

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490705 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.31

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.11.03

(54) ЗАМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111293711.9; 202211033065.7

(32) 2021.11.03; 2022.08.26

(33) CN

(86) PCT/CN2022/129479

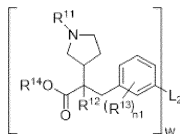
(87) WO 2023/078333 2023.05.11

(71) Заявитель:
ТОЦЗЕ БИОТЕК (ШАНХАЙ) КО.,
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Тань Лян, Дун Юйцун, Лю Минь, Ли
Цзяо, Ли Цзянь, Чжан Чжэнь, Линь
Сяоянь, Ли Юньфэй (CN)

(74) Представитель:
Харин А.В., Буре Н.Н., Стойко Г.В.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Изобретение предлагает замещенное производное фенилпропионовой кислоты и его применение. В частности, изобретение предлагает соединение формулы II или его лекарственную соль, которое может быть использовано для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний.



A1

202490705

202490705

A1

ЗАМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ФЕНИЛПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

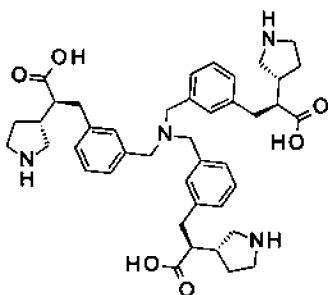
Изобретение относится к области фармацевтики и относится к замещенному производному фенилпропановой кислоты и его применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Липопротеин(a) [Lp(a)] представляет собой липидную частицу крови, аналогичную липопротеину низкой плотности, в основном состоящую из ядра, богатого сложным эфиром холестерина, и характерного аполипопротеина(a) [Apo(a)] и характеризующуюся полиморфизмом генов и долгосрочной стабильностью. Он имеет неравномерное распределение в популяции. Исследования показали, что повышенные уровни Lp(a) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и связанной с ними реваскуляризации.

Несмотря на то, что было доступно множество протоколов лечения повышенного уровня X-ЛПНП (уровень холестерина низкой плотности), пониженного уровня X-ЛПВП и повышенного уровня триглицеридов, не было утвержденных препаратов для пациентов с повышенными концентрациями Lp(a).

В WO2020247429 сообщается о классе ингибиторов липопротеинов на основе пирролидона, которые связываются с белком Apo(a) человека. Указанные соединения связываются с белком Apo(a) для ингибирования связывания частиц ЛПНП (липопротеин низкой плотности) с Apo(a), тем самым снижая уровни Lp(a) в плазме,

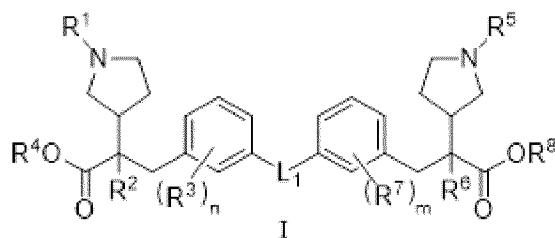


Соединения по изобретению не были раскрыты ни в одном документе, и такие соединения демонстрируют специфическое связывание с белком Apo(a) человека, тем самым снижая уровни Lp(a) в плазме.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение предлагает соединение, представленное формулой I, или его

фармацевтически приемлемую соль,



где R^1 и R^5 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{1A} , и каждый R^{1A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амина;

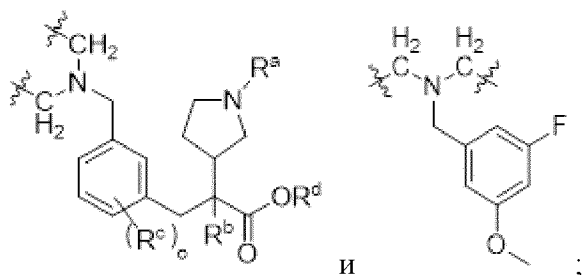
R^2 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{2A} , и каждый R^{2A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амина;

R^3 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, циано, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{3A} , и каждый R^{3A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амина;

и R^2 , R^3 , R^6 и R^7 не являются одновременно водородом или метилом;

R^4 и R^8 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-NHSO_2NH-$,



R^a выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{4A} , и каждый R^{4A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амина;

R^b выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{5A} , и каждый R^{5A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амина;

R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, циано, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{6A} , и каждый R^{6A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена,

гидрокси, циано или амино;

R^d выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

каждый из n , m и o независимо выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 4.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 и R^6 независимо выбраны из дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 и R^6 независимо выбраны из галогена, например, фтора или хлора.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 и R^6 независимо выбраны из C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{2A} , и R^{2A} является таким, как определено ранее. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^2 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила или пропила.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^1 и R^5 независимо выбраны из водорода.

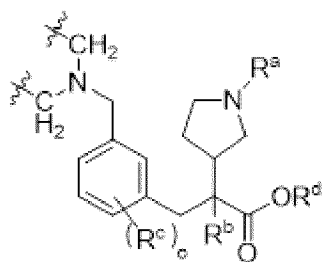
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из дейтерия или C_{1-6} алкокси, где указанный алкокси необязательно замещен одним или более R^{3A} , и R^{3A} является таким, как определено ранее.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^7 независимо выбраны из галогена, например, фтора или хлора.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^3 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{3A} , и R^{3A} является таким, как определено ранее.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли L_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NH-$, $-O-$, $-OCH_2-$, $-OCH_2CH_2O-$ и $-NHSO_2NH-$, предпочтительно $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NH-$ и $-OCH_2CH_2O-$.

В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли L_1 выбран из



, где o , R^a , R^b и R^c являются такими, как определено ранее.

В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^b выбран из дейтерия.

В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^b выбран из галогена, например, фтора или хлора.

В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^b выбран из C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{5A} , и R^{5A} является таким, как определено ранее. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^b выбран из группы, состоящей из метила, этила или пропила.

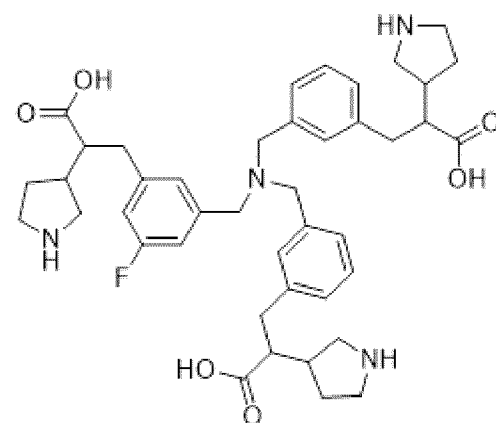
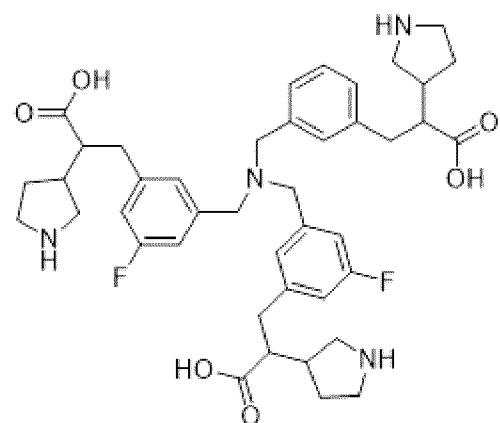
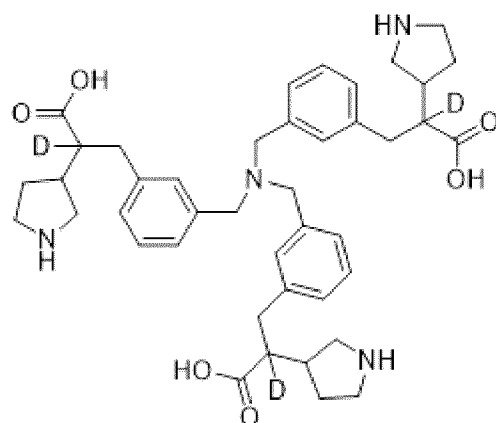
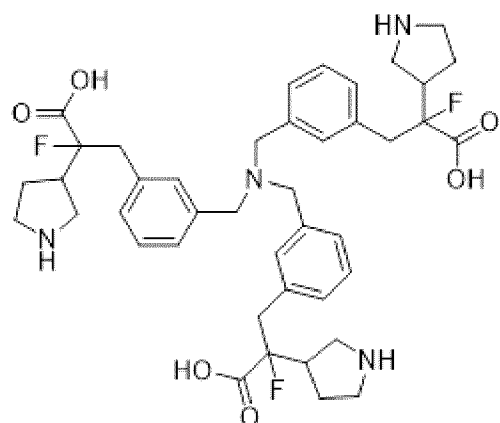
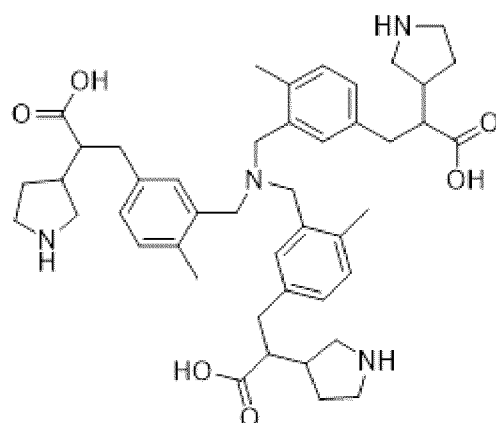
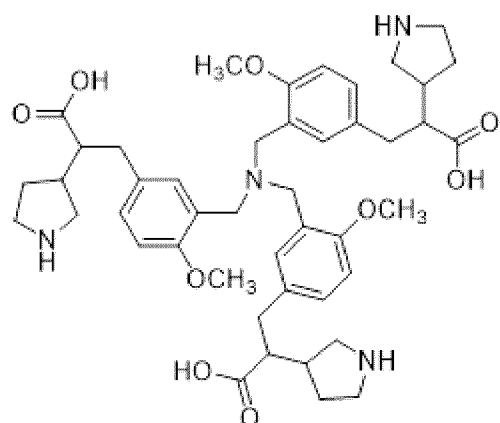
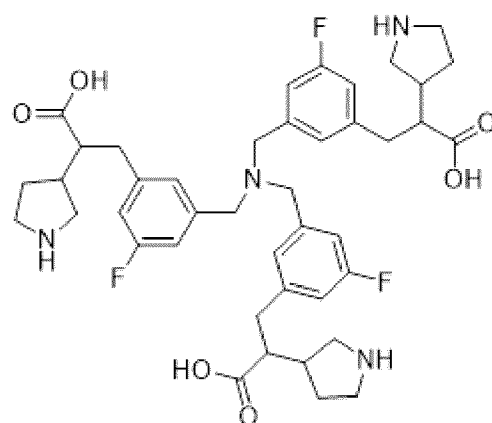
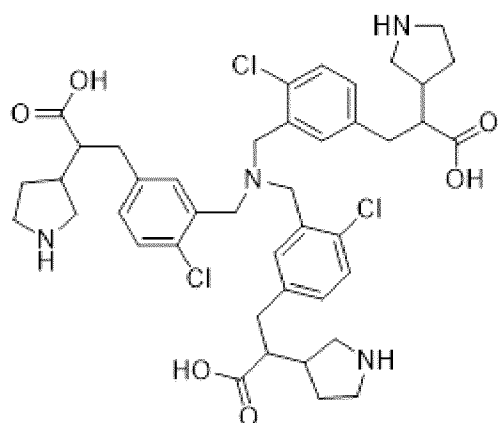
В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^a выбран из водорода.

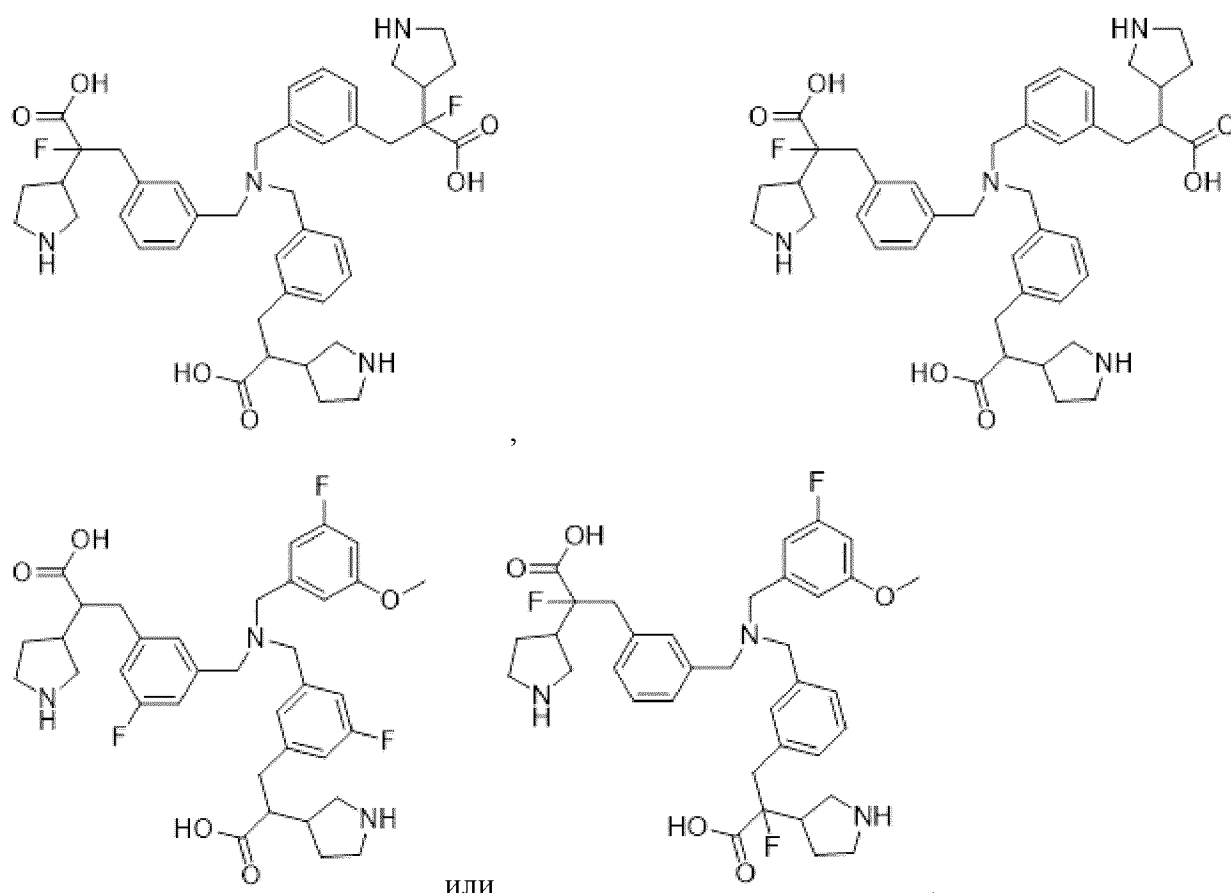
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^c независимо выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкокси, где указанный алкокси необязательно замещен одним или более R^{6A} , и R^{6A} является таким, как определено ранее.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^c независимо выбран из галогена, например, фтора или хлора.

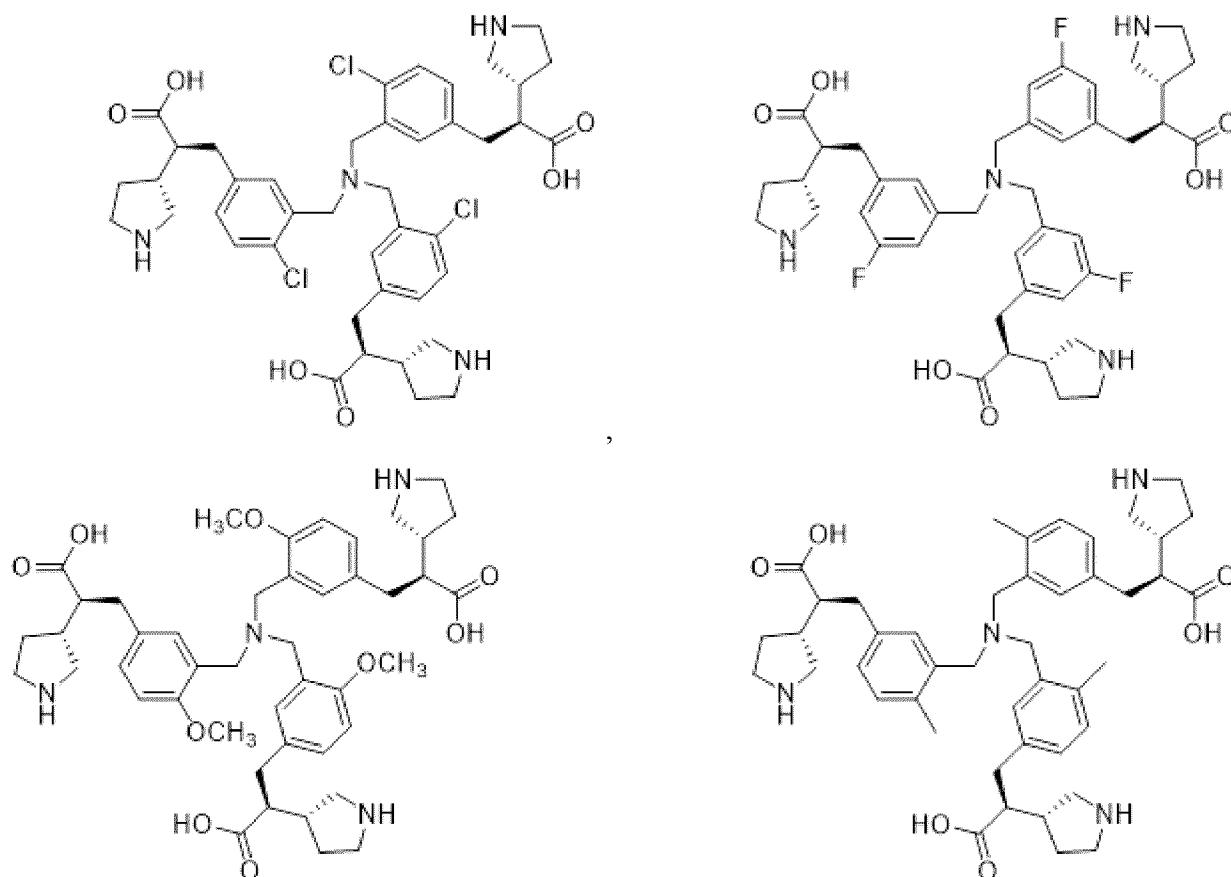
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли R^c независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{6A} , и R^{6A} является таким, как определено ранее.

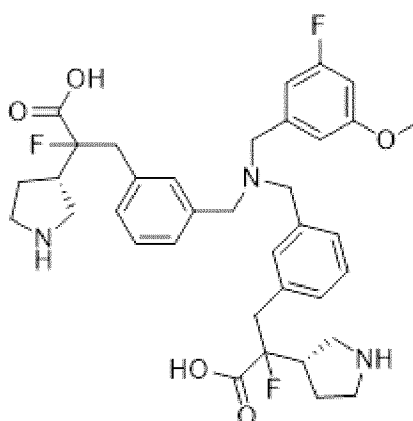
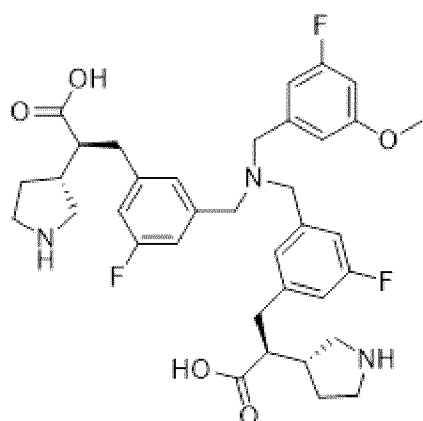
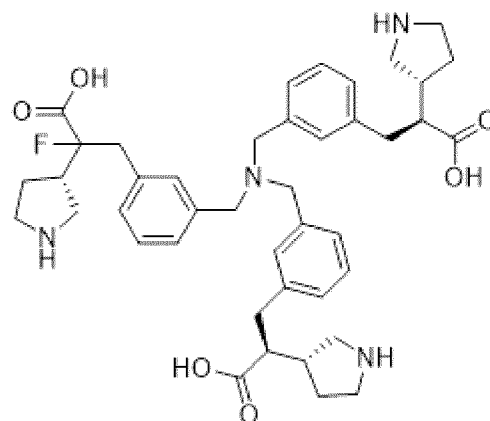
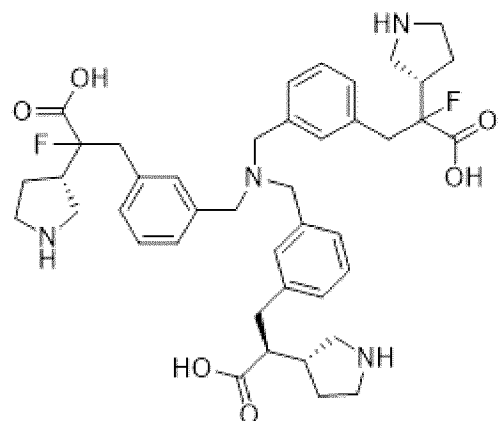
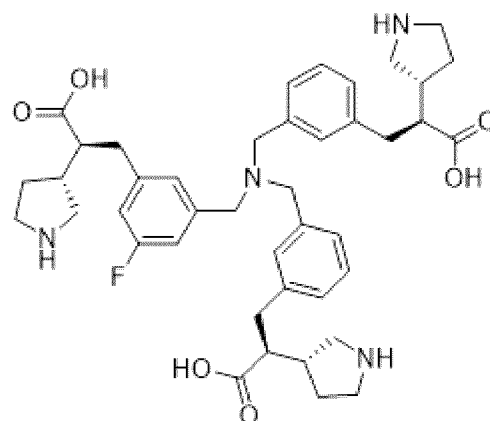
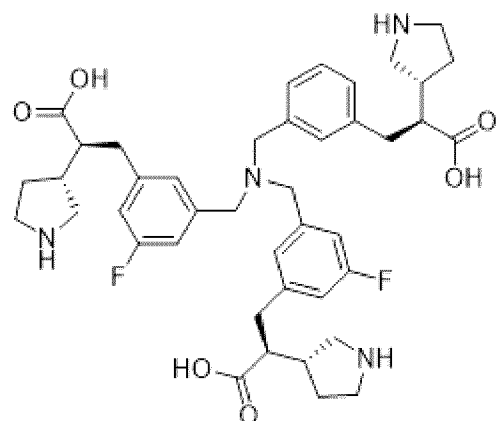
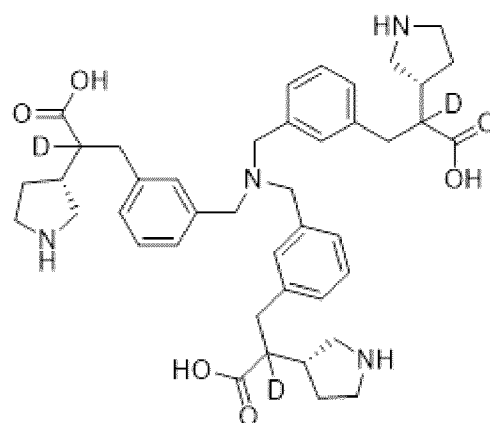
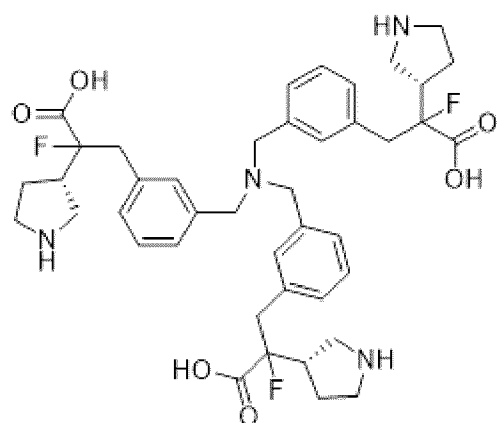
В описании соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются:





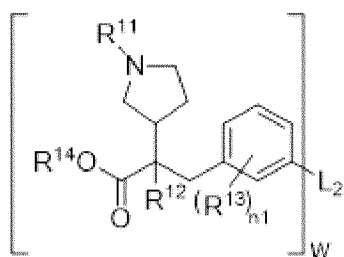
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы I или его фармацевтически приемлемой соли выбрано из группы, состоящей из:





или

Другой аспект изобретения также предлагает соединение, представленное формулой II, или его фармацевтически приемлемую соль,



II

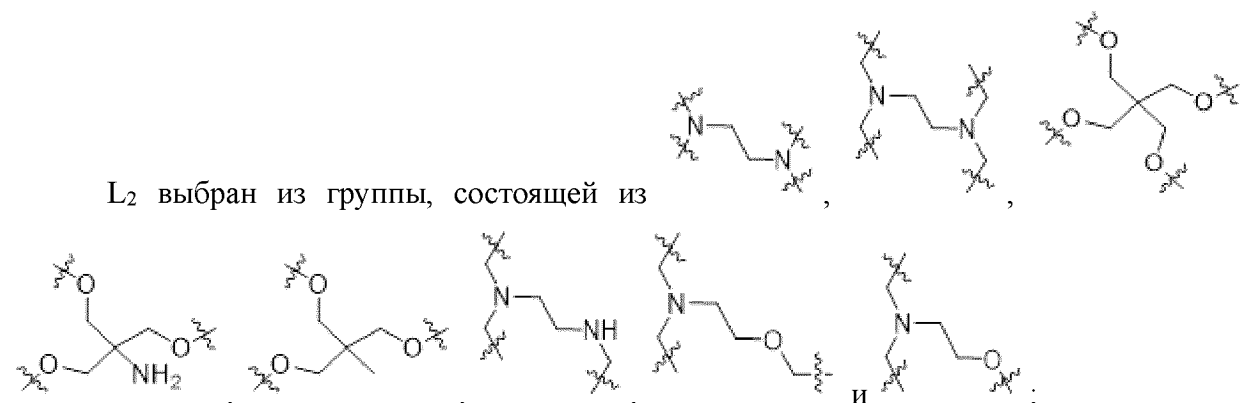
где R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{11A} , и каждый R^{11A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано или амина;

R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{12A} , и каждый R^{12A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано или амина;

R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, циано, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{13A} , и каждый R^{13A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано или амина;

R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

W выбран из группы, состоящей из 3 или 4;



n_1 выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 4.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{12} независимо выбран из галогена, например, фтора или хлора.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{12} независимо выбран из C_{1-6} алкила, где указанный

алкил необязательно замещен одним или более R^{12A} , и R^{12A} является таким, как определено ранее. В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^2 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из метила, этила или пропила.

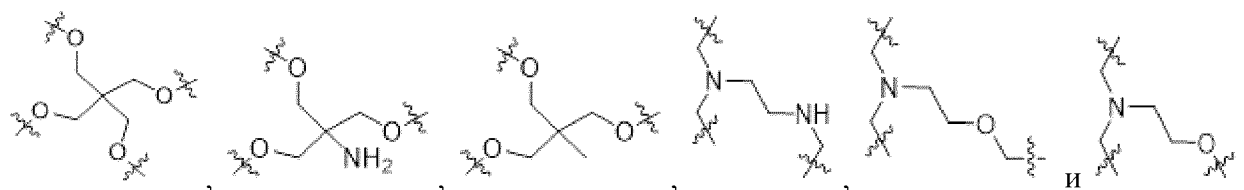
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{11} независимо выбран из водорода.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия или C_{1-6} алкокси, где указанный алкокси необязательно замещен одним или более R^{13A} , и R^{13A} является таким, как определено ранее.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II или его фармацевтически приемлемой соли R^{13} независимо выбран из галогена, например, фтора или хлора.

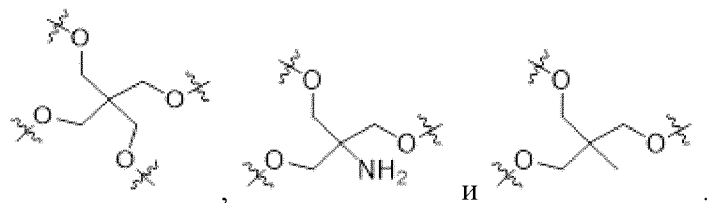
В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы II или его

фармацевтически приемлемой соли L_2 выбран из группы, состоящей из



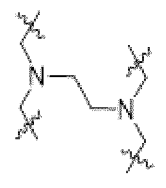
В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы II или его

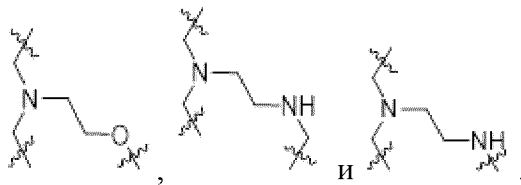
фармацевтически приемлемой соли L_2 выбран из группы, состоящей из



В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы II или его

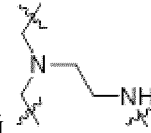
фармацевтически приемлемой соли L_2 выбран из группы, состоящей из



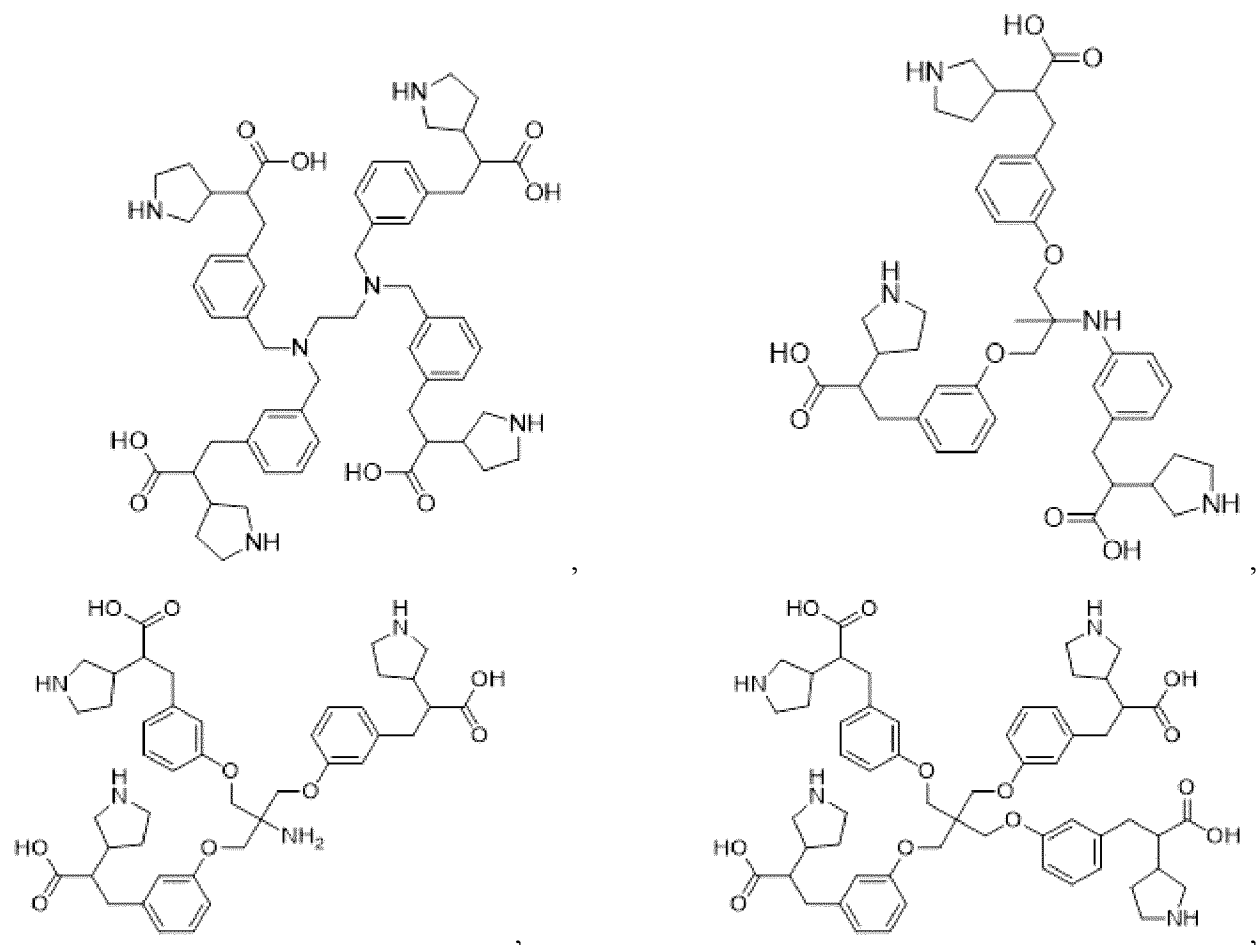


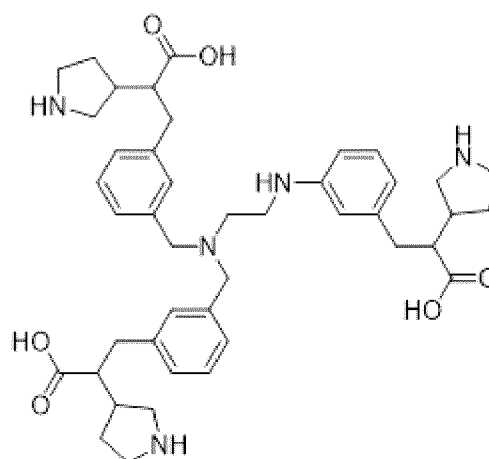
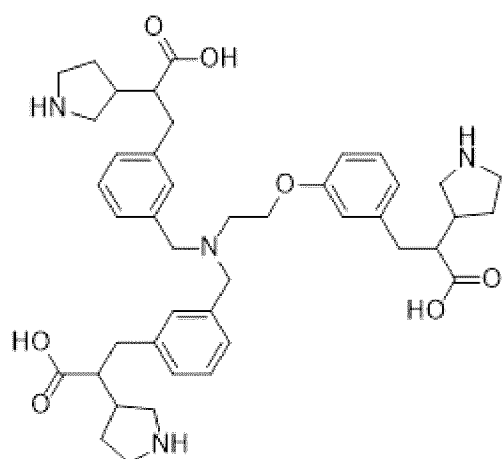
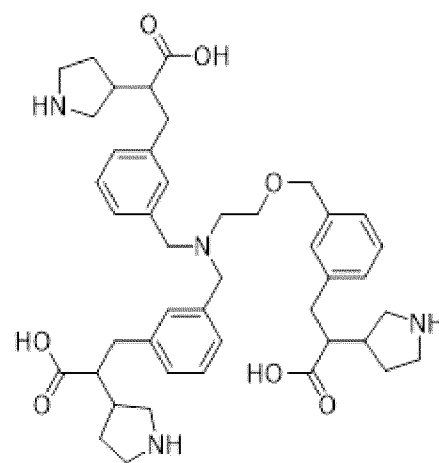
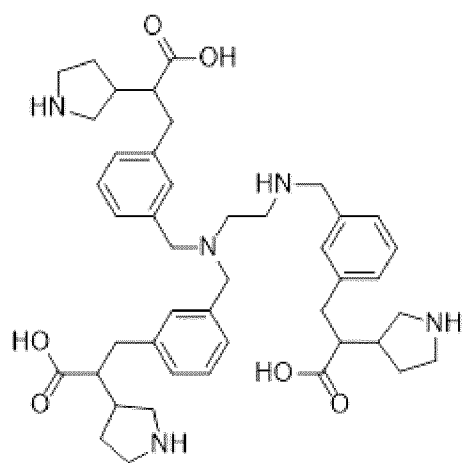
В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы II или его

фармацевтически приемлемой соли L₂ представляет собой



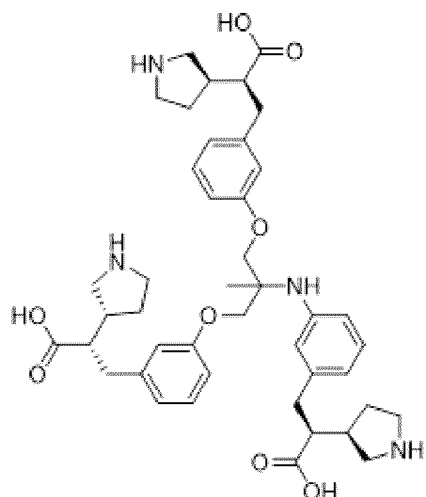
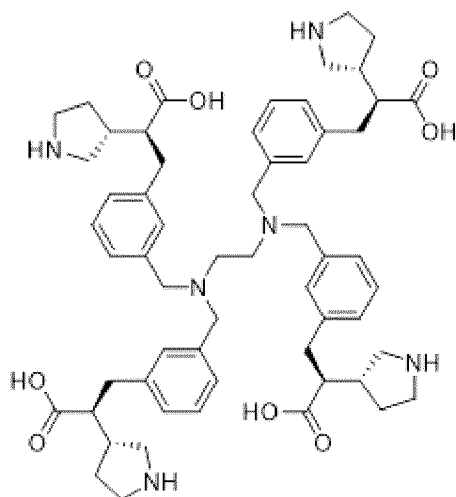
В описании соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются:

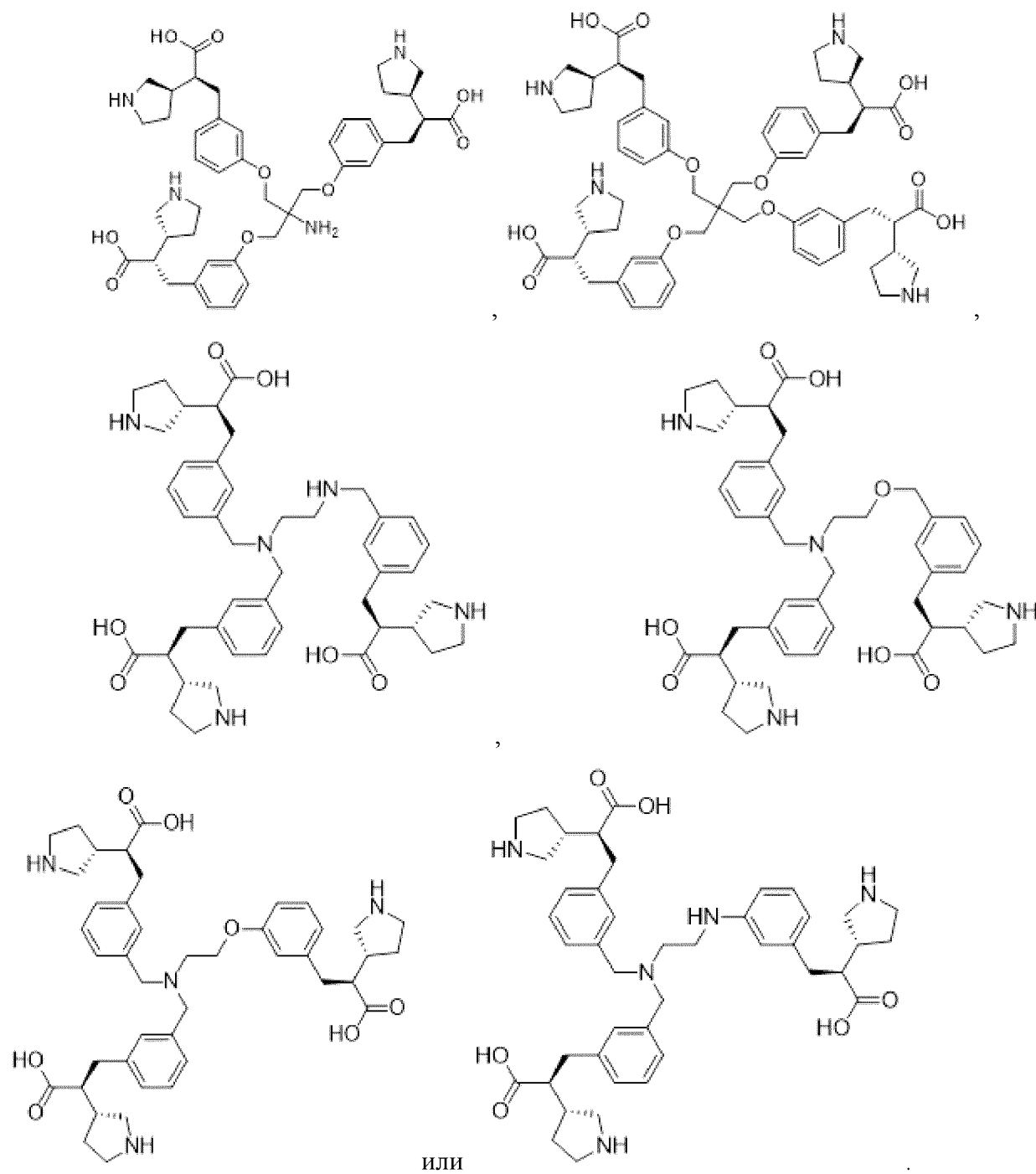




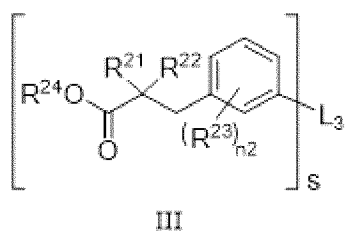
или

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой II, или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из группы, состоящей из:





Другой аспект изобретения также предлагает соединение, представленное формулой III, или его фармацевтически приемлемую соль,



где R^{21} и R^{22} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, четырехчленного гетероциклоалкила и шестичленного гетероциклоалкила, где указанный алкил, алкокси, четырехчленный гетероциклоалкил или

шестичленный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{21A} , и каждый R^{21A} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила,

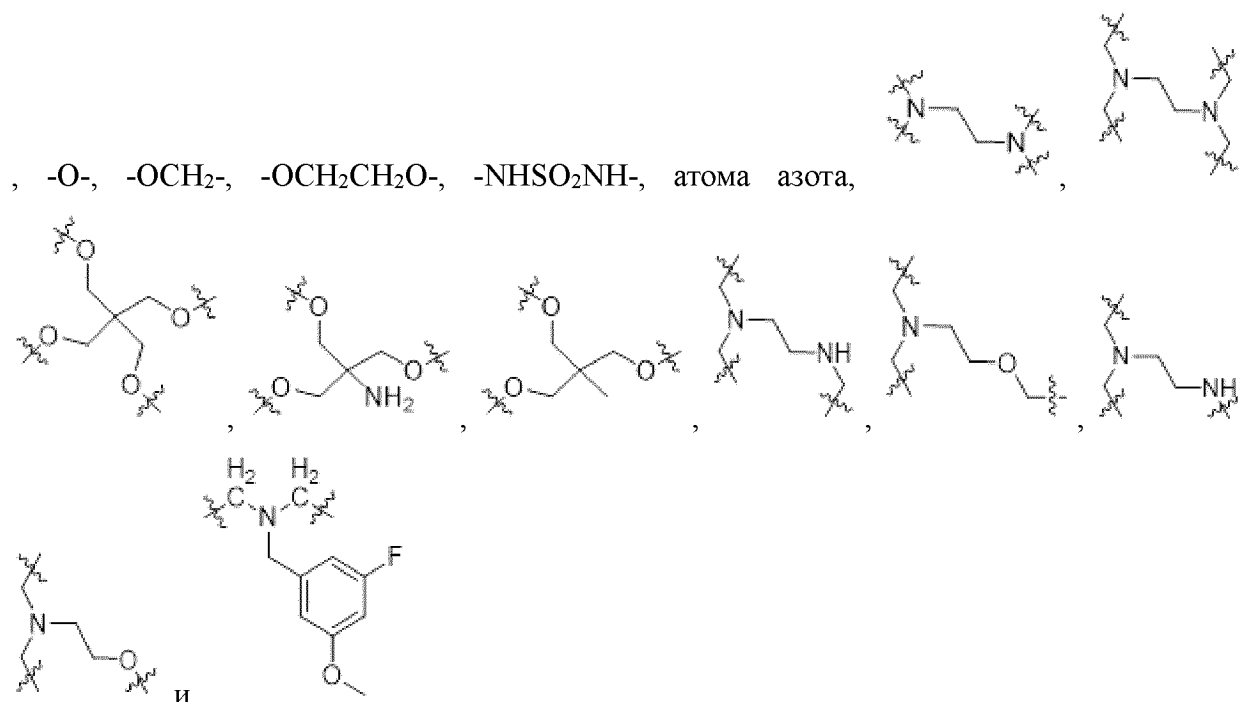
или R^{21} и R^{22} образуют 3-6-членный гетероциклоалкил со смежным атомом углерода, где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{22A} , и каждый R^{22A} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена и C_{1-6} алкила;

R^{23} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, циано, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{23A} , и каждый R^{23A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амина;

R^{24} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

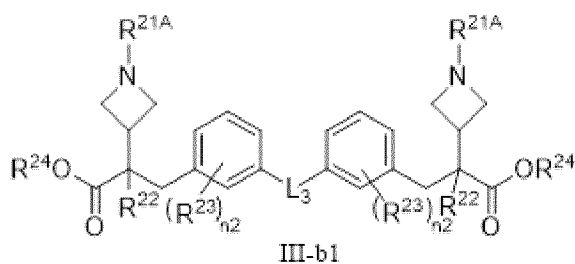
S выбран из группы, состоящей из целых чисел от 2 до 4;

L_3 выбран из группы, состоящей из $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$



n_1 выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 4.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из четырехчленного гетероциклоалкила или шестичленного гетероциклоалкила, и R^{22} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил, алкокси, четырехчленный гетероциклоалкил или шестичленный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{21A} , и каждый R^{21A} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена и C_{1-6} алкила.

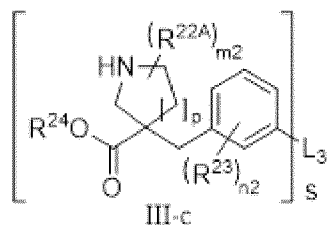


, где L_3 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{21A} и n_2 являются

такими, как определено ранее.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли R^{21} и R^{22} образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил со смежным атомом углерода, где указанный гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более R^{22A} , и каждый R^{22A} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия, галогена и C_{1-6} алкила.

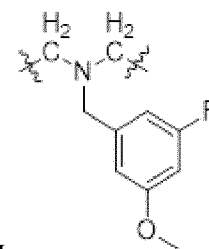
В некоторых других вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой



, где L_3 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{22A} и n_2 являются такими, как

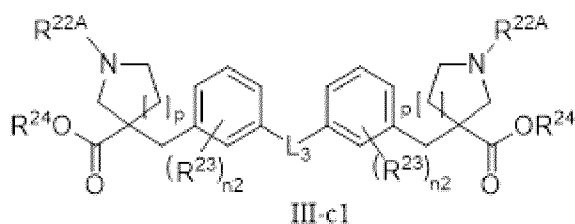
определено ранее; p независимо выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 2.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли L_3 выбран из группы, состоящей $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$



, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ и

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой



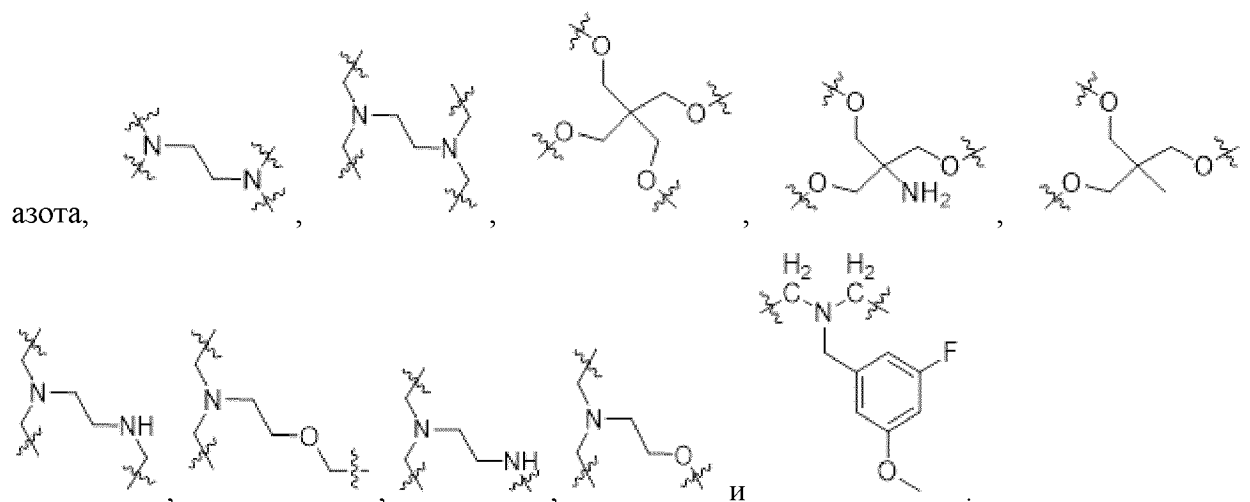
, где L_3 , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{21A} и n_2 являются

такими, как определено ранее.

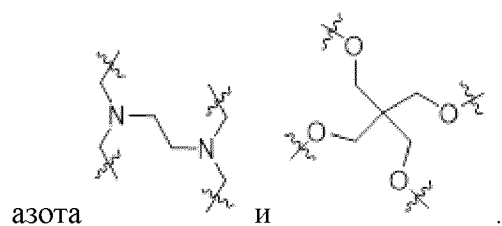
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III-c или формулы III-

c1 или его фармацевтически приемлемой соли р независимо выбран из группы, состоящей из 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III-с или формулы III-с1 или его фармацевтически приемлемой соли L₃ выбран из группы, состоящей из атома



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III-с или формулы III-с1 или его фармацевтически приемлемой соли L₃ выбран из группы, состоящей из атома



В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или формулы III-с или формулы III-с1 или его фармацевтически приемлемой соли R²⁴ выбран из водорода.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли R²³ выбран из группы, состоящей из водорода или C₁₋₆ алкокси, где указанный алкокси необязательно замещен одним или более R^{23A}, и R^{23A} является таким, как определено ранее.

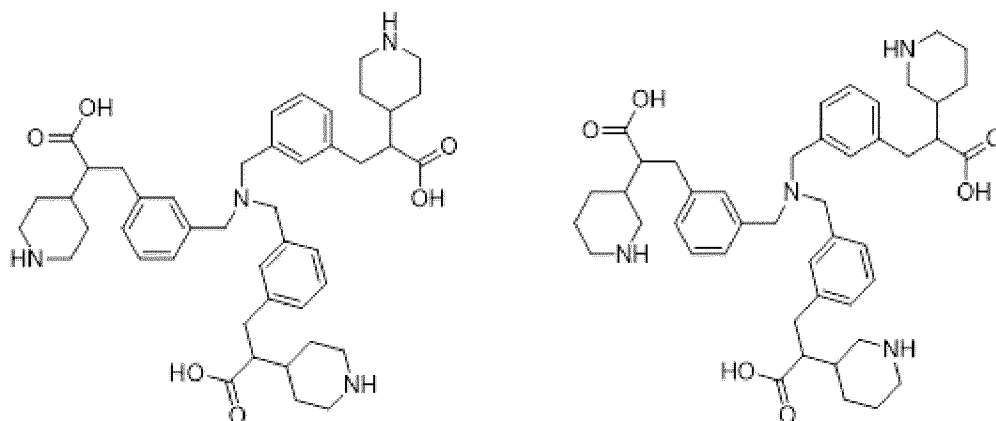
В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли R²³ выбран из галогена, например, фтора или хлора.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли R²³ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила или C₁₋₆ алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{23A}, и R^{23A} является таким, как определено ранее.

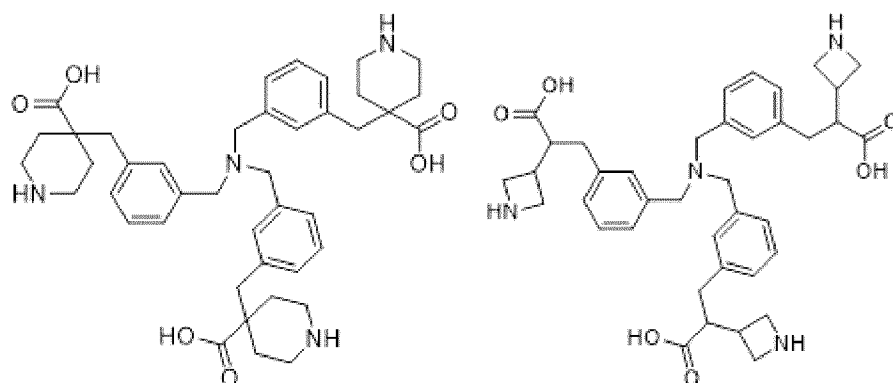
В некоторых других вариантах осуществления в соединении формулы III или его фармацевтически приемлемой соли R^{21A} выбран из водорода.

В описании соединения, представленные формулой III, или их фармацевтически

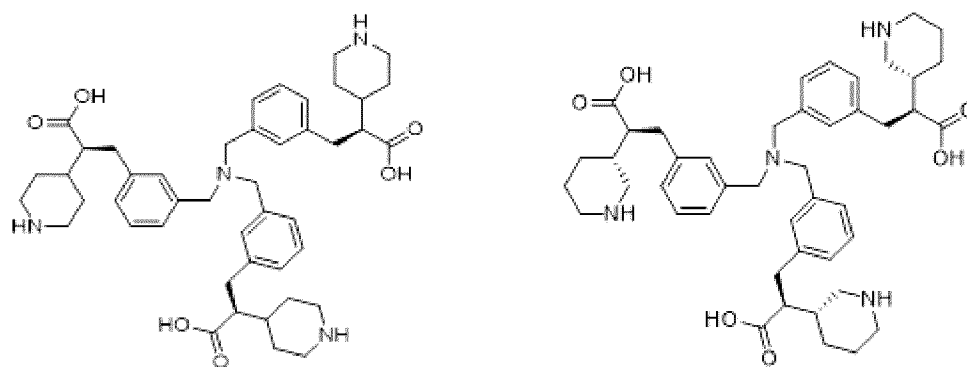
приемлемые соли включают, но не ограничиваются:



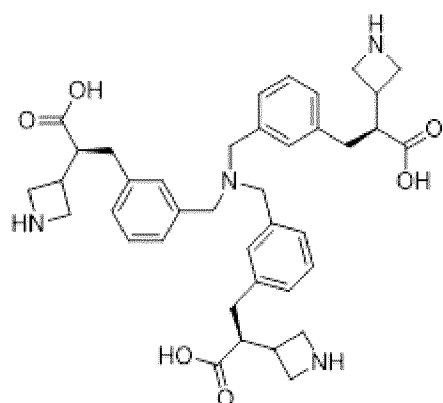
или



В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III или его фармацевтически приемлемая соль выбрано из группы, состоящей из:



или



Изобретение также предлагает изотопно-замещенные формы вышеупомянутых

соединений или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления изотопно-замещенные формы представляют собой дейтерированные формы.

В анализе конкурентного связывания тестировали *in vitro* аффинность связывания соединений с ожидаемым целевым аполипопротеином(а) человека. Соединения по изобретению связываются с аполипопротеином(а) с относительно хорошей связывающей силой. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению связываются с аполипопротеином(а) со значением IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) от 0,01 до 500 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению связываются с аполипопротеином(а) со значением IC_{50} от 0,01 до 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению связываются с аполипопротеином(а) со значением IC_{50} от 0,01 до 20 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению связываются с аполипопротеином(а) со значением IC_{50} от 0,01 до 20 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению связываются с аполипопротеином(а) со значением IC_{50} от 0,1 до 30 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно изобретению связываются с аполипопротеином(а) со значением $IC_{50} < 50$ нМ.

Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из вышеупомянутых соединений, представленных формулой I или II или III, или их фармацевтически приемлемых солей, или их изотопно-замещенных форм и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления единичная доза фармацевтической композиции составляет 0,001-1000 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% вышеуказанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или их изотопно-замещенных форм относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его изотопно-замещенной формы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,5-99,5% вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его изотопно-замещенной формы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 1-99% вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его изотопно-замещенной формы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 2-98% вышеупомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или его

изотопно-замещенной формы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,01-99,99% фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы композиции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,1-99,9% фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 0,5-99,5% фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 1-99% фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 2-98% фармацевтически приемлемого эксципиента.

Изобретение также предлагает способ предотвращения и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенными уровнями LP(a) в плазме, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества вышеупомянутого соединения, представленного формулой I или II, или III, или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, или вышеупомянутой фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с повышенными уровнями LP(a) в плазме, выбрано из группы, состоящей из сердечно-сосудистых заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, инсульт, гипертоническую болезнь сердца и ишемическую болезнь сердца.

Изобретение также предлагает способ предотвращения и/или лечения пациента, страдающего сердечно-сосудистым заболеванием, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества вышеупомянутого соединения, представленного формулой I или формулой II, или формулой III, или его фармацевтически приемлемой соли, или его изотопно-замещенной формы, или вышеупомянутой фармацевтической композиции.

Изобретение также предлагает применение вышеупомянутого соединения, представленного формулой I, или формулой II, или формулой III, или его фармацевтически приемлемой соли, или вышеупомянутой фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенными уровнями LP(a) в плазме. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с повышенными уровнями LP(a) в плазме, выбрано из группы, состоящей из сердечно-сосудистых заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, инсульт, гипертоническую болезнь сердца и ишемическую болезнь сердца.

Изобретение также предлагает применение вышеупомянутого соединения,

представленного формулой I, или формулой II, или формулой III, или его фармацевтически приемлемой соли, или вышеупомянутой фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для предотвращения и/или лечения сердечно-сосудистого заболевания.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в изобретении, могут быть выбраны из группы, состоящей из неорганических солей или органических солей.

Соединения по изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Изобретение рассматривает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомер, (L)-изомер и их рацемические смеси и другие смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все из которых находятся в пределах объема изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкильная группа. Все такие изомеры и их смеси включены в объем изобретения. Соединения по изобретению, содержащие асимметричные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной чистой форме или в рацемической форме. Оптически активная чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или синтезирована с использованием хиральных исходных материалов или хиральных реагентов.

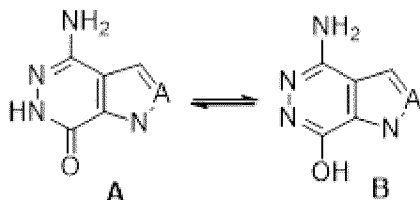
Оптически активные (R)- и (S)-энантиомеры и D- и L-изомеры могут быть получены с помощью хирального синтеза, хиральных реагентов или других обычных методов. Если требуется один энантиомер определенного соединения по изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или дериватизации с хиральным вспомогательным веществом, где полученную смесь диастереомеров разделяли и вспомогательную группу расщепляли с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу (например, амина) или кислотную функциональную группу (например, карбоксил), соли диастереомеров образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разрешением диастереомеров обычными способами, известными в данной области техники, и чистые энантиомеры получают путем восстановления. Кроме того, разделение энантиомеров и диастереомеров обычно осуществляют с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в комбинации с химической

дериватизацией (например, образованием карбамата из аминов).

В химической структуре соединения по изобретению связь « \diagup » представляет собой неопределенную конфигурацию; то есть, если хиральные изомеры существуют в химической структуре, связь « \diagup » может быть « \cdots » или « \diagup », или включать обе конфигурации « \cdots » и « \diagup ».

В химических структурах соединений по изобретению связь « \equiv » не указана с конфигурацией; то есть они могут иметь Z-конфигурацию или E-конфигурацию, или содержать обе конфигурации.

Соединения и промежуточные соединения по изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с различными энергиями, которые могут взаимно конвертироваться через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры переноса протонов) включают взаимную конверсию посредством миграции протонов, такую как кето-енол и имин-энамин, изомеризацию лактам-лактима. Пример лактамно-лактимного равновесия присутствует между A и B, как показано ниже.



Все соединения в изобретении могут быть изображены как форма A или форма B. Все таутомерные формы находятся в пределах объема изобретения. Названия соединений не исключают каких-либо таутомеров.

Изобретение также включает меченые изотопами соединения, которые идентичны указанным в настоящем документе, но имеют один или более атомов, замещенных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl .

Если не указано иное, когда положение конкретно назначено дейтерием (D),

положение следует рассматривать как дейтерий с содержанием, которое по меньшей мере в 1000 раз превышает естественное содержание дейтерия (которое составляет 0,015%) (то есть по меньшей мере 10% включения дейтерия). Соединения примеров содержат дейтерий, имеющий содержание, которое превышает естественное содержание по меньшей мере в 1000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 2000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 3000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 4000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 5000 раз, превышает естественное содержание по меньшей мере в 6000 или более раз. Изобретение также дополнительно включает различные дейтерированные формы соединения формулы (I). Каждый доступный атом водорода, соединенный с атомом углерода, может быть независимо замещен атомом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать дейтерированные формы соединения формулы (I) согласно соответствующей литературе. Коммерчески доступные дейтерированные исходные материалы могут быть использованы для получения дейтерированных форм соединения формулы (I), или они могут быть синтезированы с использованием общепринятых методов с дейтерированными реагентами, включая, но не ограничиваясь, дейтерированный боран, тридейтерированный боран в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный йодэтан, дейтерированный йодметан и т. п.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что событие или обстоятельство, описанное далее, может, но необязательно, иметь место, и что это описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, «C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном или циано» означает, что галоген или циано могут присутствовать, но необязательно, и это описание включает случай, когда алкил замещен галогеном или циано, и случай, когда алкил не замещен галогеном или циано.

Термины и определения:

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси, содержащей одно или более соединений, или их физиологически/фармацевтически приемлемые соли, или пролекарств, описанных в настоящем изобретении, и другие химические компоненты, а также другие компоненты, например, физиологически/фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм и облегчения абсорбции активного ингредиента, чтобы он мог проявлять свою

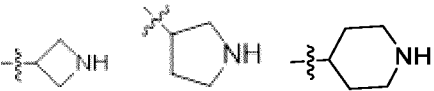
биологическую активность.

«Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает, но не ограничивается ими, любой адьювант, носитель, эксципиент, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, красящее вещество/краситель, ароматизатор, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующее вещество, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов как приемлемый для применения у людей или животных.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество», описанное в изобретении, включает количество, достаточное для облегчения или предотвращения симптома или расстройства при медицинском состоянии. Эффективное количество также относится к количеству, достаточному для обеспечения или облегчения диагностики. Эффективное количество для конкретного пациента или ветеринарного субъекта может варьироваться в зависимости от таких факторов, как расстройство, подлежащее лечению, общее состояние здоровья пациента, способ, и путь, и дозировка введения, а также тяжесть побочных эффектов. Эффективное количество может представлять собой максимальную дозу или режим введения, чтобы избежать значительных побочных эффектов или токсических эффектов.

"Алкил" относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, включая группы с прямой и разветвленной цепью от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель может быть замещен в любой доступной точке присоединения, предпочтительно в одной или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано или амина.

Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, содержащему 3-6 атомов кольца. Неограничивающие примеры "гетероциклоалкила"

включают:  или тому подобное.

Гетероциклоалкил может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из

следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена или C₁₋₆ алкила.

Термин "алкокси" относится к группе -O-(алкил), где указанный алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, бутокси, циклопропилокси, циклобутокси, циклопентилокси и циклогексилокси. Алкокси может быть необязательно замещенным или незамещенным, и когда он замещен, заместитель предпочтительно представляет собой одну или более из следующих групп, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксид, циано или амина.

Термин "гетероцикло" означает, что атомы, составляющие кольцо, включают не только атомы углерода, но и другие атомы; этот термин охватывает гетероциклоалкильные и гетероароматические кольца.

Термин «гидрокси» относится к группе -ОН.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "циано" относится к -CN.

Термин "амино" относится к -NH₂.

Термин «оксо» относится к заместителю =O.

Термин "замещен" означает, что один или более, предпочтительно вплоть до 5 и более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Само собой разумеется, что заместитель находится только в своем возможном химическом положении, и специалисты в данной области техники смогут определить (экспериментально или теоретически) возможные или невозможные замещения без особых усилий.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение дополнительно описано ниже с использованием примеров. Однако эти примеры не ограничивают объем изобретения.

Экспериментальные способы без условий, указанные в примерах настоящего изобретения, как правило, проводили в соответствии со стандартными условиями или в соответствии с условиями, рекомендованными производителем исходных материалов или коммерческих продуктов. Реагенты без указания конкретного происхождения являются коммерчески доступными общепринятыми реагентами.

Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного

резонанса (NMR) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиги NMR (δ) приведены в 10^{-6} (млн⁻¹). Анализ NMR проводили с использованием прибора ядерного магнитного резонанса Bruker AVANCE-400, с диметилсульфоксидом-D6 (DMSO-d₆), хлороформом-D (CDCl₃) и метанолом-D4 (CD₃OD) в качестве растворителей и тетраметилсиланом (TMS) в качестве внутреннего стандарта. Пространственные конфигурации оптических изомеров (изомеров) соединений могут быть дополнительно подтверждены путем измерения параметров монокристаллов.

Анализы HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография) проводили с использованием жидкостного хроматографа WATERS ACQUITY сверхвысокоэффективная LC, систем Shimadzu LC-20A, серии Shimadzu LC-2010HT или высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1200 LC (колонка ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм, колонка Ultimate XB-C18 3,0×150 мм или колонка Xtimate C18 2,1×30 мм).

MS-анализы проводили на масс-спектрометре Waters SQD2 в режиме сканирования положительными/отрицательными ионами с диапазоном массового сканирования 100-1200.

Хиральный анализ HPLC проводили с использованием Chiralpak IC-3 100×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; Chiralpak AD-3 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; Chiralpak AS-3 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; Chiralpak AS-3 100×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; ChiralCel OD-3 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; ChiralCel OD-3 100×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм; ChiralCel OJ-H 150×4,6 мм внутр. диам., 5 мкм; или ChiralCel OJ-3 150×4,6 мм внутр. диам., 3 мкм колонки.

Тонкослойные хроматографические силикагелевые пластины представляли собой силикагелевые пластины Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254. Силикагелевые пластины, используемые в тонкослойной хроматографии (TLC), имели толщину слоя 0,15-0,2 мм, и пластины, используемые в тонкослойной хроматографии разделения и очистки, имели толщину слоя 0,4-0,5 мм.

Используемая система очистки колонки флеш-хроматографии представляла собой Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO) или Isolara One (Biotage).

На стадиях колоночной хроматографии с нормальной фазой обычно использовали 100-200 меш, 200-300 меш или 300-400 меш силикагеля Yantai Huanghai в качестве носителя или предварительно заполненную Changzhou Santai ультрачистую колонку с нормальной фазой с силикагелем (40-63 мкм, 60 г, 12 г, 25 г, 40 г, 80 г или другие спецификации).

На стадиях обращенно-фазовой колоночной хроматографии обычно использовали предварительно заполненную ультрачистую колонку Changzhou Santai с силикагелем C18 (20-45 мкм, 100 Å, 40 г, 80 г, 120 г, 220 г или другие спецификации).

Используемая система очистки колонки высокого давления представляла собой

Waters AutoP, оснащенную препаративной колонкой Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 мкм, 19 мм×150 мм или препаративной колонкой Atlantis T3 OBD, 100 Å, 5 мкм, 19 мм×150 мм.

В стадии препаративной хиральной хроматографии использовали колонку DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм×30 мм, 10 мкм) или Phenomenex-Amylose-1 (250 мм×30 мм, 5 мкм).

Известные исходные материалы в настоящем описании могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у компаний, таких как Shanghai Titan Scientific, ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc. и Chembee Chemicals.

В примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Атмосфера аргона или атмосфера азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л газообразного водорода.

Реакции гидрирования под давлением проводили с использованием гидрогенизатора Parr 3916EKX и гидрогенизатора Qinglan QL-500 или гидрогенизатора HC2-SS.

Реакции гидрирования обычно включают 3 цикла вакуумирования и заполнения водородом.

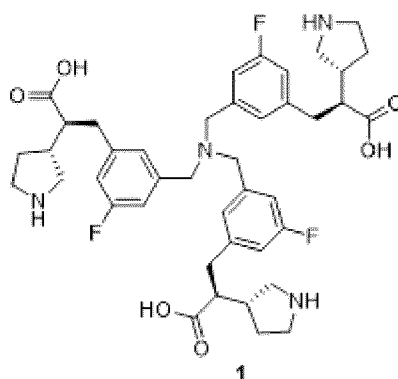
Микроволновые воздействия проводили на микроволновом реакторе CEM Discover-S 908860.

В примерах растворы относятся к водным растворам, если не указано иное.

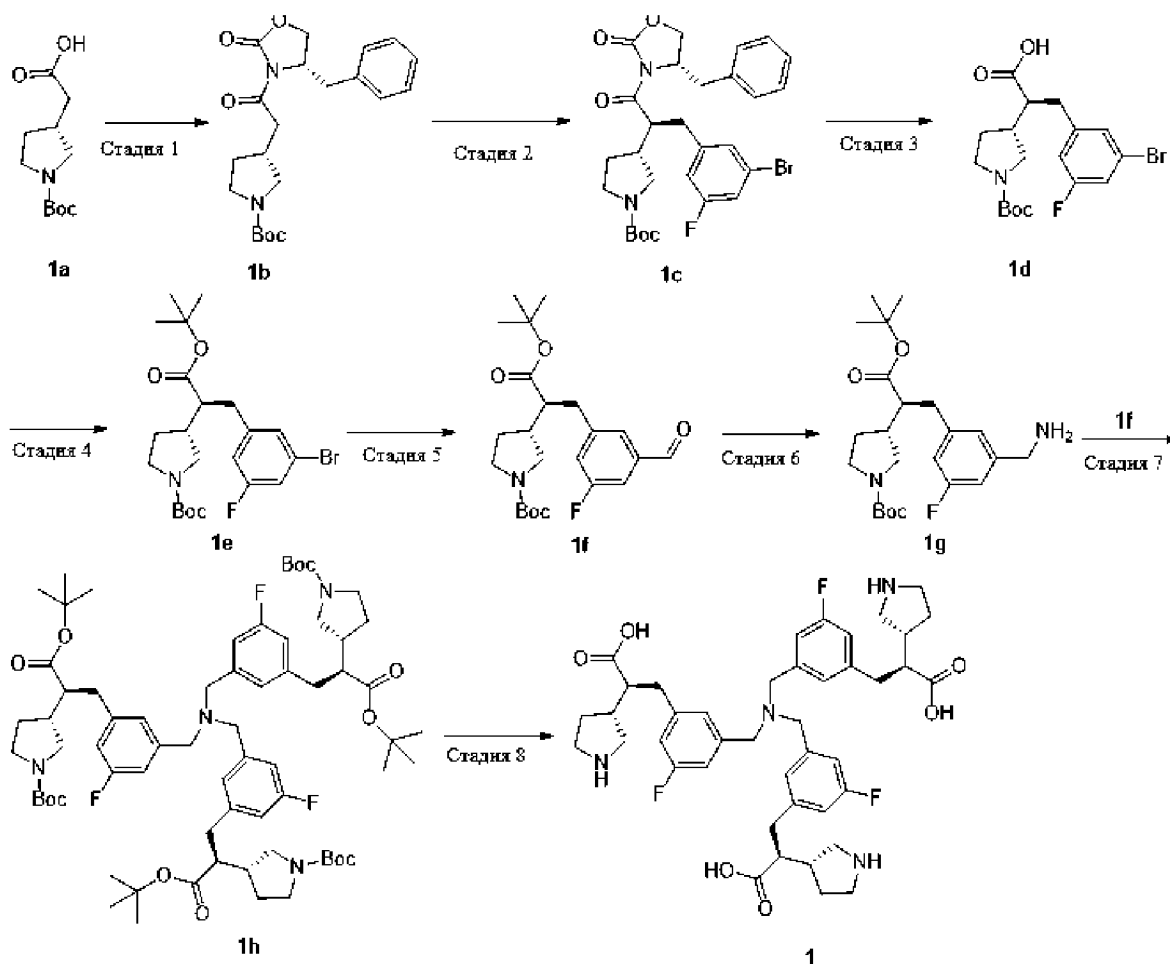
В примерах температура реакции составляла комнатную температуру, т.е. от 20 до 30 °С, если не указано иное.

Мониторинг хода реакции в примерах проводили с использованием тонкослойной хроматографии (TLC). Проявляющие растворители, используемые в реакциях, системы элюента, используемые в очистке с помощью колоночной хроматографии, и системы проявляющего растворителя для тонкослойной хроматографии, корректировали объемное соотношение растворителей в зависимости от полярности соединения или путем добавления небольшого количества основного или кислого реагента, такого как триэтиламин и уксусная кислота.

Пример 1



(2S)-3-(3-{[Бис({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]-5-фторфенил}метил)амино]метил}-5-фторфенил)-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановая кислота (Соединение 1)



Стадия 1: получение трет-бутил (R)-3-(2-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1b)

Исходное вещество (R)-N-трет-бутоксикарбонил-3-тетрагидропирролуksусную кислоту (соединение 1a, 9 г, 39 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (100 мл) и охлаждали раствор до 0 °С. Добавляли триэтиламин (13,6 мл, 98 ммоль) и перемешивали

смесь при 0 °С в течение 5 мин. Добавляли пивалоилхлорид (5,8 г, 47,1 ммоль), при этом поддерживая температуру не более 10 °С. Через 15 мин перемешивания добавляли хлорид лития (1,9 г, 47,1 ммоль) и раствор (S)-4-бензил-2-оксазолидинона (6,9 г, 39 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Добавляли 2 М водный раствор соляной кислоты (500 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением соединения 1b (12,5 г, выход 82%) в виде маслянистой жидкости.

MS (ESI(ионизация электроспреем)): $m/z = 411,1 [M+Na]^+$.

Стадия 2: получение трет-бутил (R)-3-((S)-1-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(3-бром-5-фторфенил)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1c)

Соединение 1b (3,5 г, 9 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл) и охлаждали раствор до 0 °С в атмосфере азота. По каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (10 мл, 10 ммоль). Через 15 мин реакции раствор 3-фтор-5-бромбензилбромида (2,8 г, 10,8 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) медленно добавляли по каплям, и смесь оставляли реагировать в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией), реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 1c (1,8 г, выход 34,6%).

MS (ESI): $m/z = 597,4 [M+Na]^+$.

Стадия 3: получение (S)-3-(3-бром-5-фторфенил)-2-((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)пропановой кислоты (1d)

Соединение 1c (2 г, 3,5 моль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) на ледяной бане. После добавления 1 М пероксида водорода (5 мл) медленно по каплям добавляли 0,5 М водный раствор гидроксида лития (10 мл). Прохождение реакции отслеживали путем LCMS. После завершения реакции по каплям добавляли насыщенный сульфит натрия (10 мл) для гашения реакции и смесь перемешивали в течение 5-10 минут. По каплям добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до >12. Добавляли воду и

проводили экстракцию этилацетатом (100 мл). Водную фазу собирали, pH доводили до около 3 с помощью 2 М водного раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением соединения 1d в виде желтой маслянистой жидкости. Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS (ESI): $m/z = 361,7 [M-C(CH_3)_3+H]^+$.

Стадия 4: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-бром-5-фторфенил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1e)

Соединение 1d (1,8 г, 4,3 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (25 мл) и добавляли О-трет-бутил-N,N'-диизопропилизомочевину (2,17 г, 10,8 ммоль). Смесь нагревали до 65 °С. Через 3 часа реакции добавляли О-трет-бутил-N,N'-диизопропилизомочевину (862 мг, 4,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением соединения 1e (1,3 г, выход 64%).

MS (ESI) $m/z = 361,7 [M-2C(CH_3)_3+H]^+$.

Стадия 5: получение трет-бутил (R)-3-((S)-1-(трет-бутокси)-3-(3-фтор-5-формилфенил)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1f)

Соединение 1e (430 мг, 0,9 ммоль), ацетат палладия (40 мг, 0,2 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (83 мг, 0,2 ммоль), N-формилсахарин (442 мг, 2,1 ммоль), карбонат натрия (270 мг, 2,5 ммоль) и триэтилсилан (174 мг, 1,5 ммоль) добавляли в сосуд вместимостью 20 мл для микроволнового воздействия. В атмосфере азота добавляли безводный N,N-диметилформамид (6 мл), и сосуд немедленно закрывали пластиковой завинчивающейся крышкой. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем реакционную смесь нагревали до 75 °С и оставляли реагировать в течение 16 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 1f (173 мг, выход 50%) в виде желтого масла.

MS (ESI): $m/z = 444,4 [M+Na]^+$.

Стадия 6: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (1g)

Соединение 1f (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в 7 М растворе аммиака в метаноле (2 мл). Добавляли одну каплю уксусной кислоты и добавляли молекулярное сито. После 15 минут перемешивания при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (150 мг, 2,3 ммоль), и сосуд закрывали и подвергали микроволнового воздействия при 80 °С в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 1g (60 мг, выход 60%) в виде желтого масла.

MS (ESI): $m/z = 423,8 [M+H]^+$.

Стадия 7: получение трет-бутил (3R)-3-[(2S)-3-(3-{[бис({3-[(2S)-3-(трет-бутокси)-2-[(3R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-пропионил]-5-фторфенил} метил)амино]метил}-5-фторфенил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (1h)

Соединение 1g (60 мг, 0,14 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (8 мл) и добавляли соединение 1f (180 мг, 0,412 ммоль). При комнатной температуре добавляли 1 каплю уксусной кислоты и добавляли молекулярное сито. Через 15 мин перемешивания добавляли цианоборгидрид натрия (100 мг, 1,4 ммоль) и нагревали смесь до 75 °С. Через 4 часа реакции смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, добавляли и растворяли небольшое количество DMF (диметилформамид). Смесь центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 1h (130 мг, выход 74,2%) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI): $m/z = 1233,9 [M+H]^+$.

Стадия 8: получение (2S)-3-(3-{[бис({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]-5-фторфенил} метил)амино]метил}-5-фторфенил)-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (1)

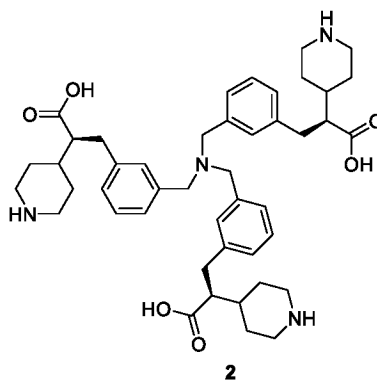
Соединение 1h (130 мг, 0,105 ммоль) растворяли в безводном диоксане (1 мл) и добавляли 4 М раствор хлористого водорода в диоксане (3 мл). Смесь оставляли

реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил/вода + 1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 1 (45 мг, выход 55,8%).

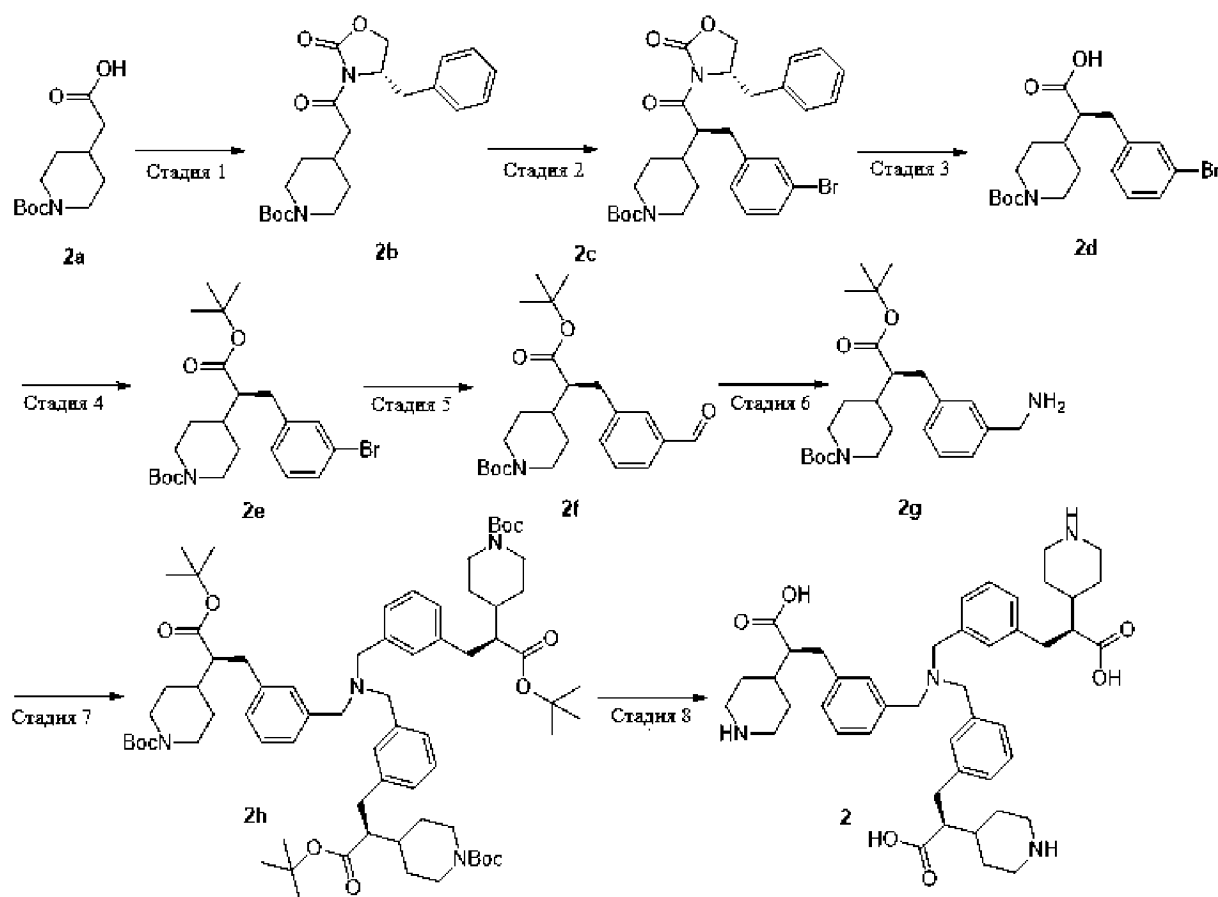
MS (ESI): $m/z = 765,3 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, D_2O) δ 8,45 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 9,7$ Гц, 3H), 7,06 – 7,00 (m, 6H), 4,27 (s, 6H), 3,64 – 3,54 (m, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 3H), 3,32 – 3,22 (m, 3H), 3,08 – 2,99 (m, 3H), 2,88 – 2,73 (m, 6H), 2,56 – 2,42 (m, 6H), 2,20 – 2,08 (m, 3H), 1,78 (d, $J = 9,6$ Гц, 3H).

Пример 2



(2S)-3-(3-{[Бис({3-[(2S)-2-карбокси-2-(пиперидин-4-ил)этил]фенил} метил)амино]метил} фенил)-2-(пиперидин-4-ил)пропановая кислота (2)



Стадия 1: получение трет-бутил (S)-4-(2-(4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (2b)

Исходное вещество 1-трет-бутоксикарбонил-4-пиперидинуксусную кислоту (соединение 2a, 5 г, 21 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл) и охлаждали раствор до 0 °С. Добавляли триэтиламин (7,5 мл, 51 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 5 мин. Добавляли пивалоилхлорид (3,0 г, 24 ммоль), поддерживая при этом температуру не более 10 °С. Через 15 мин перемешивания добавляли хлорид лития (1,0 г, 24 ммоль) и раствор (S)-4-бензил-2-оксазолидинона (3,6 г, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Добавляли 2 М водный раствор соляной кислоты (250 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением соединения 2b (8 г, выход 96,7%) в виде маслянистой жидкости.

MS (ESI): $m/z = 425,6 [M+Na]^+$.

Стадия 2: получение трет-бутил-4-((S)-1-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(3-бромфенил)-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2c)

Соединение 2b (5 г, 12 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (80 мл) и охлаждали раствор до 0 °С в атмосфере азота.

По каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (15 мл, 15 ммоль). Через 15 мин реакции раствор 3-бромбензилбромида (3 г, 12 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) медленно добавляли по каплям, и смесь оставляли реагировать в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 2c (1,8 г, выход 25,3%).

MS (ESI): $m/z = 593,5 [M+Na]^+$.

Стадия 3: получение (S)-3-(3-бромфенил)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)пропановой кислоты (2d)

Соединение 2c (1,5 г, 2,6 моль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) на ледяной бане. После добавления 1 М пероксида водорода (3,5 мл) медленно по каплям добавляли 0,5 М водный раствор гидроксида лития (7 мл). Прохождение реакции отслеживали путем LCMS. После завершения реакции по каплям добавляли насыщенный сульфит натрия (8 мл) для гашения реакции и смесь перемешивали в течение 5-10 минут. По каплям добавляли 5 М водный раствор гидроксида натрия для доведения pH до >12. Добавляли воду и проводили экстракцию этилацетатом (80 мл). Водную фазу собирали, pH доводили до около 3 с помощью 2 М водного раствора соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением соединения 2d в виде желтой маслянистой жидкости. Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS (ESI): $m/z = 358,7 [M-C(CH_3)_3+H]^+$.

Стадия 4: получение трет-бутил (S)-4-(3-(3-бромфенил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2e)

Соединение 2d (1,0 г, 2,4 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) и добавляли О-трет-бутил-N,N'-диизопропилизомочевину (1,21 г, 6 ммоль). Смесь нагревали до 65 °С. Через 3 часа реакции добавляли О-трет-бутил-N,N'-диизопропилизомочевину (481

мг, 2,4 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением соединения 2e (600 г, выход 52,8%).

MS (ESI) $m/z = 358,7 [M-2C(CH_3)_3+H]^+$.

Стадия 5: получение трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксид)-3-(3-формилфенил)-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2f)

Соединение 2e (600 мг, 1,2 ммоль), ацетат палладия (58 мг, 0,3 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (102 мг, 0,3 ммоль), N-формилсахарин (622 мг, 3,0 ммоль), карбонат натрия (380 мг, 3,6 ммоль) и триэтилсилан (256 мг, 2,2 ммоль) добавляли в сосуд вместимостью 20 мл для микроволнового воздействия. В атмосфере азота добавляли безводный N,N-диметилформамид (10 мл), и сосуд немедленно закрывали пластиковой завинчивающейся крышкой. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем реакционную смесь нагревали до 75 °C и оставляли реагировать в течение 16 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 2f (180 мг, выход 33,7%) в виде желтого масла.

MS (ESI): $m/z = 440,3 [M+Na]^+$.

Стадия 6: получение трет-бутил (S)-4-(3-(3-(аминометил)фенил)-1-(трет-бутоксид)-1-оксопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2g)

Соединение 2f (80 мг, 0,19 ммоль) растворяли в 7 М растворе аммиака в метаноле (2 мл) и добавляли 1 каплю уксусной кислоты. После 15 минут перемешивания при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (150 мг, 2,3 ммоль), и сосуд закрывали и подвергали микроволновому воздействию при 80 °C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 2g (40 мг, выход 50%) в виде желтого масла.

MS (ESI): $m/z = 419,4 [M+H]^+$.

Стадия 7: получение трет-бутил-4-[(2S)-3-(3-{[бис({3-[(2S)-3-(трет-бутокси)-2-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-3-пропионил]фенил}метил)амино]метил}фенил)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (2h)

Соединение 2g (50 мг, 0,14 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (8 мл) и добавляли 2f (120 мг, 0,412 ммоль). При комнатной температуре добавляли 1 каплю уксусной кислоты и добавляли молекулярное сито. Через 15 мин перемешивания добавляли цианоборгидрид натрия (100 мг, 1,4 ммоль) и нагревали смесь до 75 °С. Через 4 часа реакции смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, добавляли и растворяли небольшое количество DMF (диметилформамид). Смесь центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 2h (100 мг, выход 68,5%) в виде белого твердого вещества.

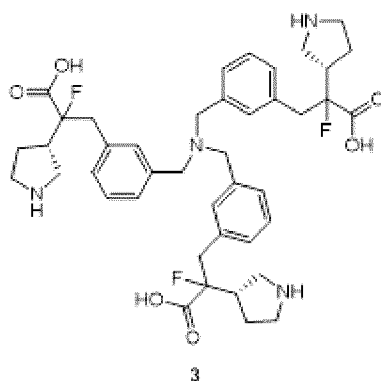
MS (ESI): $m/z = 1221,9 [M+H]^+$.

Стадия 8: получение (2S)-3-(3-{[бис({3-[(2S)-2-карбокси-2-(пиперидин-4-ил)этил]фенил}метил)амино]метил}фенил)-2-(пиперидин-4-ил)пропановая кислота (2)

Соединение 2h (100 мг, 0,08 ммоль) растворяли в безводном диоксане (0,8 мл) и добавляли 4 М раствор хлористого водорода в диоксане (2,5 мл). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил/вода + 1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 2 (30 мг, выход 48,7%).

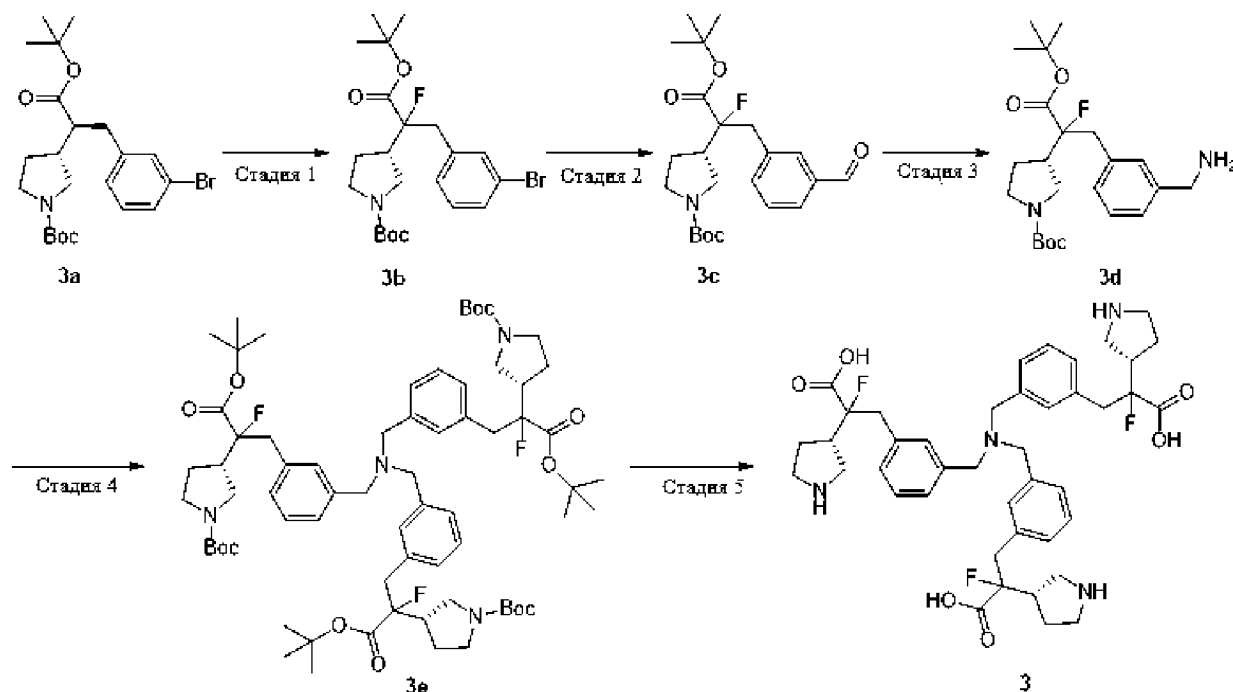
MS (ESI): $m/z = 753,9 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, D_2O) δ 8,46 (s, 1H), 7,45 – 7,32 (m, 6H), 7,27 – 7,18 (m, 6H), 4,30 (s, 6H), 3,55 – 3,38 (m, 6H), 3,06 – 2,91 (m, 9H), 2,77 – 2,67 (m, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 3H), 2,23 – 2,13 (m, 3H), 1,96 – 1,76 (m, 6H), 1,63 – 1,45 (m, 6H).



3

3-[3-({Бис[3-{2-карбокси-2-фтор-2-[(3S)-пирролидин-3-ил]этил} фенил)метил]амино} метил)фенил]-2-фтор-2-[(3S)-пирролидин-3-ил]пропановая кислота (3)



Стадия 1: получение трет-бутил (3S)-3-(3-(3-бромфенил)-1-(трет-бутокси)-2-фтор-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (3b)

Соединение 3a (2,4 г, 5,28 ммоль), полученное с использованием способа, описанного в патенте WO2020247429, растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл) и охлаждали раствор до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Добавляли 2 М раствор диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (5,28 мл). Через 30 мин реакции при низкой температуре добавляли N-фторбисбензолсульфонамид (5,0 г, 15,85 ммоль). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 16 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор

хлорида аммония и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 3b (2 г, выход 80%).

MS (ESI) $m/z = 372,2 [M+H-100]^+$.

Стадия 2: получение трет-бутил (3S)-3-(1-(трет-бутоксид)-2-фтор-3-(3-формилфенил)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (3c)

Соединение 3b (1000 мг, 2,12 ммоль), N-формилсахарин (894 мг, 4,23 ммоль), ацетат палладия (48 мг, 0,21 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (181 мг, 0,42 ммоль) и триэтилсилан (902 мг, 4,23 ммоль) добавляли в сосуд для микроволнового воздействия, а затем добавляли N,N-диметилформамид (15 мл). После продувки азотом смесь оставляли реагировать в течение ночи при 80 °C. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 3c (350 мг, выход 39%).

MS (ESI) $m/z = 444,3 [M+Na]^+$.

Стадия 3: получение трет-бутил (3S)-3-(3-(3-(аминометил)фенил)-1-(трет-бутоксид)-2-фтор-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (3d)

Соединение 3c (130 мг, 0,31 ммоль) добавляли в сосуд для микроволновой печи и растворяли в метаноле (2 мл), и добавляли 7 М раствор аммиака в метаноле (2 мл) и 1 каплю уксусной кислоты. После 30 минут перемешивания при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (92 мг, 1,54 ммоль) и смесь подвергали микроволновому излучению при 80 °C в течение 1 часа. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 3d (50 мг, выход 38%) в виде бледно-желтого масла.

MS (ESI) $m/z = 423,6 [M+H]^+$.

Стадия 4: получение трет-бутил (3S)-3-[3-(3-{[бис({3-[3-(трет-бутокси)-2-[(3S)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил]-2-фтор-3-пропионил]фенил}метил)амино}метил}фенил)-1-(трет-бутокси)-2-фтор-1-оксопропан-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (3e)

Соединение 3d (50 мг, 0,12 ммоль) и 3c (100 мг, 0,24 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 1 каплю уксусной кислоты. После 30 мин перемешивания при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (92 мг, 1,54 ммоль). Смесь оставляли реагировать при 60 °C в течение 5 часов. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 3e (80 мг, выход 55%) в виде бледно-желтого масла.

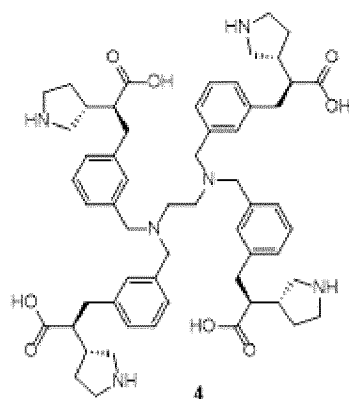
MS (ESI) $m/z = 1233,9 [M+H]^+$.

Стадия 5: получение 3-[3-({бис[3-(2-карбокси-2-фтор-2-[(3S)-пирролидин-3-ил]этил}фенил)метил]амино}метил)фенил]-2-фтор-2-[(3S)-пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (3)

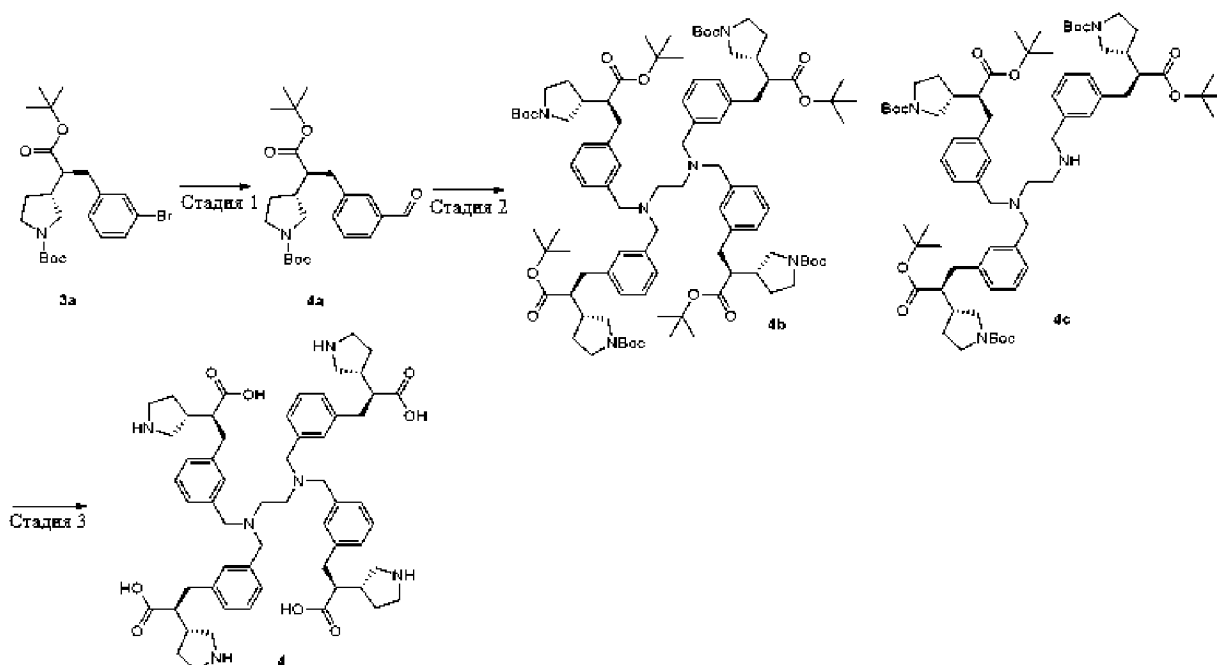
Соединение 3e (80 мг, 0,07 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли 4 М раствор хлористого водорода в диоксане (2 мл). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил/вода + 1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 3 (20 мг, выход 40%).

MS (ESI) $m/z = 765,6 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, D_2O) δ 8,45 (s, 1,5H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,34 (d, $J = 7,7$ Гц, 3H), 7,32 – 7,25 (m, 6H), 4,17 (s, 6H), 3,59 – 3,44 (m, 3H), 3,43 – 3,25 (m, 6H), 3,22 (s, 3H), 3,20 – 3,09 (m, 6H), 3,09 – 2,95 (m, 3H), 2,40 – 2,27 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 1H).



(2S)-3-{3-[(2-[Бис({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил} метил)амино]этил)}({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил} метил)амино)метил]фенил}-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановая кислота (4)



Стадия 1: получение трет-бутил (R)-3-((S)-1-(трет-бутокси)-3-(3-формилфенил)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (4a)

Соединение 3a (400 мг, 0,9 ммоль), N-формилсахарин (428 мг, 2,0 ммоль), ацетат палладия (40 мг, 0,2 ммоль), 1,4-бис(дифенилфосфино)бутан (83 мг, 0,2 ммоль) и триэтилсилан (0,24 мл, 1,5 ммоль) добавляли в сосуд для микроволнового воздействия, а затем добавляли N,N-диметилформамид (6 мл). После продувки азотом смесь оставляли реагировать в течение ночи при 75 °С. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой

колоночной флэш-хроматографии (ацетонитрил/вода) с получением соединения 4a (270 мг, выход 76%) в виде желтого масла.

MS (ESI): $m/z = 404,5 [M+H]^+$.

Стадия 2: получение трет-бутила (3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-[бис({3-[(2S)-3-(трет-бутокси)-2-[(3R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-пропионил]фенил}метил)амино]этил}({3-[(2S)-3-(трет-бутокси)-2-[(3R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-пропионил]фенил}метил)амино)метил]фенил}-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (4b) и трет-бутил (3R)-3-[(2S)-1-(трет-бутокси)-3-(3-{[(3-[(2S)-3-(трет-бутокси)-2-[(3R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-пропионил]фенил}метил)({2-[(3-[(2S)-3-(трет-бутокси)-2-[(3R)-1-[(трет-бутокси)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-пропионил]фенил}метил)амино]этил}))амино]метил}фенил)-1-оксопропан-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (4c)

Этилендиамин (11 мг, 0,18 ммоль) и соединение 4a (320 мг, 0,79 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 1 каплю уксусной кислоты. После 30 минут перемешивания при комнатной температуре добавляли цианоборгидрид натрия (60 мг, 0,99 ммоль), и смесь нагревали до 60 °C и оставляли реагировать в течение 5 часов. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии (вода/ацетонитрил) с получением соединения 4b (50 мг, выход 16%) и соединения 4c (150 мг, выход 62%) в виде бледно-желтых масел.

Соединение 4b: MS (ESI) $m/z = 1610,2 [M+H]^+$.

Соединение 4c: MS (ESI) $m/z = 1222,6 [M+H]^+$.

Стадия 3: Получение (2S)-3-{3-[(2-[бис({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил}метил)амино]этил}({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил}метил)амино)метил]фенил}-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (4)

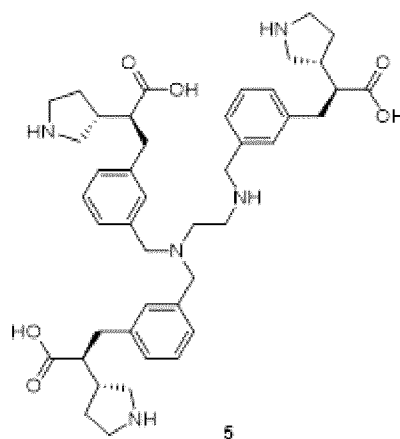
Соединение 4b (50 мг, 0,07 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли 4 M раствор хлористого водорода в диоксане (2 мл). Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с

помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил/вода + 1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 4 (10 мг, выход 87%).

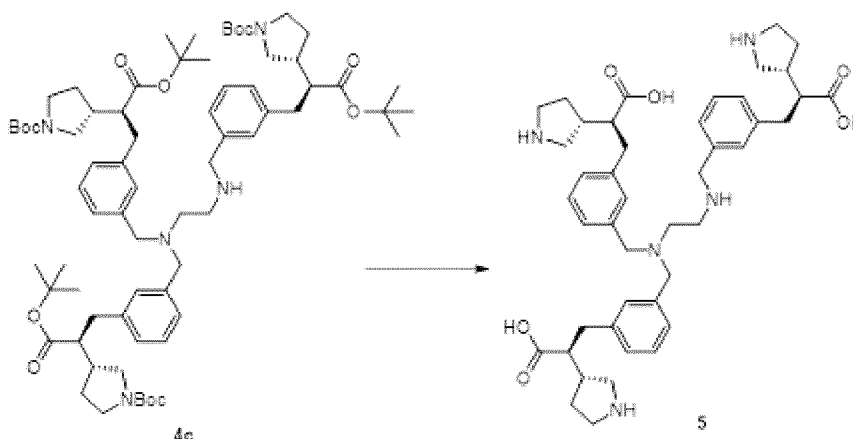
MS (ESI) $m/z = 985,3 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, D_2O) δ 8,44 (s, 3H), 7,39 – 7,32 (m, 4H), 7,31 – 7,26 (m, 4H), 7,18 – 7,06 (m, 8H), 3,88 (s, 8H), 3,55 – 3,47 (m, 4H), 3,44 – 3,36 (m, 4H), 3,31 – 3,17 (m, 4H), 3,05 – 2,87 (m, 8H), 2,84 – 2,71 (m, 8H), 2,55 – 2,37 (m, 8H), 2,21 – 2,03 (m, 4H), 1,84 – 1,62 (m, 4H).

Пример 5



(2S)-3-(3-{{(3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил} метил)}(2-[[{3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил} метил)амино]этил})амино]метил}фенил)-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановая кислота (5)



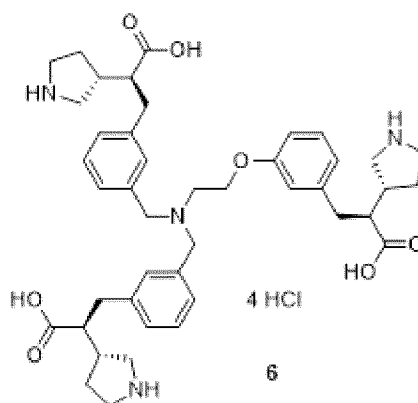
Соединение 4с (80 мг, 0,06 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) и добавляли 4 М раствор хлористого водорода в диоксане (2 мл). Смесь оставляли реагировать при

комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, контролируемой с помощью LCMS, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил/вода + 1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения 5 (20 мг, выход 40%).

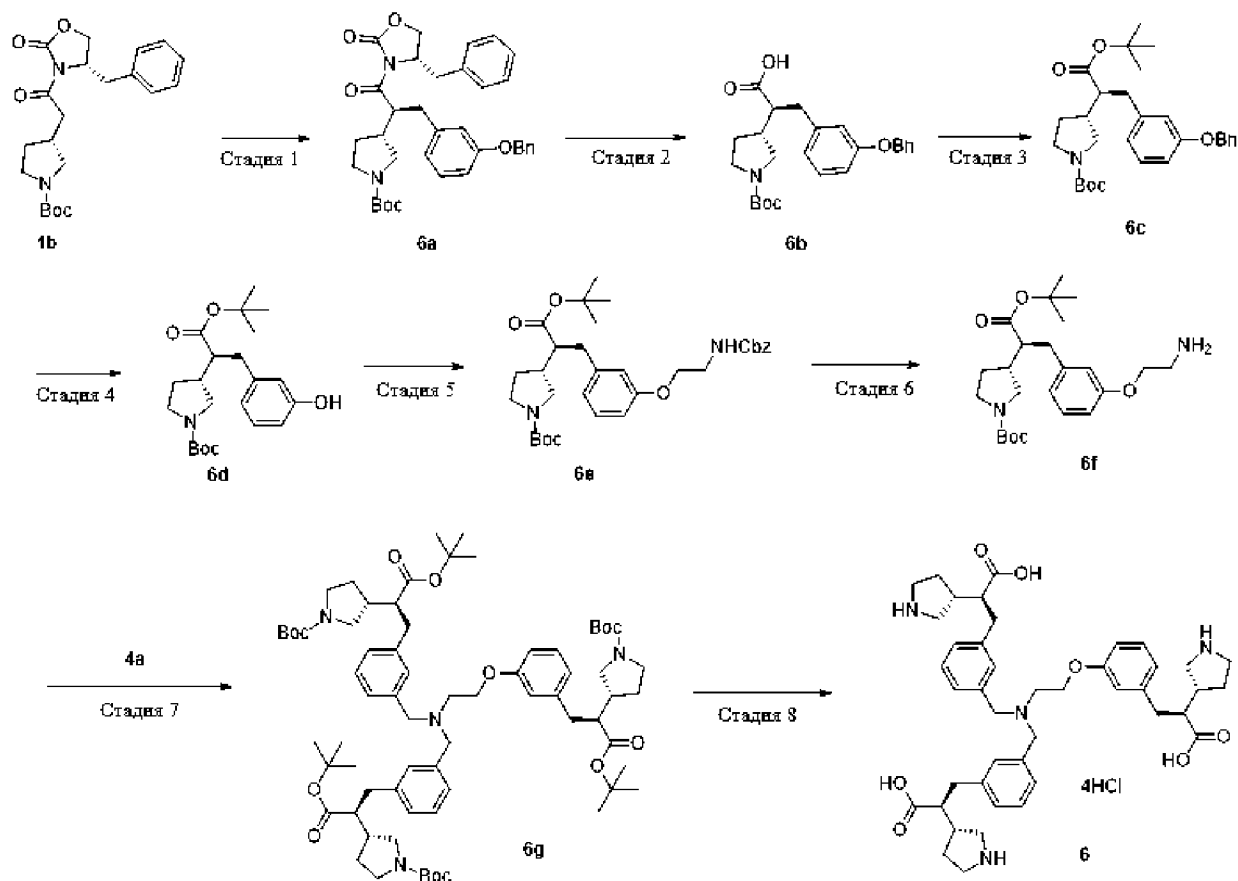
MS (ESI) $m/z = 754,5 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, D_2O) δ 8,43 (s, 3H), 7,44 – 7,31 (m, 6H), 7,30 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 4,28 – 4,03 (m, 6H), 3,66 – 3,53 (m, 3H), 3,48 – 3,39 (m, 3H), 3,33 – 2,97 (m, 10H), 2,91 – 2,73 (m, 6H), 2,57 – 2,40 (m, 6H), 2,24 – 2,05 (m, 3H), 1,83 – 1,66 (m, 3H).

Пример 6



Тетрагидрохлорид (2S)-3-(3-{{(2-{{3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенокси}этил)}(3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил} метил)амино]метил} фенил)-2-[(3R)-пирролидин-3-ил] пропановой кислоты (6)



Стадия 1: получение трет-бутил (R)-3-((S)-1-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-(3-(бензилокси)фенил)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (6a)

Соединение 1b (10,0 г, 25,74 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота и охлаждали раствор до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. По каплям добавляли 1 М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (31 мл, 31 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор 3-бензилоксибромбензила (8,56 г, 30,89 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл). Через 1 ч реакции смесь нагревали до $0\text{-}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ и оставляли реагировать в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) и проводили экстракцию метил-трет-бутиловым эфиром ($50\text{ мл} \times 2$). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением соединения 6a (7,08 г, выход: 47,0%).

Стадия 2: получение (S)-3-(3-(бензилокси)фенил)-2-((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)пропановой кислоты (6b)

Соединение 6a (7 г, 11,983 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (70 мл) и воде (35 мл) и добавляли перекись водорода (30%) (4,07 г, 35,95 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (431 мг, 17,97 ммоль). Смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. pH доводили до >13 с помощью 2 М раствора гидроксида натрия и проводили экстракцию метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл × 2). Значение pH водной фазы доводили до <3 с помощью 2 М раствора соляной кислоты и проводили экстракцию метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта соединения 6b (3,11 г). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-(бензилокси)фенил)-1-(трет-бутоксид)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (6c)

Неочищенный продукт соединения 6b (3,1 г, 7,29 ммоль) с предыдущей стадии растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (60 мл) и добавляли 2-трет-бутил-1,3-диизопропилизомочевину (5,84 г, 29,14 ммоль). Смесь нагревали до 65 °C и оставляли реагировать в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха при сниженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения 6c (2,5 г, выход в две стадии: 43,3%).

Стадия 4: получение трет-бутил (R)-3-((S)-1-(трет-бутоксид)-3-(3-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (6d)

Соединение 6c (2,5 г, 5,19 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл) в атмосфере водорода и добавляли Pd/C (0,80 г). Смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 6d (1,78 г, выход: 87,6%).

Стадия 5: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этокси)фенил)-1-(трет-бутоксид)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (6e)

Соединение 6d (400 мг, 0,99 ммоль), бензил-N-(2-бромэтил)карбамат (280 мг, 1,09 ммоль) и карбонат цезия (803 мг, 2,47 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (8 мл),

и смесь нагревали до 80 °С и оставляли реагировать в течение 3 ч. Добавляли воду (40 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали под давлением с получением остатка, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 8:1) с получением соединения 6e (300 мг, выход 53,5%).

Стадия 6: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-(2-аминоэтокси)фенил)-1-(трет-бутоксид)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (6f)

Соединение 6e (300 мг, 0,528 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) в атмосфере водорода и добавляли Pd/C (100 мг). Смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 6f (150 мг, выход 65,4%).

Стадия 7: получение трет-бутил (3R)-3-[(2S)-1-(трет-бутоксид)-3-(3-{{(2-{{3-[(2S)-3-(трет-бутоксид)-2-[(3R)-1-[(трет-бутоксид)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-оксопропил]феноксид)этил}}(3-[(2S)-3-(трет-бутоксид)-2-[(3R)-1-[(трет-бутоксид)карбонил]пирролидин-3-ил]-3-оксопропил]фенил} метил)амино)метил} фенил)-1-оксопропан-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (6g)

Соединение 6f (150 мг, 0,35 ммоль) и соединение 4a (278,6 мг, 0,69 ммоль) растворяли в изопропанолем (6 мл) на ледяной бане и добавляли 1 каплю ледяной уксусной кислоты. Смесь инкубировали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (292,6 мг, 1,38 ммоль) и медленно нагревали смесь до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение ночи. Значение pH доводили до 8-9 насыщенным раствором бикарбоната натрия и проводили экстракцию этилацетатом (40 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (480 мг), и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 6g (250 мг, выход 59,9%).

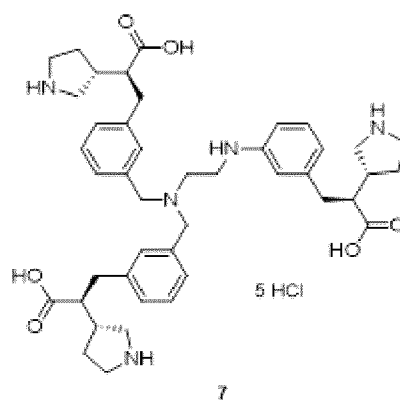
Стадия 8: получение тетрагидрохлорида (2S)-3-(3-{{(2-{{3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]феноксид)этил}}(3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил} метил)амино)метил} фенил)-2-[(3R)-пирролидин-3-ил] пропановой кислоты (6)

Соединение 6g (100 мг, 0,083 ммоль) добавляли к 4 М раствору соляной кислоты в диоксане (4 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Супернатант удаляли с получением твердого вещества, а твердое вещество промывали этилацетатом и лиофилизировали с получением соединения 6 (50 мг, выход 68,5%).

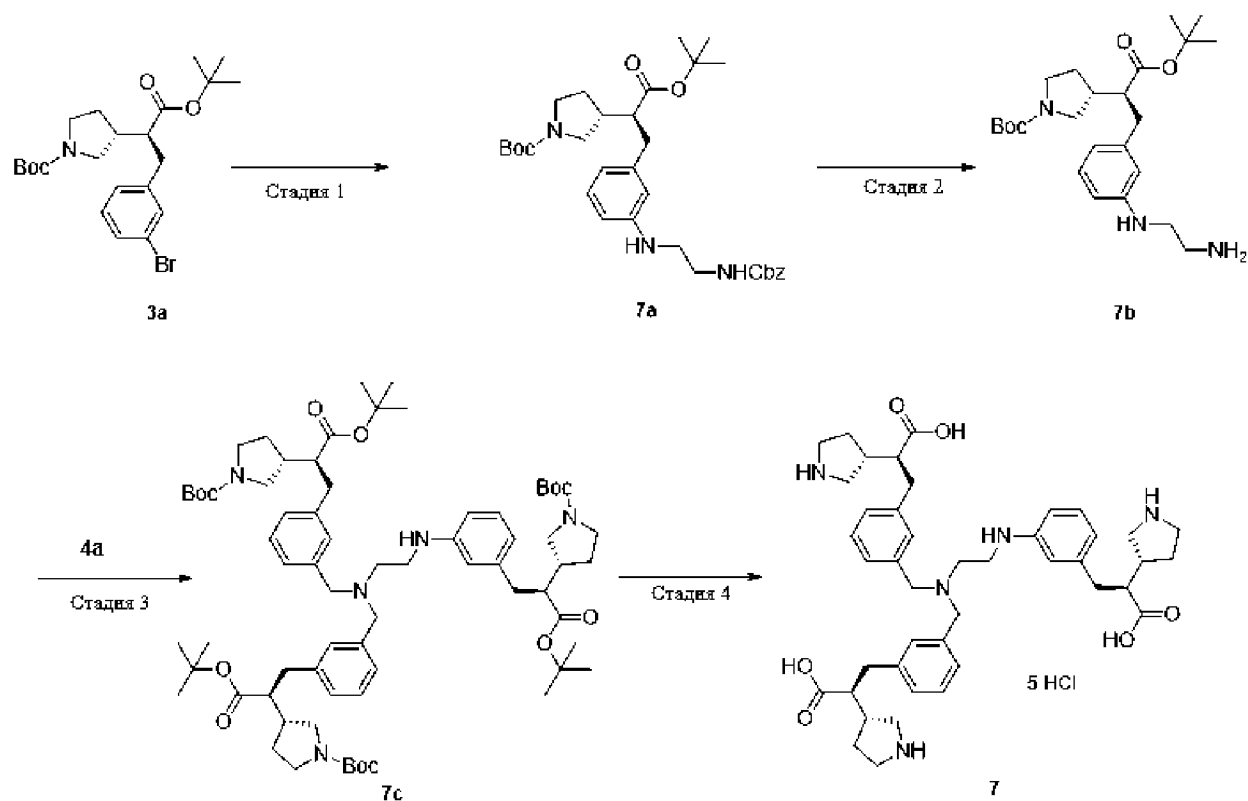
MS m/z (ESI): 741,3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 МГц, D₂O): δ 7,42-7,16 (m, 9H), 6,86 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,43 (s, 4H), 4,14-3,97 (m, 2H), 3,62-3,45 (m, 5H), 3,45-3,30 (m, 3H), 3,29-3,14 (m, 3H), 3,07-2,98 (m, 3H), 2,93-2,63 (m, 9H), 2,61-2,39 (m, 3H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 3H).

Пример 7



Пентагидрохлорид (2S)-3-[3-({[2-({[3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил}амино)этил]({3-[(2S)-2-карбокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил}метил)амино}метил)фенил]-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (7)



Стадия 1: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)амино)фенил)-1-(трет-бутокс)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (7a)

Соединение 3a (700 мг, 1,54 ммоль), N-бензилоксикарбонилэтилендиамин (448,81 мг, 2,31 ммоль), BrettPhos Pd G3 (49,9 мг, 0,06 ммоль), карбонат калия (638,7 мг, 4,62 ммоль) и диоксан (10 мл) взвешивали в реакционной колбе и систему трижды продували газообразным азотом. Смесь оставляли реагировать в течение ночи при 100 °С. Мониторинг LCMS показал наличие сгенерированного продукта. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, и смесь разделяли. Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией с получением соединения 7a (400 мг, 45,7%).

Стадия 2: получение трет-бутил (R)-3-((S)-3-(3-(2-аминоэтил)амино)фенил)-1-(трет-бутокс)-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (7b)

Соединение 7a (400 мг, 0,71 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг) взвешивали в реакционной колбе и добавляли метанол (10 мл). Систему трижды продували газообразным азотом и трижды газообразным водородом, и смесь оставляли реагировать в течение ночи под водородным баллоном. Мониторинг LCMS показал наличие сгенерированного продукта.

Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта соединения 7b (200 мг, 65,5%).

Стадия 3: получение трет-бутил (3R)-3-[(2S)-1-(трет-бутоксидкарбонил)пирролидин-3-ил]-3-оксопропил]фенил}аминоэтил]({3-[(2S)-3-(трет-бутоксидкарбонил)пирролидин-3-ил]-3-оксопропил]фенил}метил)амино}метил)фенил]-1-оксопропан-2-ил]пирролидин-1-карбоксилата (7c)

Соединение 7b (150 мг, 0,35 ммоль) и 4a (349 мг, 0,87 ммоль) взвешивали в реакционной колбе. Добавляли изопропанол (10 мл) и добавляли одну каплю уксусной кислоты. Смесь перемешивали в течение 1 часа на ледяной бане, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (218,9 мг, 1,04 ммоль). Смесь оставляли реагировать в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и этилацетат, и смесь разделяли. Органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии с получением соединения 7c (100 мг, 23,9%).

Стадия 4: получение пентагидрохлорида (2S)-3-[3-({2-({3-[(2S)-2-карбоксихидрокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил}аминоэтил]({3-[(2S)-2-карбоксихидрокси-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]этил]фенил}метил)амино}метил)фенил]-2-[(3R)-пирролидин-3-ил]пропановой кислоты (7)

Взвешивали соединение 7c (100 мг, 8,3 ммоль) и добавляли 4 М раствор соляной кислоты в диоксане (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи. Супернатант удаляли с получением твердого вещества. Твердое вещество промывали этилацетатом и растворяли в воде, а раствор лиофилизировали с получением соединения 7 (70 мг, 72,1%).

MS m/z (ESI): 740,4 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 МГц, D₂O): δ 7,45-7,21 (m, 8H), 7,12 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,53-6,38 (m, 2H), 4,41 (s, 4H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,51-3,39 (m, 3H), 3,38-3,18 (m, 8H), 3,15-2,99 (m, 2H), 2,98-2,67 (m, 9H), 2,66-2,46 (m, 4H), 2,26-2,06 (m, 3H), 1,84-1,69 (m, 3H).

Биологические анализы

Пример испытания 1: Тест на активность соединений при ингибировании сборки Lp(a)

В изобретении использовался метод ELISA (иммуноферментный анализ) с двойным антителом для измерения эффективности сборки белка Apo(a) и ApoB. Антитела представляли собой антитело к захвату ApoB (Mabtech) и антитело к детектору Apo(a) (Abcam); испытуемые образцы представляли собой плазму от трансгенных мышей hApo(a) и hApoB человека и были разбавлены в 500 раз перед использованием.

Этапы эксперимента: Равные количества сыворотки Apo(a) и ApoB смешивали с серийно разбавленным тестируемым соединением (самая высокая концентрация при 100 нМ, серийно разбавленная в 3 раза). Смесь инкубировали в инкубаторе при 37 °C в течение 2 часов. Затем реакцию прекращали путем добавления 6-аминокапроновой кислоты (EACA, приобретенной у Sigma) до конечной концентрации 150 мМ. Затем постреакционный раствор добавляли к планшету для ELISA, предварительно покрытому антителом ApoB-Capture, и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем планшет промывали 4 раза промывочным буфером; добавляли биотинилированное антитело к детектору Apo(a), и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Планшет промывали и добавляли раствор хромогенного субстрата 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМВ, приобретенный у Abcam). После того, как планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 15 минут, добавляли реакционный стоп-раствор. Сразу после того, как раствор хорошо перемешивали, измеряли оптическую плотность при 450 нм с помощью считывающего устройства для микропланшетов. Наконец, анализ данных и расчет IC₅₀ выполняли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 9.

0% степень ингибирования для сборки белка Apo(a) и ApoB соответствует значению OD (оптическая плотность), где концентрация соединения составляла 0 (1% DMSO); 100% степень ингибирования для сборки белка Apo(a) и ApoB соответствует значению OD, где был добавлен только раствор белка ApoB (разбавление плазмы от мышей hApoB).

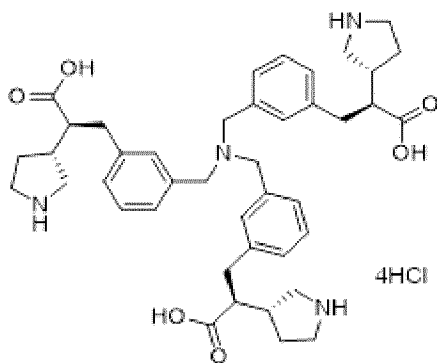
Результаты экспериментов:

Таблица 1 Активность соединений согласно настоящему изобретению в ингибировании сборки Lp(a)

| Состав | Сборка Lp(a), IC ₅₀ (нМ) |
|--------|-------------------------------------|
| 1 | 0,75 |

| | |
|---|------|
| 2 | 1,7 |
| 3 | 1,4 |
| 4 | 0,85 |
| 5 | 0,78 |
| 6 | 0,41 |
| 7 | 0,76 |

Заключение: Соединения по изобретению оказывали значительное ингибирующее действие на сборку Lp(a).



(Эталон 1, полученный со ссылкой на способ согласно примеру 1 из CN114008021)

Пример испытания 2: Фармакокинетический эксперимент *in vivo* на биглях

В качестве подопытных животных использовали биглей. После внутрижелудочного введения соединения по настоящему изобретению собакам породы бигль определяли концентрации в плазме в разные моменты времени с помощью LC/MS/MS. Изучали фармакокинетическое поведение соединения по настоящему изобретению у собак породы бигль и оценивали его фармакокинетический профиль.

Испытуемые животные: 2 здоровых самца бигля в возрасте 8-36 месяцев на группу

Получение раствора соединения: определенное количество соединения взвешивали и добавляли нормальный физиологический раствор с получением 2 мг/мл бесцветного прозрачного раствора.

Введение: бигли голодали в течение ночи, а затем внутрижелудочно вводили дозы. И эталон 1, и соединение 6 вводили в дозе 10 мг/кг.

Процедура: биглям внутрижелудочно вводили соединение по настоящему изобретению. Образцы крови объемом около 0,6 мл собирали из периферической вены через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы и помещали в пробирки,

содержащие EDTA-K2. Образцы крови центрифугировали при около 4 °С при 2000 об/мин в течение 10 мин для отделения плазмы, и плазму хранили при -75 °С.

Определение содержания тестируемого соединения в плазме бигля в эти разные моменты времени сбора крови: Образцы 33 мкл (30 мкл плазмы и 3 мкл холостого раствора) плазмы бигля, собранные в эти моменты времени после введения дозы, отбирали и добавляли к 18 мкл 6% раствора хлорной кислоты. После 30 с перемешивания смесь центрифугировали при температуре 4 °С при 3900 об/мин в течение 15 мин и затем добавляли 200 мкл подщелачиваемого (рН доводили до 10-11 аммиачной водой) раствора ацетонитрила, содержащего дексаметазон в качестве внутреннего стандарта, для осаждения белка. После 30 с вихревого перемешивания смесь центрифугировали при 4 °С при 3900 об/мин в течение 15 мин. Супернатанты образцов плазмы отбирали и 3-кратно разбавляли водой и 8 мкл разбавления брали для анализа LC/MS/MS.

Фармакокинетические параметры

После определения концентраций в плазме с помощью анализа LC/MS/MS фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного обеспечения WinNonlin 6.1 и метода некомпартментной модели. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению у биглей показаны в Таблице 2 ниже.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению после перорального введения биглям

| № | Доза | Максимальная концентрация в плазме | Площадь под кривой | Период полувыведения |
|--------------|-------|------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| | мг/кг | C _{max} (нг/мл) | AUC (нг·мл·ч) | T _{1/2} (ч) |
| Эталон 1 | 10 | 1628 | 22950 | 20,7 |
| Соединение 6 | 10 | 2473 | 28594 | 18,3 |

Заключение: Соединение 6 демонстрирует лучшую пероральную абсорбцию у биглей, что приводит к лучшему воздействию на плазму и более длительному периоду полувыведения. Он обладает превосходным фармакокинетическим профилем и при пероральном введении обладает значительными преимуществами.

Пример испытания 3: Фармакокинетический эксперимент *in vivo* на яванских

макаках

В качестве подопытных животных использовали яванских макак. После внутрижелудочного введения соединения по настоящему изобретению яванским макакам определяли концентрации в плазме в разные моменты времени с помощью LC/MS/MS. Изучали фармакокинетическое поведение соединения по настоящему изобретению у яванских макак и оценивали его фармакокинетический профиль.

Испытуемые животные: 2 здоровых яванских макака в возрасте 24-36 месяцев на группу (один самец и одна самка)

Получение раствора соединения: определенное количество соединения взвешивали и добавляли нормальный физиологический раствор с получением 10 мг/мл (эталон 1) и 3 мг/мл (соединение 6) бесцветных прозрачных растворов.

Введение: яванские макаки голодали в течение ночи, а затем внутрижелудочно вводили дозы. Эталон 1 вводили в дозе 50 мг/кг, а соединение 6 вводили в дозе 15 мг/кг.

Способ: яванским макакам внутрижелудочно вводили соединение по настоящему изобретению. Образцы крови объемом около 0,5 мл собирали из периферической вены через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы и помещали в пробирки, содержащие EDTA-K2. Образцы крови центрифугировали при около 4 °C при 2000 об/мин в течение 10 мин для отделения плазмы, и плазму хранили при -75 °C.

Определение содержания тестируемого соединения в плазме яванского макака в эти разные моменты времени сбора крови: Образцы 33 мкл (30 мкл плазмы и 3 мкл холостого раствора) плазмы яванского макака, собранные в эти моменты времени после введения дозы, отбирали и добавляли к 18 мкл 6% раствора хлорной кислоты. После 30 с перемешивания смесь центрифугировали при температуре 4 °C при 3900 об/мин в течение 15 мин и затем добавляли 200 мкл подщелачиваемого (рН довели до 10-11 аммиачной водой) раствора ацетонитрила, содержащего дексаметазон в качестве внутреннего стандарта, для осаждения белка. После 30 с вихревого перемешивания смесь центрифугировали при 4 °C при 3900 об/мин в течение 15 мин. Супернатанты образцов плазмы отбирали и 3-кратно разбавляли водой и 8 мкл разбавления брали для анализа LC/MS/MS.

Фармакокинетические параметры

После определения концентраций в плазме с помощью анализа LC/MS/MS

фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного обеспечения WinNonlin 6.1 и метода некомпартментной модели. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению у яванских макак показаны в Таблице 3 ниже.

Таблица 3. Фармакокинетические параметры соединения по настоящему изобретению после перорального введения яванским макакам

| № | Доза | Максимальная концентрация в плазме | Площадь под кривой | Площадь под кривой единичной дозы | Период полувыведения |
|--------------|-------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | мг/кг | C_{max} (нг/мл) | AUC (нг/мл*ч) | AUC/D (нг/мл*ч) | $T_{1/2}$ (ч) |
| Эталон 1 | 50 | 2192 | 22153 | 443 | 17,7 |
| Соединение 6 | 15 | 2367 | 33067 | 2204 | 16,6 |

Заключение: Соединение 6 демонстрирует лучшую пероральную абсорбцию у яванских макак, и его воздействие на плазму было почти в 5 раз выше, чем у эталона 1, что указывает на то, что фармакокинетические свойства соединения по настоящему изобретению значительно лучше, чем у эталона 1.

Тестовый пример 4: Эксперимент с переносимостью однократных высоких доз на мышах

Мышей C57/6J использовали в качестве подопытных животных и вводили высокую дозу соединения по настоящему изобретению перорально через желудочный зонд. Клинические наблюдения проводили на мышах и оценивали безопасность соединения по настоящему изобретению.

Экспериментальный метод: 8 самцов мышей C57/6J пронумеровали 1-8 и взвешивали. Мыши голодали в течение 4 ч перед экспериментом и взвешивали после голодания (0 ч). Шесть мышей с массой тела, близкой к средней, были отобраны и разделены на 2 группы по 3.

Первой группе (G1) вводили эталон 1, а второй группе (G2) вводили соединение по настоящему изобретению, пример 6. В обеих группах G1 и G2 соединения вводили через желудочный зонд в дозе 1000 мг/кг с физиологическим раствором в качестве носителя. Клинические наблюдения проводили на мышах в экспериментальной группе через 15 мин,

30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч и 24 ч после введения дозы, и обеим группам давали пищу через 2 ч после введения дозы. Масса тела мышей контролировалась в течение 7 последовательных дней, и результаты показаны в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Эксперимент с переносимостью высоких однократных доз соединения по настоящему изобретению на мышах

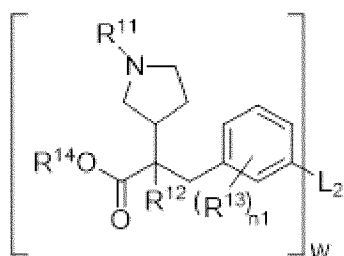
| Группа | Вес тела мыши (г) а | | | |
|--------------|---------------------|--------|--------|--------|
| | День 0 | День 3 | День 5 | День 7 |
| Эталон 1 | 25,87 | 25,70 | 25,10 | 24,53 |
| Соединение 6 | 25,83 | 26,93 | 26,70 | 26,67 |

Примечание а: среднее значение

Вывод: через 7 дней после введения высокой дозы (1000 мг/кг) наблюдалась значительная тенденция к снижению массы тела мышей в группе эталона 1, и масса тела мышей в соответствующей группе соединения 6 оставалась неизменной или даже увеличивалась. Предполагается, что соединение по настоящему изобретению способно демонстрировать превосходную безопасность в течение более длительного периода введения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой II, или его фармацевтически приемлемая соль,



II

где R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{11A} , и каждый R^{11A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амино;

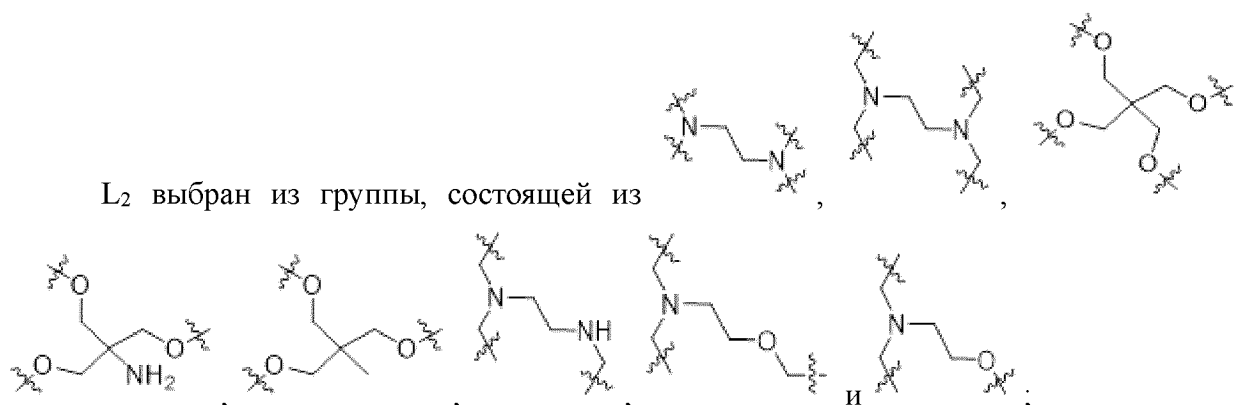
R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{12A} , и каждый R^{12A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амино;

R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, циано, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкокси, где указанный алкил или алкокси необязательно замещен одним или более R^{13A} , и каждый R^{13A} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано или амино;

R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-6} алкила;

W выбран из группы, состоящей из 3 или 4;

L_2 выбран из группы, состоящей из



n_1 выбран из группы, состоящей из целых чисел от 0 до 4.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или дейтерия.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где R^{12} независимо выбран из галогена, например, фтора или хлора; или R^{12} независимо выбран из

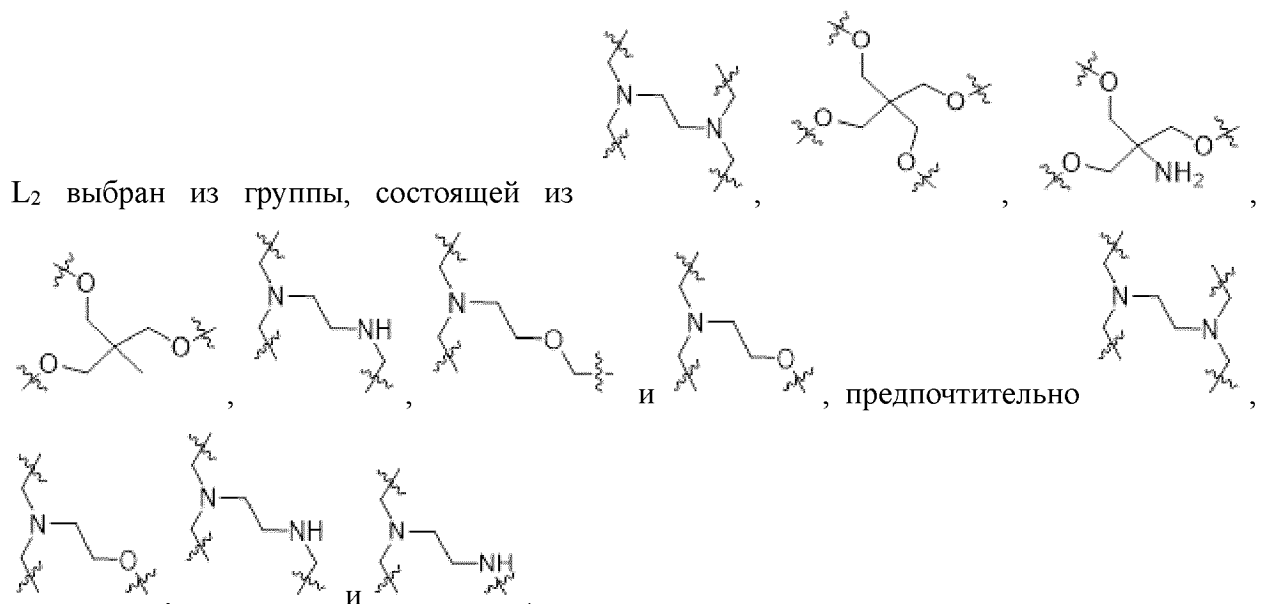
C_{1-6} алкила, где указанный алкил необязательно замещен одним или более R^{12A} , и R^{12A} является таким, как определено в п. 1.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где R^{11} независимо выбран из водорода.

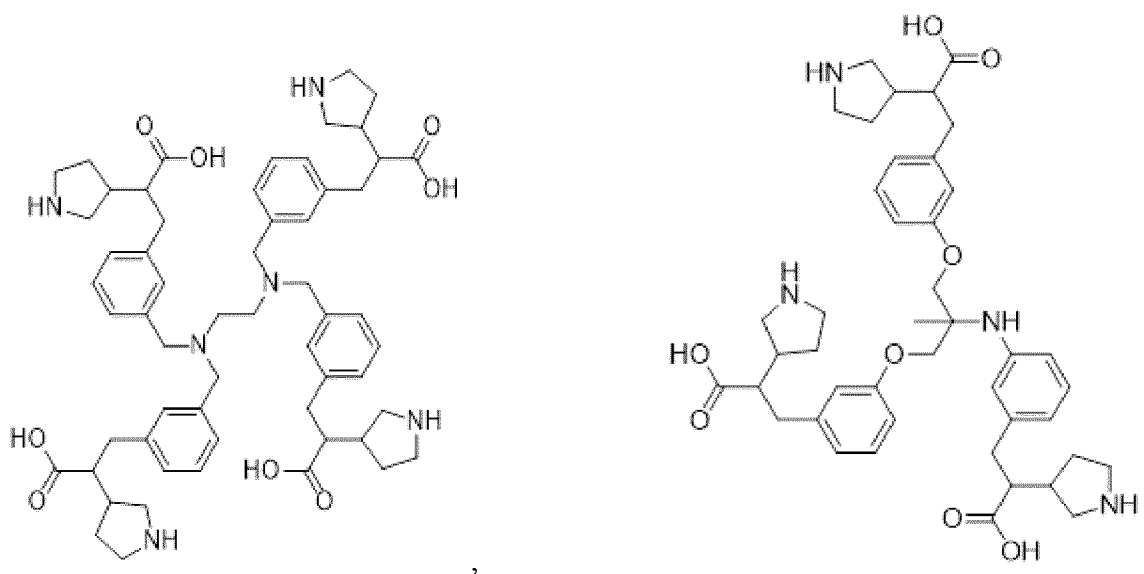
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из водорода или дейтерия.

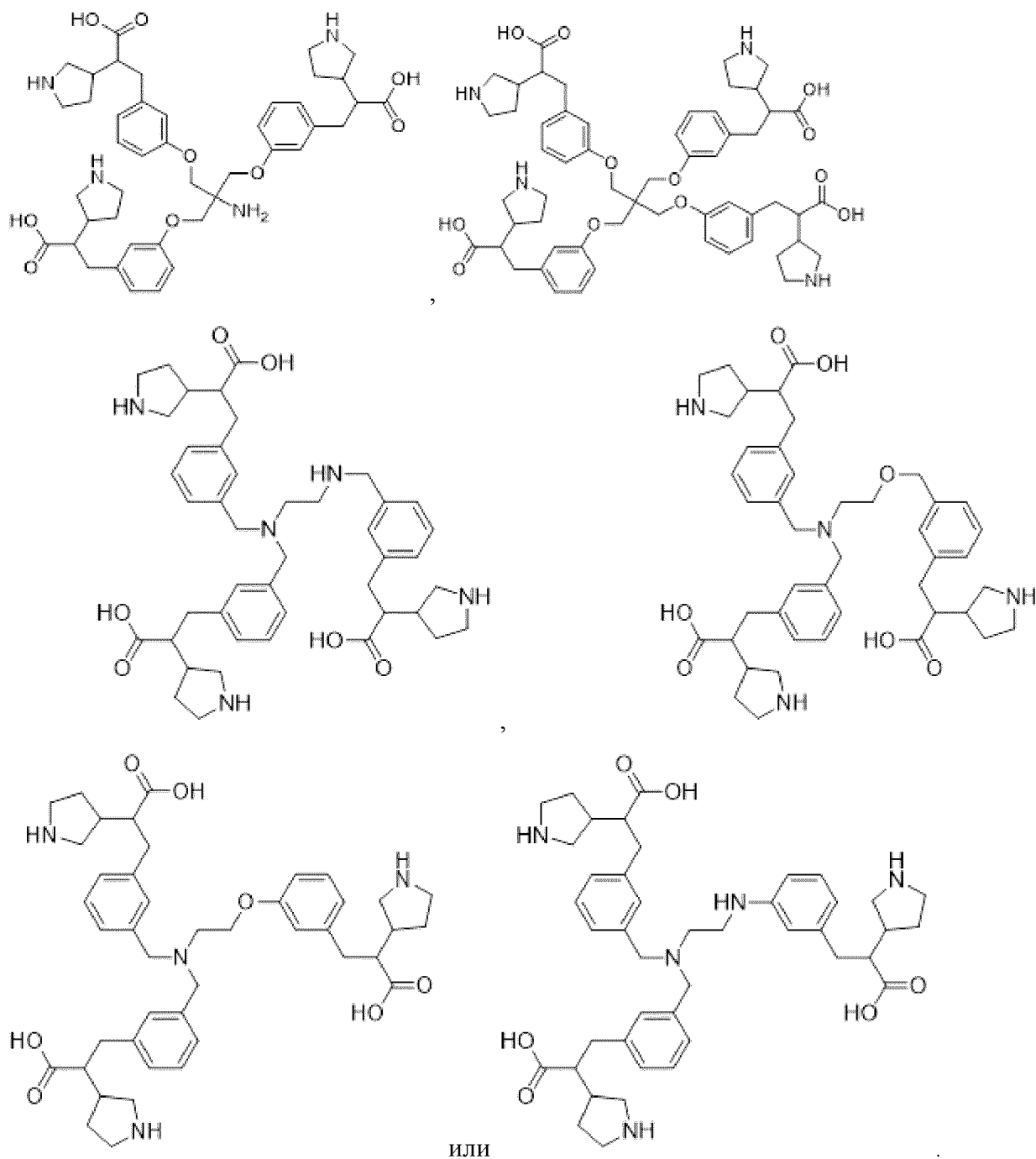
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из дейтерия или C_{1-6} алкокси, где указанный алкокси необязательно замещен одним или более R^{13A} , и R^{13A} является таким, как определено в п. 1; или R^{13} независимо выбран из галогена, например, фтора или хлора.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где

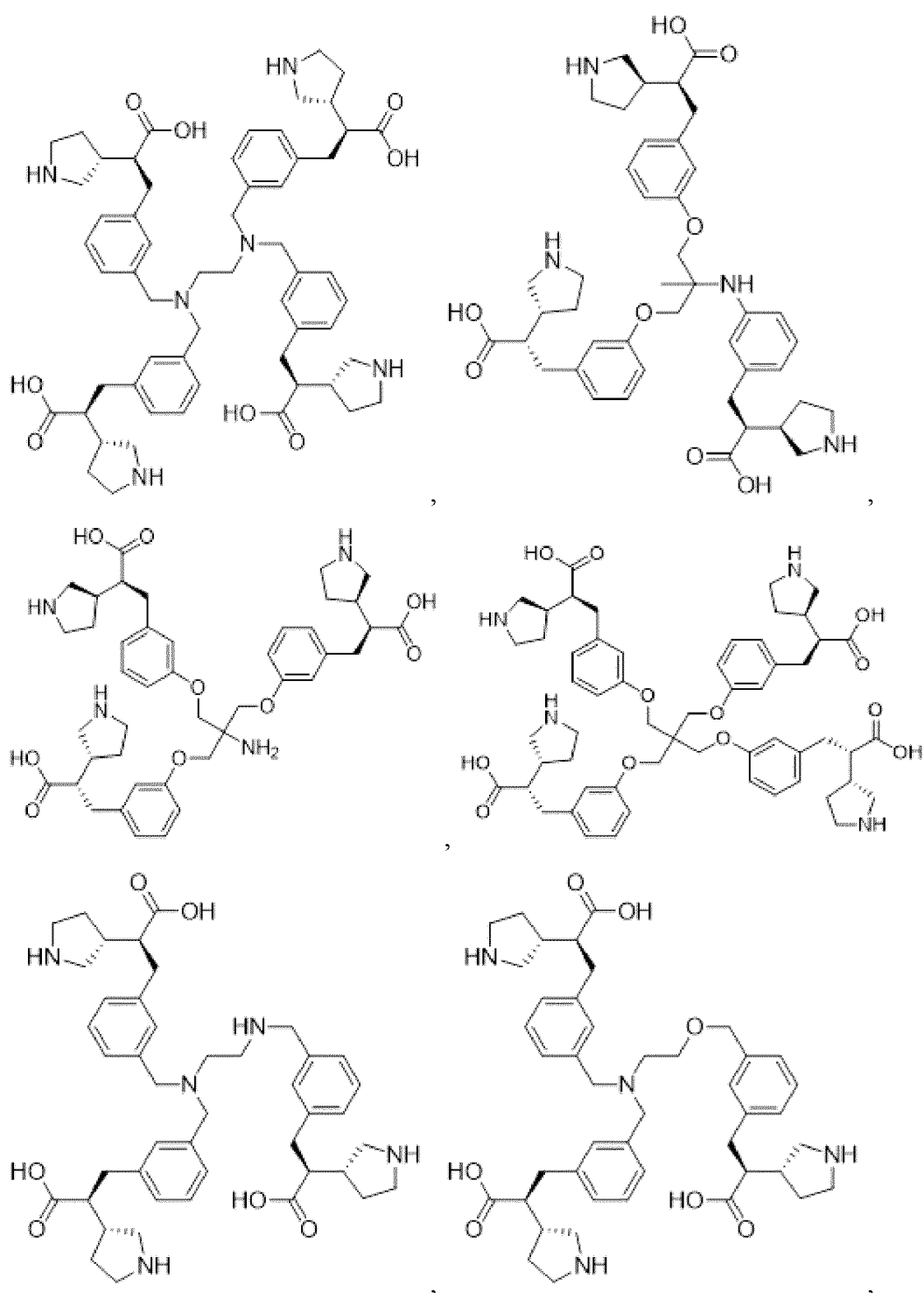


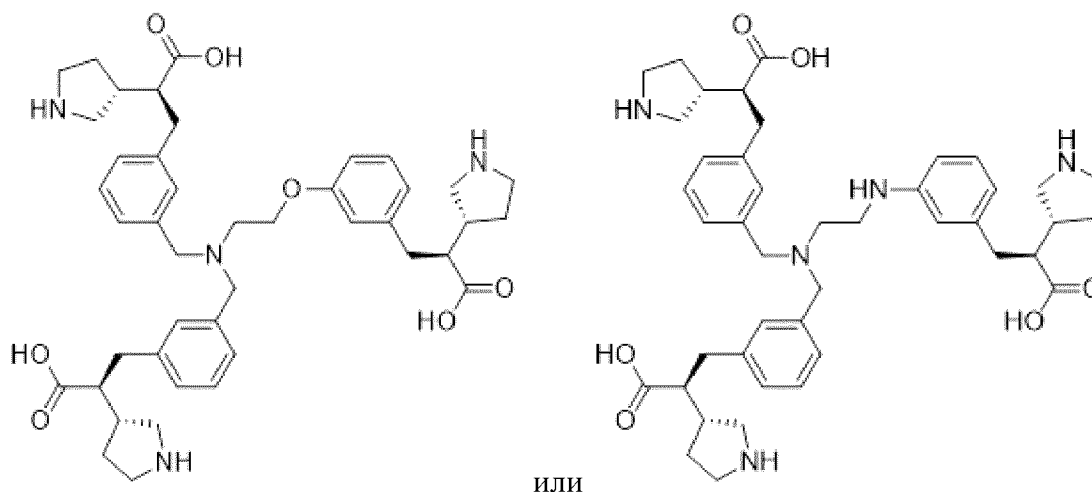
8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





10. Изотопно-замещенная форма соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9, где предпочтительно изотопно-замещенная форма представляет собой дейтерированную форму.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9 или изотопно-замещенной формы по п. 10 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

12. Способ предотвращения и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенными уровнями LP(a) в плазме, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9, или изотопно-замещенной формы по п. 10, или фармацевтической композиции по п. 11.

13. Способ предотвращения и/или лечения пациента с сердечно-сосудистым заболеванием путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9, или изотопно-замещенной формы по п. 10, или фармацевтической композиции по п. 11.

14. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9, или изотопно-замещенной формы по п. 10, или фармацевтической композиции по п. 11 в получении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенными уровнями LP(a) в плазме.

15. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-9, или изотопно-замещенной формы по п. 10, или фармацевтической композиции по п. 11 в получении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения сердечно-сосудистого заболевания.