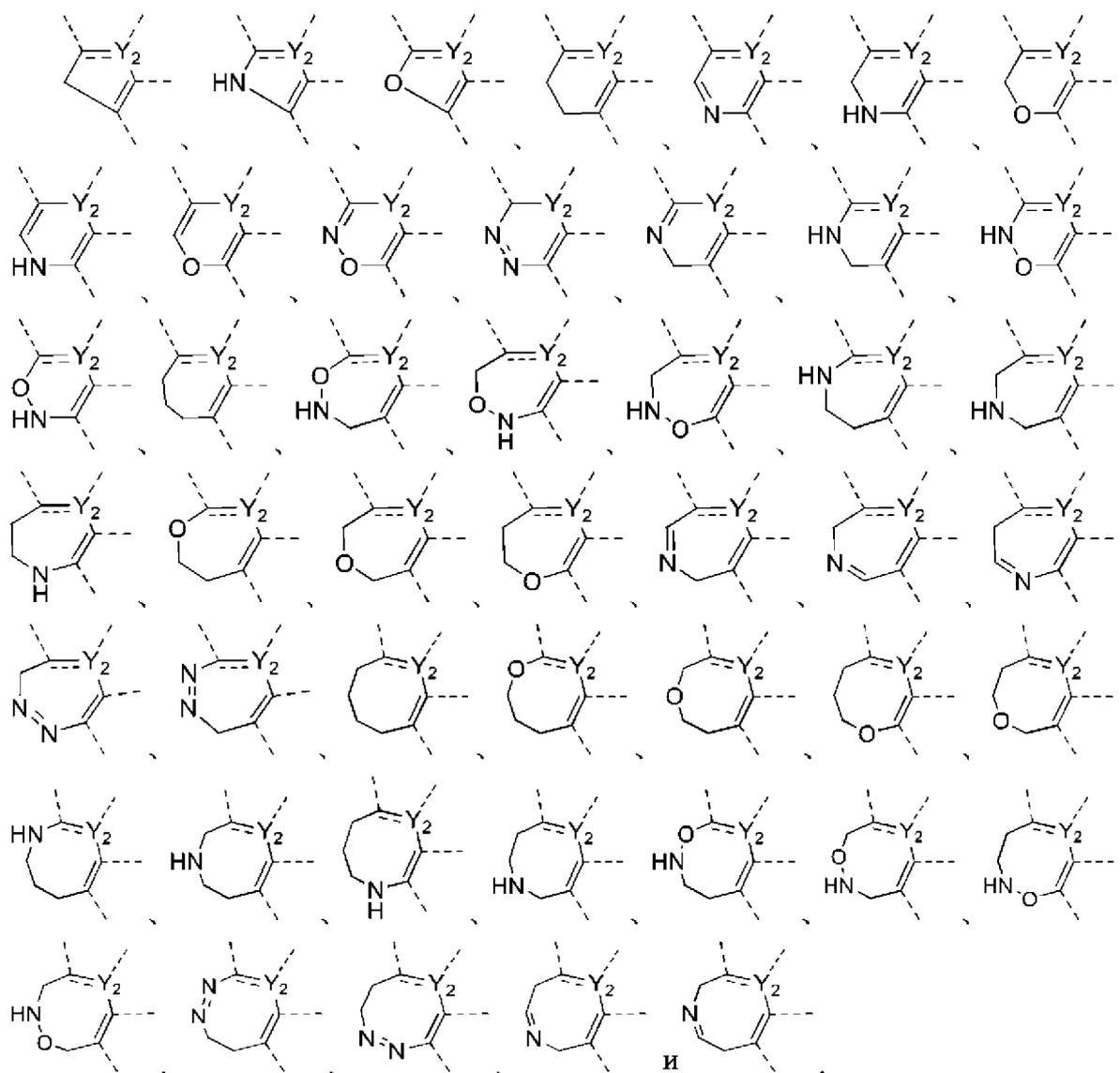


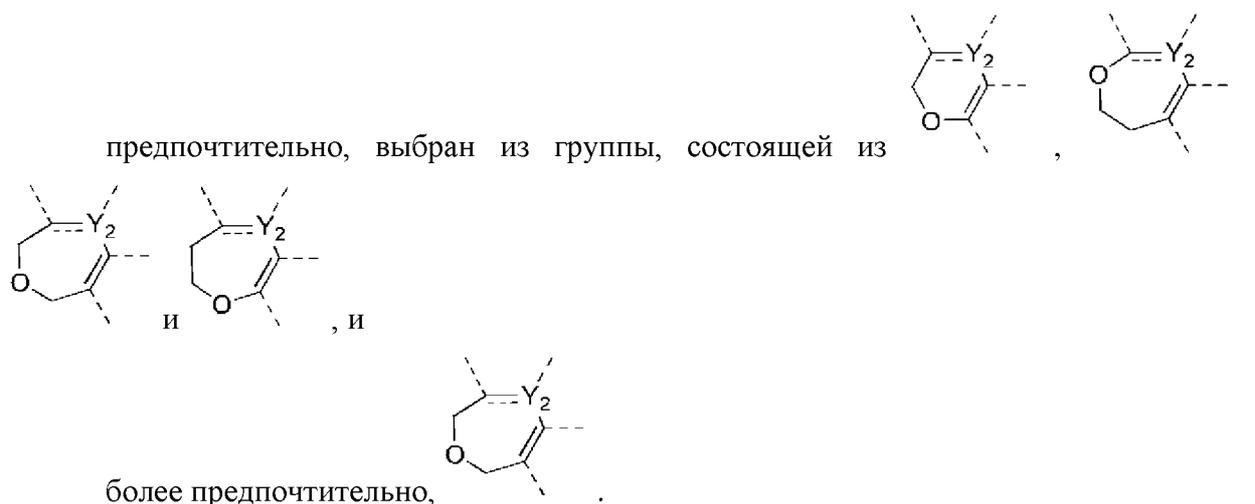
(II-8)

отличающееся тем, что R_y представляет собой, предпочтительно, водород.

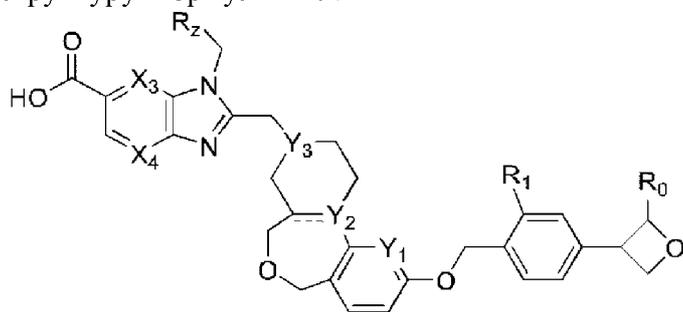


25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что кольцо D выбран из группы, состоящей из





26. Соединение по любому из пп. 1-14 и 24-25, отличающееся тем, что соединение имеет структуру Формулы II-9:



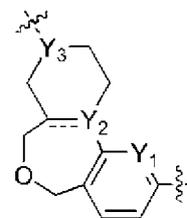
(II-9)

27. Соединение по любому из пп. 24-26, отличающееся тем, что:

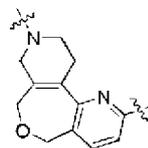
Y_3 представляет собой N; и/или

Y_1 представляет собой N.

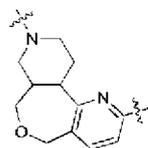
28. Соединение по любому из пп. 26-27, отличающееся тем, что



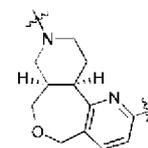
выбран из группы, состоящей из:



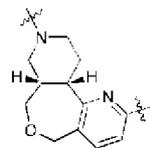
; и



, включая



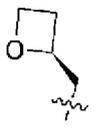
и



29. Соединение по любому из пп. 24-28, отличающееся тем, что:

R_z выбран из незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила (предпочтительно, 3-

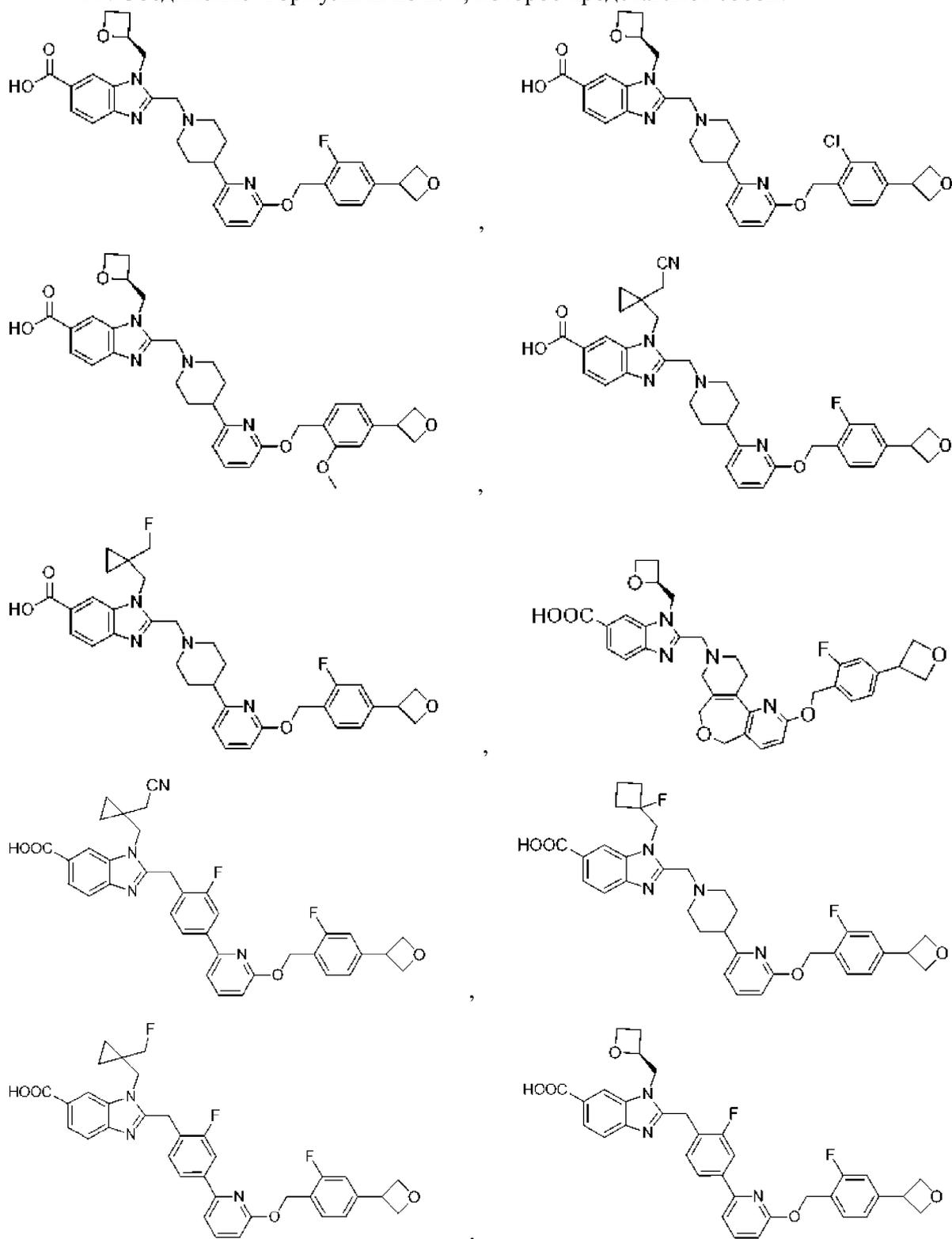
4-членного гетероциклоалкила), имеющего один гетероатом O, предпочтительно,  ;

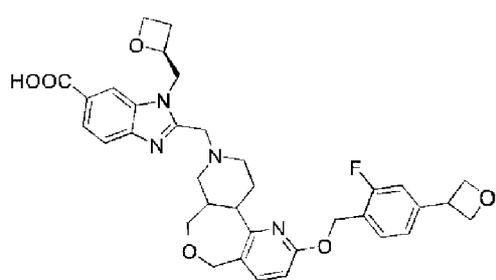
более предпочтительно,  представляет собой  ;

R_1 представляет собой F, Cl, $\text{CH}_3\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ или $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$, предпочтительно, F или Cl; и

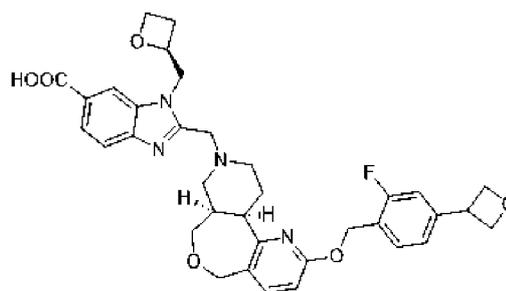
R_0 представляет собой водород, F или Cl, предпочтительно, водород.

30. Соединение Формулы II по п. 1, которое представляет собой:

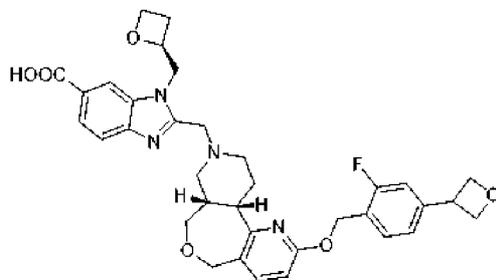




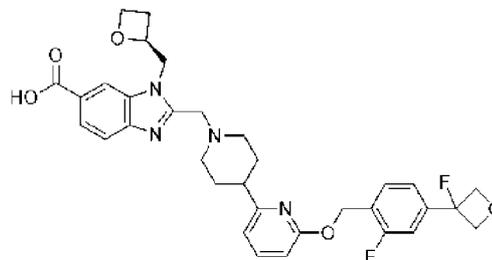
(включая



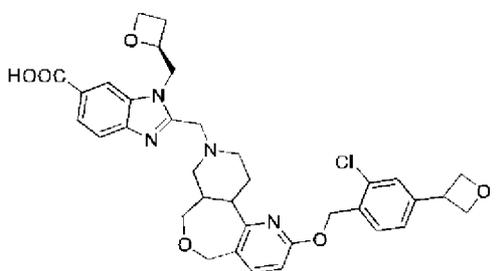
и



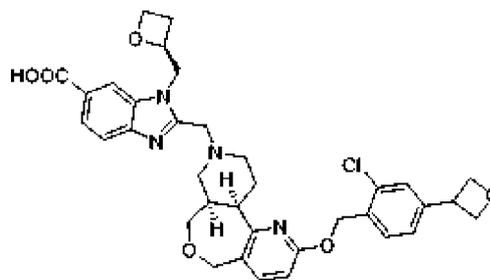
),



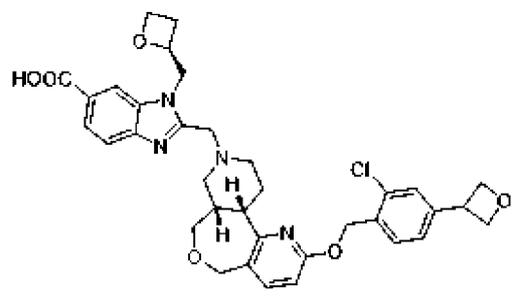
,



(включая



и



),

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или разбавитель.

32. Применение соединения по любому из пп.1-30 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1, и родственного заболевания или нарушения.

33. Способ профилактики и/или лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1, и родственного заболевания или нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-29. или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

34. Применение по п.32 или способ по п.33, где указанное заболевание или

нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, и родственное заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из диабета, гипергликемии, резистентности к инсулину, непереносимости глюкозы, диабетической нефропатии, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, дисфункции адипоцитов, ожирения, дислипидемии и гиперинсулинемии.