

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490805 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.08

(22) Дата подачи заявки
2022.10.13

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202111194177.6; 202111565306.8;
202211160959.2

(32) 2021.10.13; 2021.12.20; 2022.09.22

(33) CN

(86) PCT/CN2022/125047

(87) WO 2023/061432 2023.04.20

(71) Заявитель:

ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,
ЛТД. (CN)

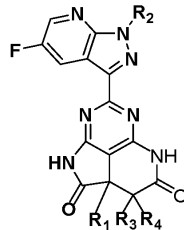
(72) Изобретатель:

Ло Юньфу, Чжан Голи, Ли Шаолун,
Гэ Вэйчжи, Чэнь Шухой (CN)

(74) Представитель:

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

(57) Трициклическое производное пиримидина и его фармацевтическое применение. В частности, раскрыто соединение, представленное формулой (I), его стереоизомер и его фармацевтически приемлемая соль.



A1

202490805

202490805

A1

ТРИЦИКЛИЧНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИМИДИНА И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка заявляет 1) приоритет и преимущество китайской патентной заявки № 2021111941776, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 13 октября 2021 года, 2) приоритет и преимущество китайской патентной заявки № 2021115653068, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 20 декабря 2021 года, и 3) приоритет и преимущество китайской патентной заявки № 2022111609592, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая 22 сентября 2022 года, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к трициклическому производному пиримидина и его фармацевтическому применению, и, в частности, к соединению формулы (I), его стереоизомеру и его фармацевтически приемлемой соли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Растворимая гуанилатциклаза (sGC), гетеродимер, состоящий из α и β субъединиц, широко встречается в цитозоле млекопитающих. Растворимая гуанилатциклаза является ключевым ферментом передачи сигнала в сигнальном пути NO-sGC-cGMP. sGC катализирует превращение гуанозинтрифосфата (GTP) в циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) при активации *in vivo*. cGMP является важной вторичной молекулой-мессенджером. Он запускает серию каскадных реакций, активируя различные эффекторные молекулы, такие как cGMP-зависимая протеинкиназа G и cGMP-зависимые ионные каналы. Он выполняет важные физиологические функции в желудочно-кишечной системе, сердечно-сосудистой системе и центральной нервной системе, такие как способствование расширению сосудов и расслаблению гладких мышц, ингибирование агрегации тромбоцитов, ремоделирование сосудов, апоптоз и воспаление, а также участие в нейротрансмиссии. В патофизиологических условиях система NO/cGMP может быть подавлена, что может привести, например, к гипертензии, активации тромбоцитов, повышенной пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции, атеросклерозу, стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, тромбозу, инсульту, сексуальной дисфункции и т. д. В последние два года исследования показали, что аномалия в опосредованном sGC сигнальном пути также тесно связана с развитием фиброзных

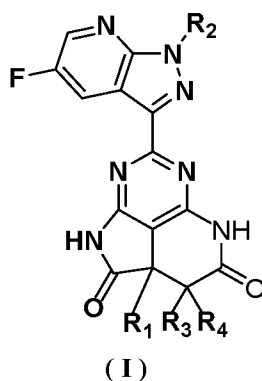
заболеваний, таких как хронические заболевания почек и системная склеродермия.

Стимуляторы sGC имеют двойной механизм действия: они могут непосредственно активировать сигнальный путь sGC-cGMP, не завися от NO, но обязательно от простетических Fe²⁺-содержащих гем групп; они также могут повышать чувствительность sGC к эндогенному NO для получения синергетического эффекта. Таким образом, стимуляторы sGC являются гемозависимыми и NO-независимыми. Стимулируя sGC генерировать больше cGMP, можно регулировать множество важных физиологических процессов, способствующих расслаблению гладких мышц сосудов, ингибированию агрегации тромбоцитов и т. д. Кроме того, путем активации sGC можно также регулировать другие сигнальные пути, такие как TGF-β (трансформирующий фактор роста бета), для получения противофиброзных и противоопухолевых эффектов. Таким образом, стимуляторы sGC можно использовать в качестве потенциального средства лечения сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, легочная гипертензия, стенокардия и инфаркт миокарда) и фиброзных заболеваний (фиброз почек и системная склеродермия).

В ответ на неудовлетворенный в настоящее время рынок и клинические потребности в таких растворимых стимуляторах гуанилатциклазы, в настоящей заявке предложен класс новых соединений. Такие соединения могут быть использованы в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Они обладают превосходной *in vitro* стимулирующей активностью в отношении растворимой гуанилатциклазы и обладают хорошими фармакокинетическими свойствами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение предлагает соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль,



где

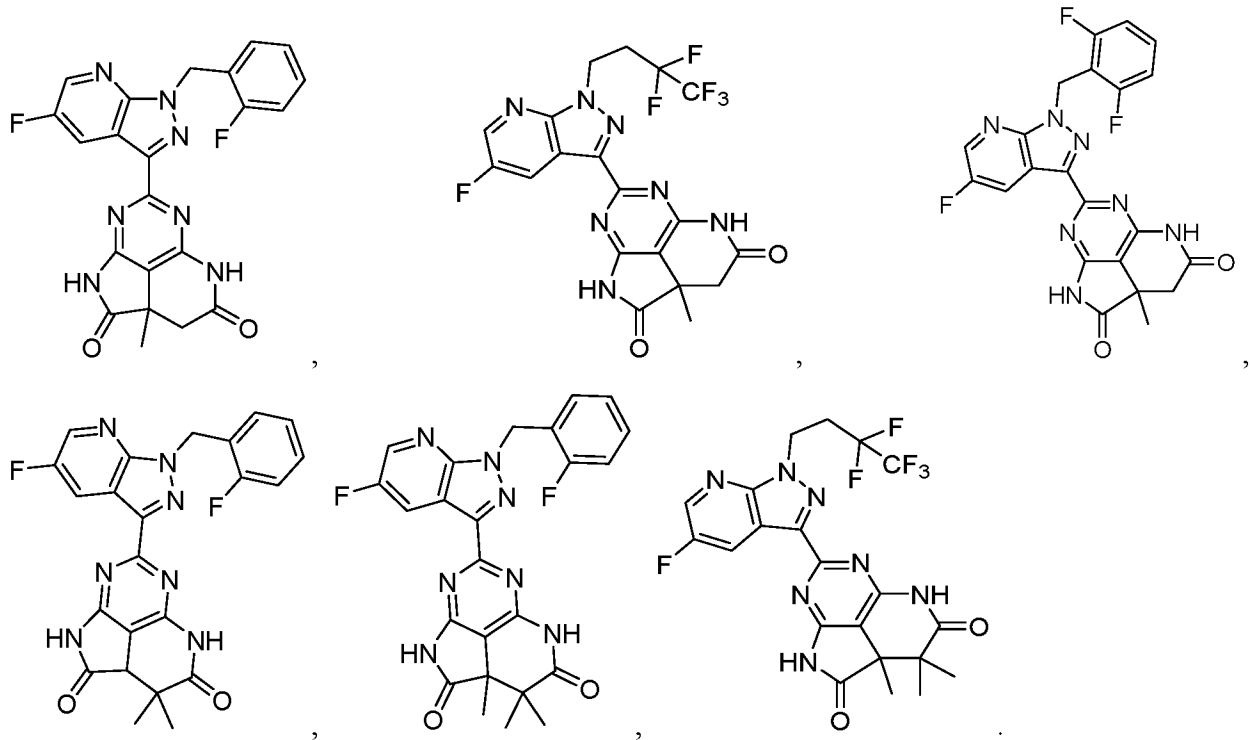
R₁ выбран из группы, состоящей из H, -OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси и C₁₋₃ алкиламино;

R₂ выбран из группы, состоящей из бензила и C₁₋₈ алкила, причем бензил или C₁₋₈

алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена;

каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-3} алкила; или R_3 , R_4 и атом, с которым они оба связаны, образуют C_{3-6} циклоалкил;

при условии, что соединение не выбрано из группы, состоящей из следующих структур, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей:



В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 выбран из группы, состоящей из H, -OH, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 выбран из группы, состоящей из H, -OH, метила, этила, н-пропила, изопропила, метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_1 выбран из группы, состоящей из H, OH, метила и метокси, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-6} алкила, причем бензил или C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-4} алкила, причем бензил или C_{1-4} алкил необязательно замещен

1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-4} алкила, причем бензил или C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами F, Cl или Br, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-4} алкила, причем бензил или C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами F, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

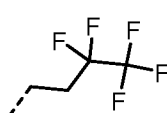
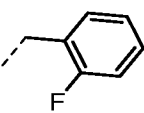
В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из C_{1-4} алкила, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из C_{1-4} алкила, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами F, Cl или Br, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из C_{1-4} алкила, причем C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами F, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и н-бутила, причем бензил замещен 1 атомом фтора, а н-бутил замещен 5 атомами фтора, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки R_2 выбран из группы,


состоящей из  и , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила, или R_3 , R_4 и атом, с которым они оба связаны, образуют циклопропил, а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H и метила, или R_3 , R_4 , и атом, с которым они оба соединены, образуют циклопропил, а другие переменные являются такими, как

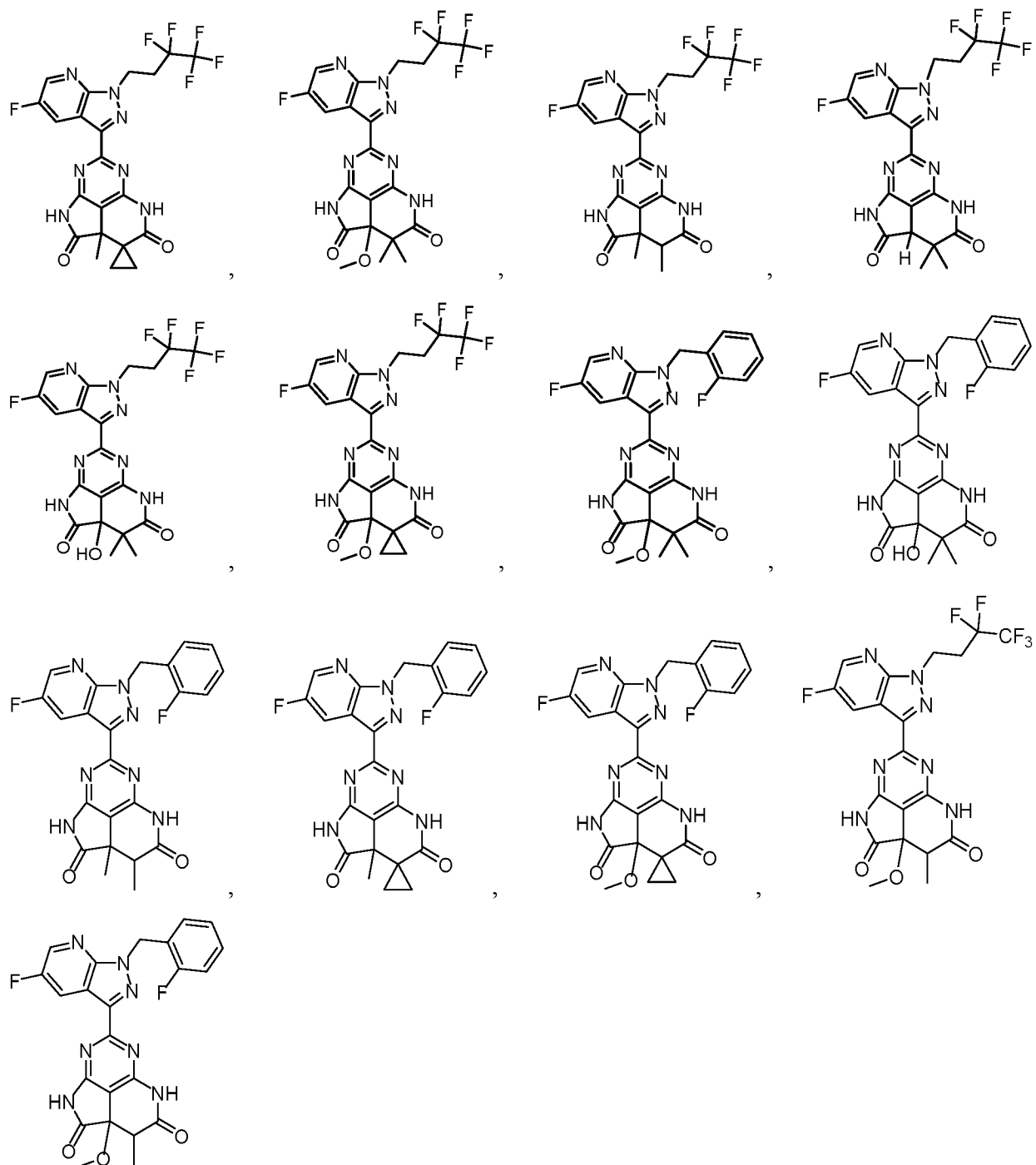
определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки структурная единица,

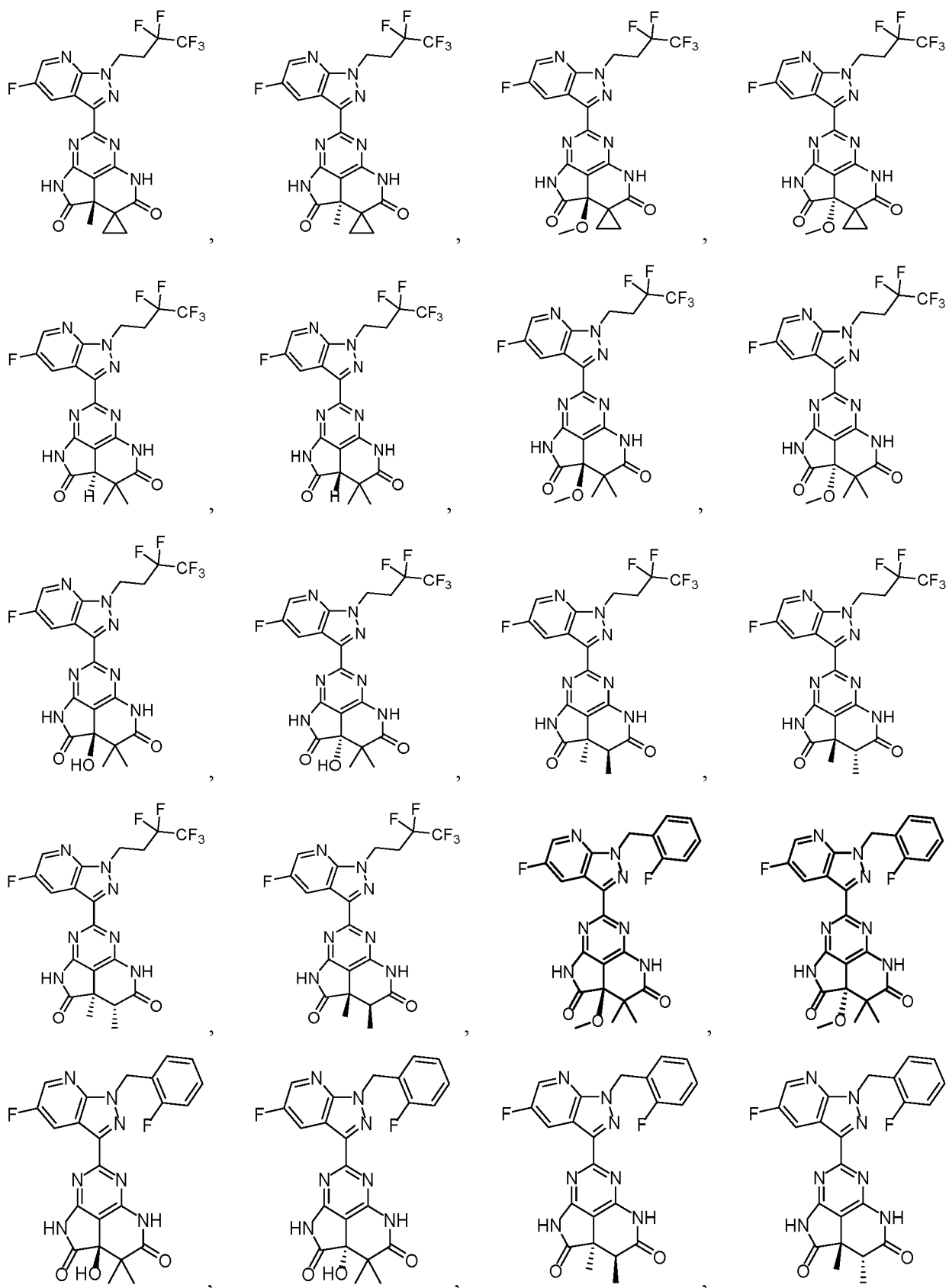
R_3 R_4 описанная выше, выбрана из группы, состоящей из , а другие переменные являются такими, как определено в настоящем документе.

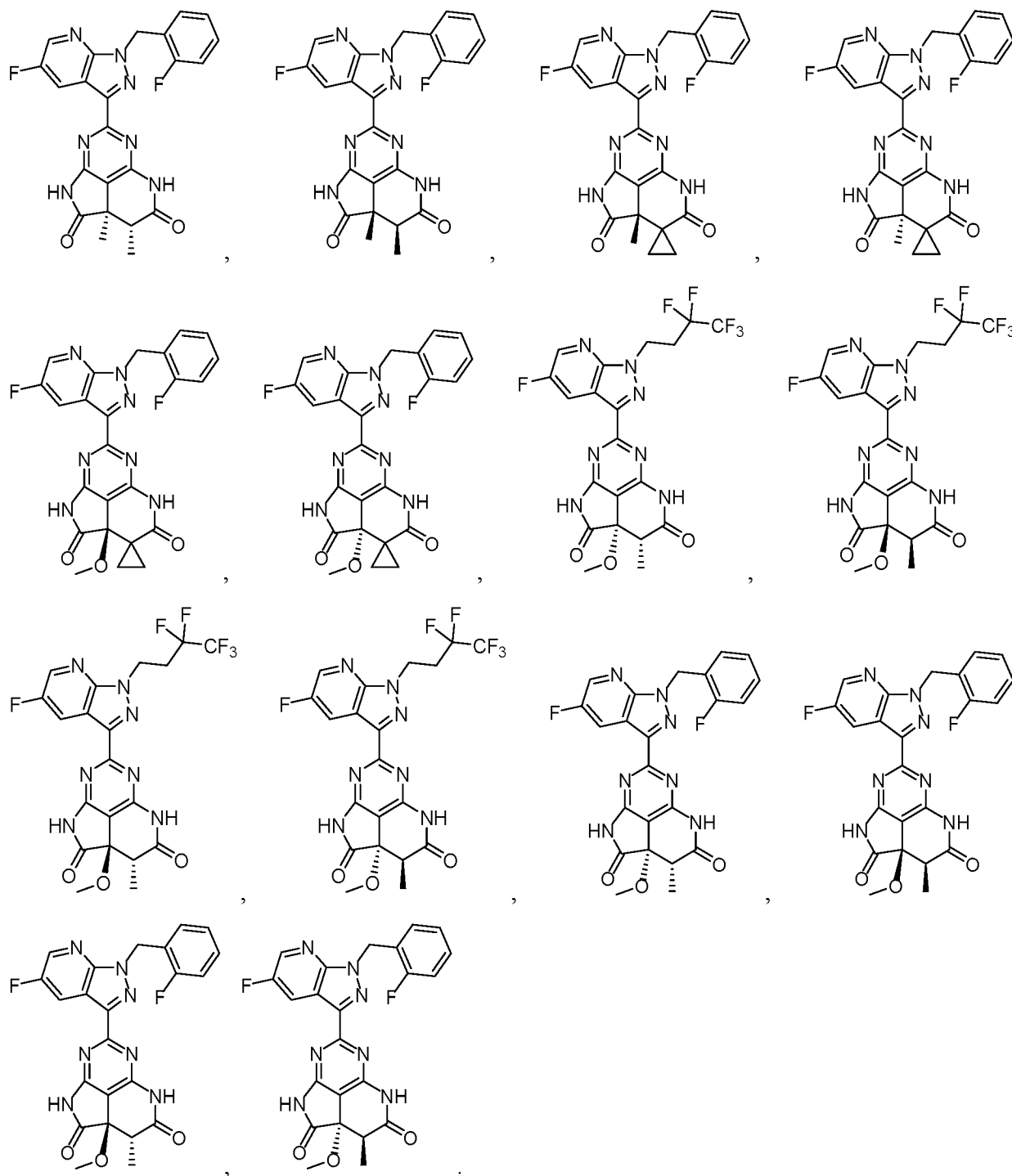
Некоторые другие варианты осуществления настоящей заявки получены из любой комбинации переменных, описанных выше.

В настоящей заявке также предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из следующего, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли:



В настоящей заявке также предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из следующего, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли:





В другом аспекте в настоящей заявке предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, описанных выше, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с агонистом или стимулятором sGC.

В другом аспекте в настоящей заявке предложен способ лечения заболевания, связанного с агонистом или стимулятором sGC, у млекопитающего, который включает введение млекопитающему, предпочтительно человеку, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, для лечения заболевания, связанного с агонистом или стимулятором sGC.

В другом аспекте в настоящей заявке предложено соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль, или его фармацевтическая композиция, раскрытые в настоящем документе, для применения для лечения заболевания, связанного с агонистом или стимулятором sGC.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки заболевание, связанное с агонистом или стимулятором sGC, выбрано из группы, состоящей из сердечной недостаточности и гипертензии.

Технические эффекты

Соединение, описанное в настоящем документе, может эффективно стимулировать sGC, значительно улучшать уровень cGMP и имеет хороший кажущийся объем распределения и период полувыведения, хорошее распределение в сердце и не имеет риска проникновения в мозг.

Определения и пояснения

Если не указано иное, следующие термины и фразы, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или фраза, если не указано иное, не должны рассматриваться как неопределенные или неясные, а должны толковаться в соответствии с его общим значением. Когда речь идет о торговом наименовании, оно предназначено для обозначения соответствующего коммерческого продукта или его активного ингредиента.

Термин «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или дозированным формам, которые, в пределах здравого медицинского суждения, пригодны для использования в приведении в контакт с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, раскрытого в настоящем документе, которая получена из соединения, содержащего конкретные заместители, обнаруженные в настоящей заявке, и относительно нетоксичной кислоты или основания. Когда соединение, раскрытое в настоящем документе, содержит относительно кислую функциональную группу, соль присоединения основания может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Когда соединение, раскрытое в настоящем документе содержит относительно основную функциональную группу, соль присоединения кислоты может быть получена путем приведения такого соединения в контакт с достаточным количеством кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Некоторые конкретные соединения, описанные в настоящем документе, содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют соединениям превращаться в соли присоединения основания или кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли, раскрытые в настоящем документе могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего кислотную или основную группу, с использованием обычных химических способов. Как правило, такие соли получали путем взаимодействия соединения в форме свободной кислоты или форме основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или органическом растворителе, или их смеси.

Если не указано иное, термин «изомер» предназначен для включения геометрических изомеров, цис-транс-изомеров, стереоизомеров, энантиомеров, оптических изомеров, диастереоизомеров и таутомеров.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть в форме геометрического изомера или стереоизомера. Все такие соединения рассматриваются в настоящем документе, включая цис-и транс-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры и рацемические смеси и другие их смеси, такие как смесь, обогащенная энантиомером или диастереоизомером, все из которых включены в объем настоящей заявки. Заместители, такие как алкил, могут иметь дополнительный асимметричный атом углерода. Все эти изомеры и их смеси включены в объем настоящей заявки.











Если не указано иное, термин «энантиомер» или «оптический изомер» относится к стереоизомерам, которые являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, термин «цис-транс-изомер» или «геометрический изомер» является результатом неспособности одинарной связи кольцевого атома углерода или

двойной связи свободно вращаться.

Если не указано иное, термин «диастереоизомер» относится к стереоизомерам, в которых каждые из молекул имеют два или более хиральных центров и не являются зеркальным отражением друг друга.

Если не указано иное, «(+)» означает вращение по часовой стрелке, «(-)» означает вращение против часовой стрелки, а «(±)» означает рацемизацию.

Если не указано иное, абсолютная конфигурация стереогенного центра представлена клиновидной сплошной связью () и клиновидной пунктирной связью () , а относительная конфигурация стереогенного центра представлена прямой сплошной связью () и прямой пунктирной связью () . Волнистая линия () представляет собой клиновидную сплошную связь () или клиновидную пунктирную связь () , или волнистая линия () представляет собой прямую сплошную связь () и прямую пунктирную связь () .

Если не указано иное, термин «обогащенный одним изомером», «обогащенный изомером», «обогащенный одним энантиомером» или «обогащенный энантиомером» означает, что содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет менее 100% и 60% или более, или 70% или более, или 80% или более, или 90% или более, или 95% или более, или 96% или более, или 97% или более, или 98% или более, или 99% или более, или 99,5% или более, или 99,6% или более, или 99,7% или более, или 99,8% или более, или 99,9% или более.

Если не указано иное, термин «изомерный избыток» или «энантиомерный избыток» относится к разнице между относительными процентами двух изомеров или энантиомеров. Например, если содержание одного из изомеров или энантиомеров составляет 90%, а содержание другого изомера или энантиомера составляет 10%, изомерный или энантиомерный избыток (ee) составляет 80 %.

Оптически активные (R)- и (S)-изомеры и D- и L-изомеры могут быть получены хиральным синтезом или с применением хиральных реагентов или другими традиционными методами. Энантиомер определенного соединения, описанного в настоящем документе, может быть получен путем асимметричного синтеза или дериватизации с использованием хиральной добавки, где полученную диастереоизомерную смесь отделяли, а вспомогательную группу расщепляли с получением желаемого чистого энантиомера. В альтернативном варианте, когда молекула содержит основную функциональную группу (такую как амина) или кислотную функциональную группу (такую как карбоксил), соединение реагирует с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с образованием соли диастереоизомера, которая затем

подвергается диастереоизомерному разделению с помощью обычных способов в данной области техники с получением чистого энантиомера. Кроме того, энантиомер и диастереоизомер обычно выделяли с помощью хроматографии с использованием хиральной стационарной фазы, необязательно в комбинации с химической дериватизацией (например, карбаматом, полученным из аминов).

Соединение, раскрытое в настоящем документе может содержать неестественную долю атомного изотопа в одном или более атомах, составляющих соединение. Например, соединение может быть мечено радиоизотопом, таким как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или С-14 (^{14}C). В другом примере водород может быть замещен дейтерием с образованием дейтерированного лекарственного средства, и связь, образованная дейтерием и углеродом, является более прочной, чем связь, образованная обычным водородом и углеродом. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством дейтерированное лекарственное средство имеет преимущества в виде снижения токсических побочных эффектов, повышения стабильности, повышения эффективности, продления биологического периода полувыведения и тому подобного. Все изотопные вариации соединения, раскрытые в настоящем документе, будь то радиоактивные или нет, включены в объем настоящей заявки.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода на конкретном атоме замещены заместителями, где заместители могут включать дейтерированные и водородные варианты, при условии, что валентность конкретного атома является нормальной, а замещенное соединение является стабильным. Когда заместитель представляет собой кислород (т.е. $=\text{O}$), это означает, что замещены два атома водорода. Замещение кислородом не происходит в ароматических группах. Термин «необязательно замещенный» означает, что атом может быть или не может быть замещен заместителем. Если не указано иное, тип и количество заместителя могут быть произвольными до тех пор, пока они являются химически достижимыми.

Когда любая переменная (например, R) встречается один или более раз в составе или структуре соединения, определение переменной в каждом случае является независимым. Таким образом, например, если группа замещена 0-2 R, группа может быть необязательно замещена до двух R, и определение R в каждом случае является независимым. Кроме того, комбинация заместителя и/или его варианта допустима только в том случае, если комбинация может привести к стабильному соединению.

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

Когда количество заместителей составляет 0, это означает, что заместитель не присутствует. Например, $-A-(R)_0$ означает, что структура на самом деле представляет собой $-A$.

Когда заместитель отсутствует, это означает, что заместитель не существует. Например, когда X отсутствует в A-X, структура A-X на самом деле представляет собой A.

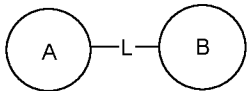
Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это означает, что две группы, связанные одинарной связью, соединены напрямую. Например, в A-L-Z, когда L представляет собой одинарную связь, это означает, что структура на самом деле представляет собой A-Z.

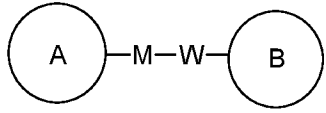
Когда связь заместителя перекрестно связана с двумя или более атомами на кольце, заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Например, структурная единица

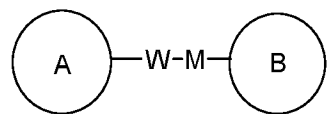


представляет собой то, что замещение заместителем R может происходить в любом одном положении на циклогексил или циклогексадиенил. Если не указано, каким атомом указанный заместитель связан с группой, подлежащей замещению, заместитель может быть связан через любой атом группы. Например, пиридинил в качестве заместителя может быть связан с группой, подлежащей замещению, через любой атом углерода на пиридиновом кольце.

Когда направление для связи указанной соединительной группы не указано, направление для связи является произвольным. Например, когда соединительная группа L,

содержащаяся в  представляет собой $-M-W-$, $-M-W-$, может либо соединять кольцо A и кольцо B в направлении, аналогичном порядку считывания слева

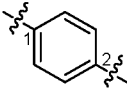
направо, чтобы сформировать , либо соединять кольцо A и кольцо B в направлении, противоположном порядку считывания слева направо, чтобы

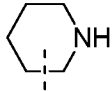
сформировать . Комбинация соединительной группы, заместителя и/или его варианта допустима только в том случае, если комбинация может привести к стабильному соединению.

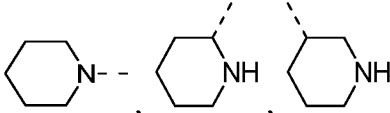
Если не указано иное, когда группа имеет один или более соединяемых сайтов, любой один или более сайтов группы могут быть связаны с другими группами

химическими связями. Если для химических связей нет обозначенного режима соединения, и атомы Н присутствуют в соединяемом сайте, когда соединяемый сайт соединен с химическими связями, количество атомов Н в соединяемом сайте соответственно уменьшается на основе количества связанных химических связей, так что образовавшиеся группы имеют соответствующие валентности. Химическая связь, которая соединяет сайт и другую группу, может быть представлена прямой сплошной связью (—), прямой пунктирной связью (---) или волнистой линией (~~~~). Например, прямая сплошная связь в $-OCH_3$ относится к соединению с другой группой через атом кислорода в группе; прямая

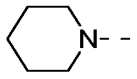
пунктирная связь в  относится к соединению с другой группой через два конца атома

азота в группе; волнистая линия в  относится к соединению с другой группой

через атомы углерода в положениях 1 и 2 в фенильной группе;  означает, что любой соединяемый сайт на пиперидиниле может быть соединен с другой группой через 1

химическую связь по меньшей мере в 4 режимах соединения: 

и ; даже если $-N-$ соединен с атомом Н,  включает режим соединения

, но когда 1 химическая связь соединена с сайтом, количество Н на этом сайте соответственно уменьшается на 1, и таким образом образуется одновалентный пиперидинил.

Если не указано иное, термин «алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-8} алкил. В других вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-4} алкил. В других вариантах осуществления алкил представляет собой C_{1-3} алкил. Алкил может быть однозамещенным (например, $-CH_2F$) или полизамещенным (например, $-CF_3$) и может быть одновалентным (например, метилом), двухвалентным (например, метиленом) или поливалентным (например, метенилом). Примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (включая н-пентил, изопентил и неопентил), гексил и тому подобное.

Если не указано иное, термин « C_{1-4} алкил» относится к линейной или разветвленной

насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-4 атомов углерода. C₁₋₄ алкил включает, но не ограничивается ими, C₁₋₂ алкил, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкил и тому подобное и может быть одновалентным (например, метил), двухвалентным (например, метилен) или поливалентным (например, метенил). Примеры C₁₋₄ алкила включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и тому подобное.

Если не указано иное, термин «C₁₋₃ алкил» относится к линейной или разветвленной насыщенной углеводородной группе, состоящей из 1-3 атомов углерода. C₁₋₃ алкил включает C₁₋₂, C₂₋₃ алкил и тому подобное и может быть одновалентным (например, метилом), двухвалентным (например, метиленом) или поливалентным (например, метенилом). Примеры C₁₋₃ алкила включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (включая н-пропил и изопропил) и тому подобное.

Если не указано иное, термин «C₁₋₃ алкиламино» относится к -NH-C₁₋₃ алкилу.

Если не указано иное, «C₃₋₆ циклоалкил» относится к насыщенной циклической углеводородной группе, состоящей из 3-6 атомов углерода, включая моноциклические и бициклические кольцевые системы. C₃₋₆ циклоалкил включает C₃₋₅ циклоалкил, C₄₋₅ циклоалкил, C₅₋₆ циклоалкил и тому подобное и может быть одновалентным, двухвалентным или поливалентным. Примеры C₃₋₆ циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Если не указано иное, термин «галоген» или «галоген», сам по себе или как часть другого заместителя, относится к атому фтора, хлора, брома или йода.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены с использованием различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, полученные их комбинациями с другими химическими способами синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают, но не ограничиваются, примеры получения по настоящей заявке.

Соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть структурно подтверждено традиционными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники; если настоящая заявка относится к абсолютной конфигурации соединения, эта абсолютная конфигурация может быть подтверждена с помощью традиционных методов в данной области техники. Например, в рентгеновской дифракции в монокристаллах (SXRД) данные интенсивности дифракции выращенного монокристалла собирают с помощью дифрактометра Bruker D8 venture, причем источником света является

излучение Cu-K α , а режим сканирования представляет собой сканирование ϕ/ω ; после сбора соответствующих данных для анализа кристаллической структуры дополнительно используется прямой метод (Shelxs97), и, таким образом, может быть подтверждена абсолютная конфигурация.

Растворители, используемые в настоящем документе, являются коммерчески доступными. В настоящей заявке используются следующие сокращения: ACN представляет собой ацетонитрил; EtOAc представляет собой этилацетат; EtOH представляет собой этанол; MeOH представляет собой метанол; HPLC представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматографию; LCMS представляет собой жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию; °C представляет собой градус Цельсия; ч представляет собой час; мл представляет собой миллилитр; mM представляет собой миллимоль на литр; ммоль представляет собой миллимоль; мкмоль представляет собой микромоль; HNMR представляет собой ядерную магнитную водородную спектроскопию; MS представляет собой масс-спектрометрию; min представляет собой минуту; pH представляет собой отрицательный логарифм молярной концентрации ионов водорода; AlMe₃ представляет собой триметилалюминий; TFA представляет собой трифторуксусную кислоту; и DMSO представляет собой диметилсульфоксид.

Термин «лечить» или «лечение» означает введение соединения или состава, описанного в настоящем документе, для облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, включая:

- (i) ингибирование заболевания или патологического состояния, то есть прекращение его прогрессирования; и
- (ii) облегчение заболевания или патологического состояния, то есть, инициацию его регрессии.

Термин «предотвращать» или «предотвращение» означает введение соединения или состава, описанного в настоящем документе, для предотвращения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, включая предотвращение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но ему еще не поставлен диагноз.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, описанного в настоящем документе, для (i) лечения или предотвращения конкретного заболевания, состояния или расстройства; (ii) облегчения, уменьшения или устранения одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) предотвращения или задержки появления одного или более

симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе. Количество соединения, раскрытого в настоящем документе, составляющего «терапевтически эффективное количество», варьируется в зависимости от соединения, болезненного состояния и его тяжести, схемы введения и возраста млекопитающего, подлежащего лечению, но может быть определено специалистами в данной области техники в обычном порядке в соответствии с их знаниями и настоящим изобретением.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка подробно описана ниже с помощью примеров. Однако это никоим образом не является неблагоприятным ограничением объема настоящей заявки. Хотя настоящая заявка была подробно описана в настоящем документе, а также были раскрыты конкретные примеры, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в конкретные примеры могут быть внесены различные изменения и модификации без отступления от сущности и объема настоящей заявки. Все реагенты, используемые в настоящей заявке, являются коммерчески доступными и могут быть использованы без дополнительной очистки.

Примеры 1 и 2

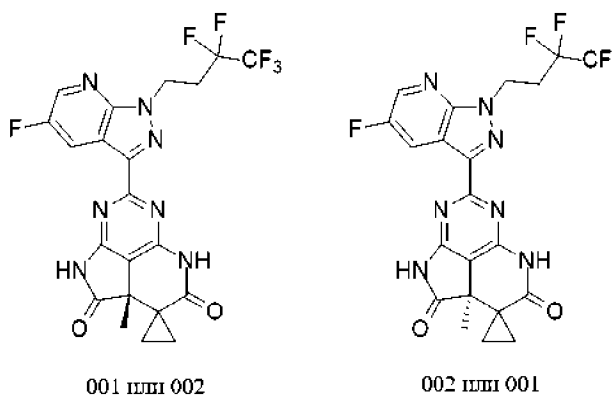
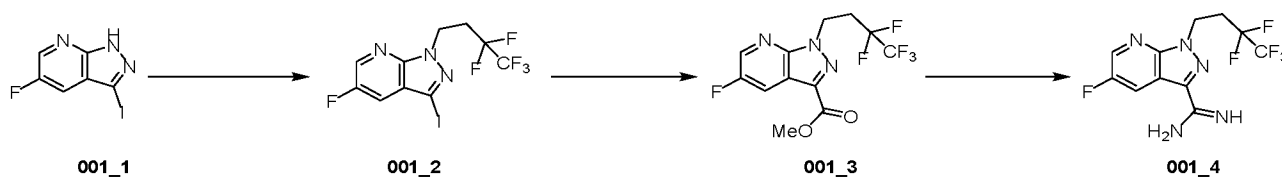
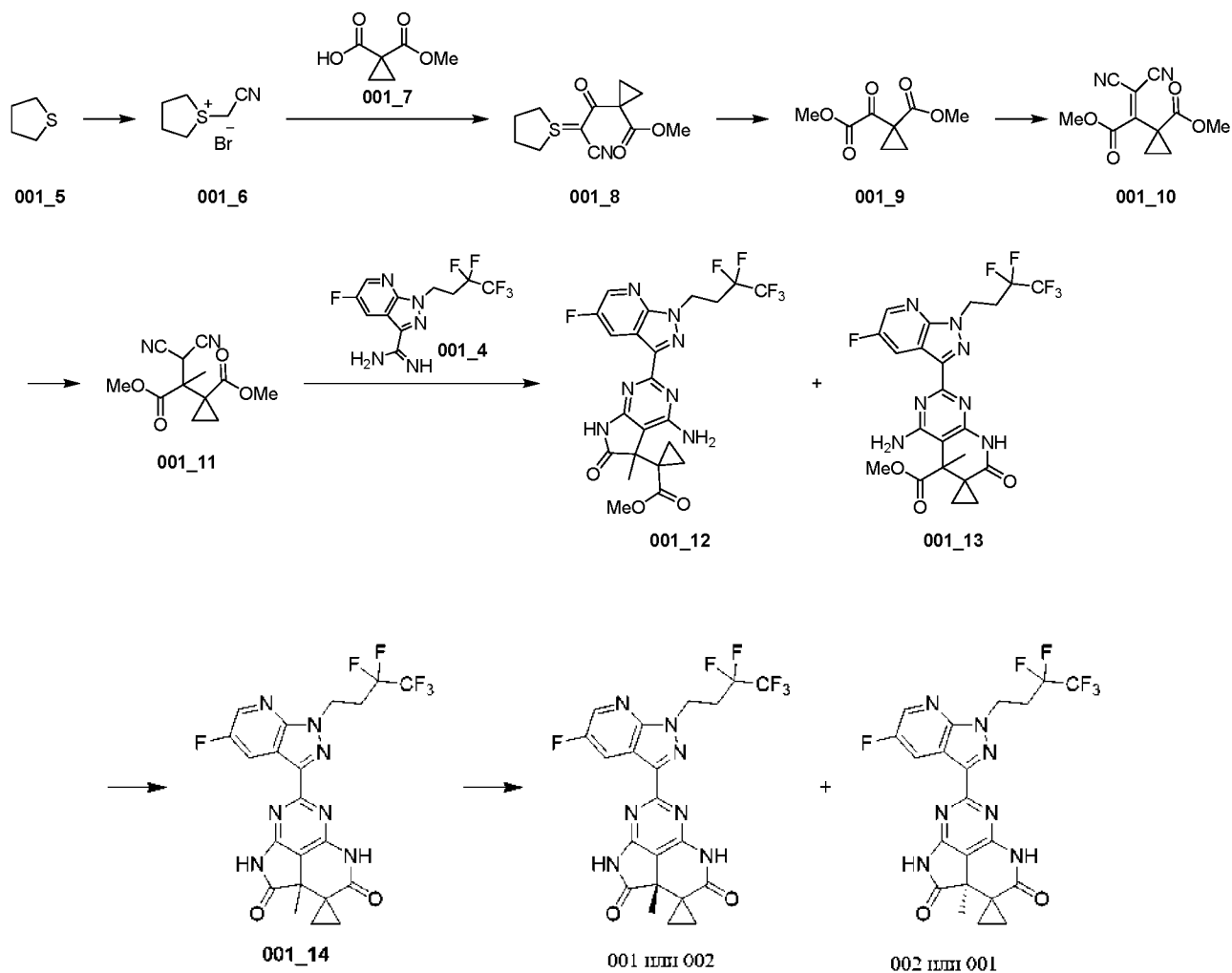


Схема синтеза:





Стадия 1: синтез соединения 001_2

Соединение 001_1 (100 г, 380,21 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (1 л) при комнатной температуре, а затем добавляли 1,1,1,2,2-пентафтор-4-йодбутан (520,83 г, 1,90 моль) и карбонат калия (131,37 г, 950,53 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли с помощью хроматографической колонки (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1, об./об.) с получением соединения 001_2.

Стадия 2: синтез соединения 001_3

Соединение 001_2 (30 г, 73,34 ммоль) добавляли к метанолу (100 мл) и N,N-диметилформамиду (300 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли цикlopента-2,4-диен-1-ил(дифенил)фосфино ферроцендихлорпалладийдихлорметан (3,76 г, 5,13 ммоль) и триэтиламин (29,68 г, 293,35 ммоль, 40,83 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере оксида азота (15 фунтов на квадратный дюйм) при 80 °С в течение 12 часов. После завершения реакции

реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли с помощью хроматографической колонки (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1, об./об.) с получением соединения 001_3.

Стадия 3: синтез гидрохлорида соединения 001_4

Хлорид аммония (28,22 г, 527,54 ммоль) диспергировали в толуоле (360 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли раствор триметиалюминия в толуоле (2 М, 253,22 мл). Смесь нагревали до 80 °С, а затем добавляли соединение 001_3 (36 г, 105,51 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, нагревали до 110 °С, а затем оставляли реагировать в течение 1,5 ч. После охлаждения смеси до 25 °С по каплям добавляли метанол (48,68 г, 1,52 моль, 61,48 мл) при поддержании температуры не выше 40 °С. Затем добавляли соляную кислоту (3 М, 675,25 мл) с поддерживаемой температурой не выше 40 °С. Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 10 мин, а затем охлаждали до 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали. Осадок на фильтре собирали, промывали водой (200 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, таким образом получая гидрохлорид соединения 001_4. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн-1 9,49 (br d, J=11,2 Гц, 4H) 8,87 (s, 1H) 8,53 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H) 4,94 (t, J = 6,8 Гц, 2H) 2,97-3,18 (m, 2H).

Стадия 4: синтез соединения 001_6

Соединение 001_5 (5 г, 56,71 ммоль) растворяли в сухом толуоле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли бромацетонитрил (7,48 г, 62,38 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Из прозрачной реакционной системы постепенно осаждали белое твердое вещество. После завершения реакции суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали толуолом (50 мл), а твердое вещество собирали и сушили при пониженном давлении с получением соединения 001_6.

Стадия 5: синтез соединения 001_8

Соединение 001_7 (2,7 г, 18,73 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре. После охлаждения смеси до 0 °С добавляли N,N-диизопропилэтиламин (7,26 г, 56,20 ммоль), 50% раствор пропилфосфонового ангидрида в этилацетате (17,88 г, 28,10 ммоль) и соединение 001_6 (4,29 г, 20,61 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали

насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/1 до 0/1, об./об.) с получением соединения 001_8.

Стадия 6: синтез соединения 001_9

Соединение 001_8 (8,0 г, 31,58 ммоль) растворяли в метаноле (500 мл) и воде (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли моноперсульфат калия (58,25 г, 94,74 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор сульфита натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 4/1, об./об.) с получением соединения 001_9.

Стадия 7: синтез соединения 001_10

Соединение 001_9 (5 г, 26,86 ммоль) растворяли в безводном метаноле (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и к нему добавляли малонитрил (2,13 г, 32,23 ммоль) и ацетат аммония (4,14 г, 53,72 ммоль). Реакционную систему нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1, об./об.) с получением соединения 001_10.

Стадия 8: синтез соединения 001_11

Соединение 001_10 (1,1 г, 4,70 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли раствор бромида метилмагния в толуоле (3 М, 3,13 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 15 мин. После завершения реакции, реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1, об./об.) с получением соединения 001_11.

Стадия 9: синтез соединений 001_12 и 001_13

Соединение 001_4 (1 г, 2,76 ммоль, гидрохлорид) растворяли в трет-бутаноле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и к нему добавляли соединение 001_11 (1 г, 4,00 ммоль) и бикарбонат калия (692,06 г, 6,91 ммоль). Реакционную систему нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением смеси 001_12 и 001_13.

Стадия 10: синтез соединения 001_14

Смесь 001_12 и 001_13 (500 мг, 920,10 мкмоль) растворяли в толуоле (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционной системе добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 1,38 мл), нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли разбавленную соляную кислоту (1 Н, 10 мл) для гашения реакции. Реакционную систему разбавляли этилацетатом (20 мл) и проводили разделение жидкости. Органическую фазу собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток отделяли колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1, об./об.), а затем препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (80 мм × 30 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 30%-70%, 8 мин) с получением соединения 001_14. MS-ESI (ионизация электроспреем) m/z (масса/заряд): 512,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,52 (s, 1H), 11,29 (s, 1H), 8,81–8,68 (m, 2H), 4,91 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,00 (tt, J=6,6, 19,1 Гц, 2H), 1,60–1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,18–1,08 (m, 1H), 0,81–0,64 (m, 2H).

Стадия 11: синтез соединений 001 и 002

Соединение 001_14 отделяли с помощью хиральной колонки (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [EtOH (содержащий 0,1% NH₃H₂O)]%: 35%-35%, 7 мин)) с получением соединений 001 и 002.

Метод анализа SFC (сверхкритическая флюидная хроматография): колонка: Chiralpak AD (50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPAm)], градиент: В%: 5%-50%, 3 мин.

001 (время удерживания: 0,900 мин): MS-ESI m/z: 512,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,52 (s, 1H), 11,34–11,24 (m, 1H), 8,82–8,68 (m, 2H), 4,91 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,09–

2,91 (m, 2H), 1,55 (ddd, J = 4,4, 6,0, 10,0 Гц, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,20-1,08 (m, 1H), 0,81-0,64 (m, 2H);

002 (время удерживания: 1,017 мин): MS-ESI m/z: 511,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,61-11,46 (m, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 4,91 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,10-2,88 (m, 2H), 1,55 (ddd, J = 4,0, 6,4, 10,0 Гц, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,19-1,04 (m, 1H), 0,82-0,66 (m, 2H).

Примеры 3 и 4

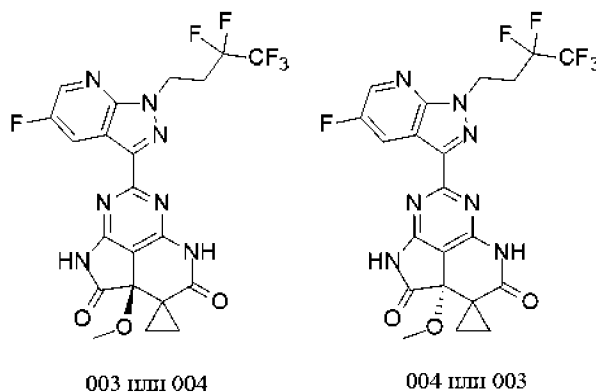
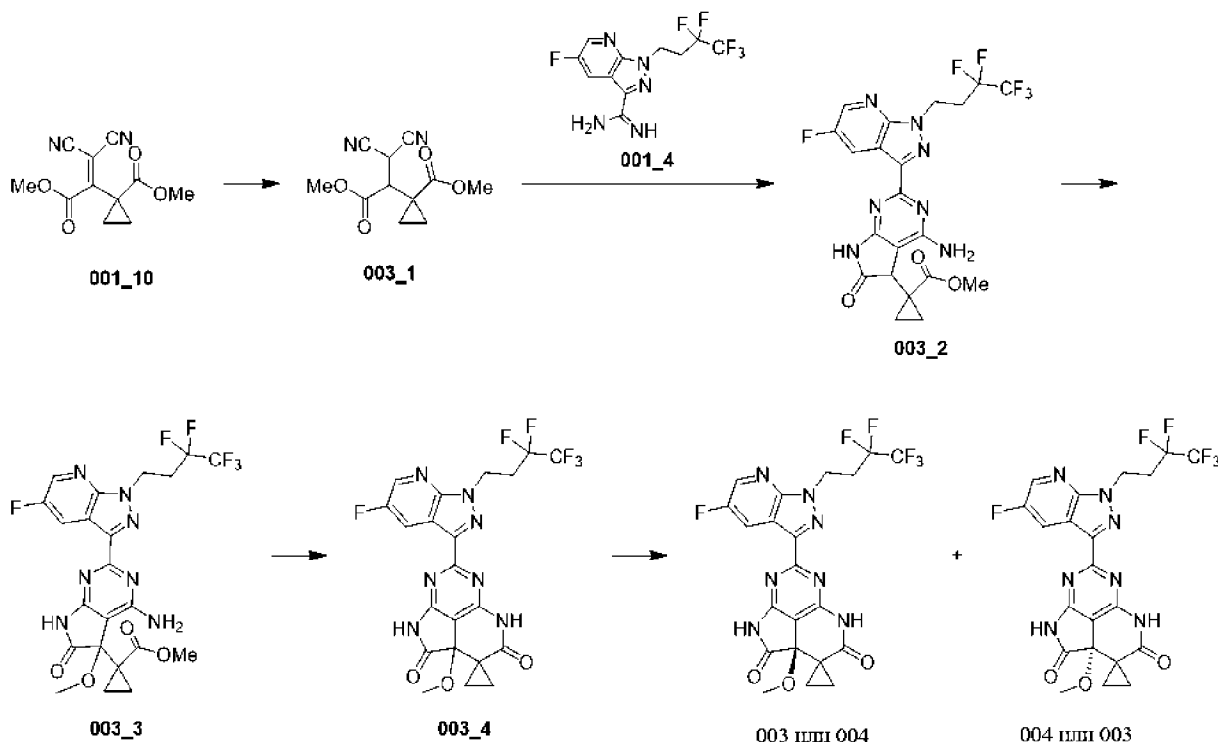


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 003_1

Соединение 001_10 (1,5 г, 6,40 ммоль) растворяли в хлороформе (10 мл) и этаноле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и в реакционную систему добавляли диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (2,43 г, 9,61 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 25 °С в течение 12 часов в атмосфере азота. После

завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением соединения 003_1.

Стадия 2: синтез соединения 003_2

Соединение 001_4 (1,5 г, 4,15 ммоль, гидрохлорид) растворяли в трет-бутаноле (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и к нему добавляли соединение 003_1 (2 г, 8,47 ммоль) и бикарбонат калия (1,04 г, 10,37 ммоль). Реакционную систему нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду (70 мл) и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (30 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением соединения 003_2.

Стадия 3: синтез соединения 003_3

Соединение 003_2 (500 мг, 944,48 мкмоль) растворяли в безводном метаноле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (2,03 г, 4,72 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 6 часов. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением соединения 003_3.

Стадия 4: синтез соединения 003_4

Соединение 003_3 (150 мг, 268,13 мкмоль) растворяли в безводном толуоле (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакционной системе добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 429,02 мкл), нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 6 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли разбавленную соляную кислоту (1 Н, 10 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (50 мл × 4). Органические фазы объединяли, последовательно промывали полунасыщенным рассолом (10 мл × 2) и насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а

затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/2-метилтетрагидрофуран = от 1/0 до 1/1, об./об.) и препаративной HPLC (колонокка: Phenomenex luna C18 (80 мм × 30 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 30%-55%, 8 мин) с получением соединения 003_4. MS-ESI m/z: 527,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,77 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,85–8,65 (m, 2H), 4,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10–2,92 (m, 2H), 1,63 (ddd, J=4,2, 6,8, 9,6 Гц, 1H), 1,43–1,34 (m, 1H), 1,00–0,84 (m, 2H).

Стадия 5: синтез соединений 003 и 004

Соединение 003_4 (40 мг, 75,85 мкмоль) разделяли хиральной колонкой (колонокка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [Neu-IPA], градиент: В%: 25%-25%, 10 мин) с получением соединений 003 и 004.

Метод анализа SFC: колонокка: Chiralcel OX-3 (50 × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [0,1% IPAm IPA], градиент: В%: 5%-50%, 3 мин.

003 (время удерживания: 0,997 мин): MS-ESI m/z: 527,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,77 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,82-8,70 (m, 2H), 4,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,00-0,84 (m, 2H);

004 (время удерживания: 1,075 мин): MS-ESI m/z: 528,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,88-11,70 (m, 1H), 11,46 (br s, 1H), 8,83-8,69 (m, 2H), 4,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10-2,92 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 1H), 0,99-0,84 (m, 2H).

Пример 5

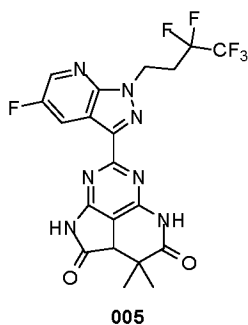
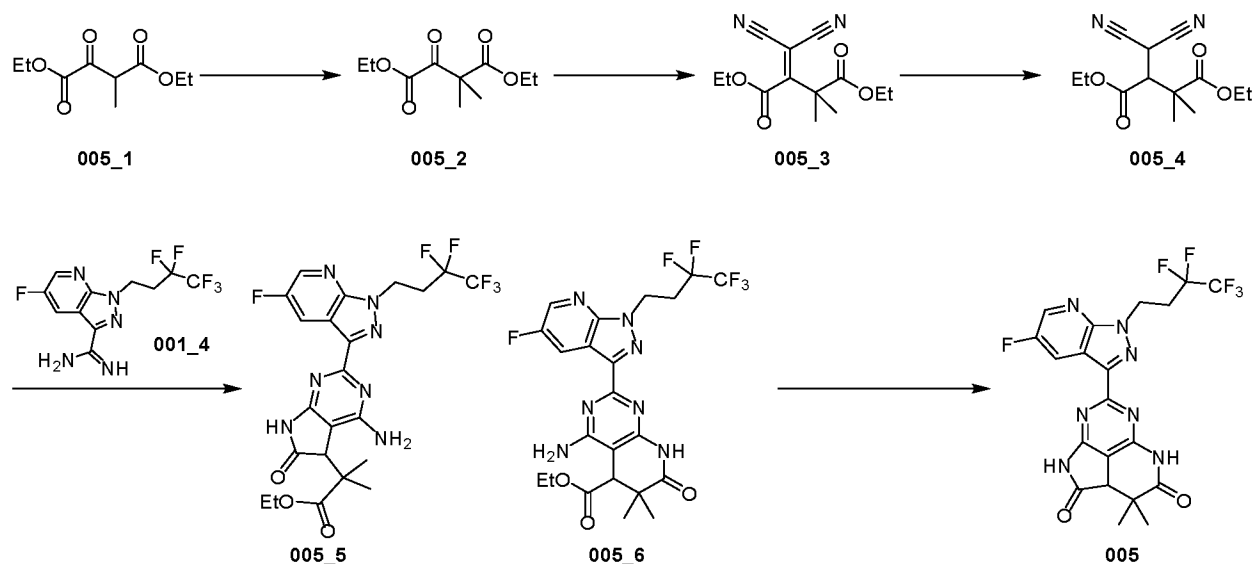


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 005_2

Раствор трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1 М, 276,95 мл) добавляли к толуолу (2 л) при комнатной температуре. Затем добавляли соединение 005_1 (50 г, 247,28 ммоль, 45,87 мл) и, наконец, добавляли йодметан (228,14 г, 1,61 моль, 100,06 мл) и 18-краун-6 (6,54 г, 24,73 ммоль). После добавления реакционный раствор перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляли 500 мл 25% гидроксида аммония для гашения реакции. Добавляли 1 л воды и экстрагировали смесь этилацетатом (1 л × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали с помощью хроматографической колонки (элюент: петролейный эфир/2-метилтетрагидрофуран = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением соединения 005_2.

MS-ESI m/z : 216,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2: синтез соединения 005_3

Соединение 005_2 (20 г, 92,49 ммоль) и малонитрил (24,44 г, 369,98 ммоль) добавляли к этанолу (200 мл) при комнатной температуре, а затем добавляли пиридин (36,58 г, 462,47 ммоль, 37,33 мл). Реакционный раствор перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, а затем растворяли в этилацетате (200 мл). pH доводили до 5-6 3 М водным раствором соляной кислоты и проводили разделение жидкости. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли с помощью хроматографической колонки (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 6/1, об./об.) с получением соединения 005_3. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,42 (q, $J=7,2$ Гц, 2 H), 4,25 (q, $J=7,2$ Гц, 2 H), 1,61-1,66 (m, 6 H), 1,39-1,47 (m, 6 H).

Стадия 3: синтез соединения 005_4

Соединение 005_3 (3,2 г, 12,11 ммоль) добавляли к хлороформу (16 мл) и этанолу (16 мл) при комнатной температуре, а затем добавляли диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (4,60 г, 18,16 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. Реакционный раствор выливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли и очищали с помощью хроматографической колонки (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 95/5, об./об.) с получением соединения 005_4. MS–NEG (отрицательные ионы) m/z: 265,2 [M-H]⁻.

Стадия 4: синтез соединений 005_5 и 005_6

Соединения 001_4 (2,12 г, 5,87 ммоль, гидрохлорид) и 005_4 (2,50 г, 9,39 ммоль) добавляли к трет-бутанолу (30 мл) при комнатной температуре, а затем добавляли карбонат калия (2,03 г, 14,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали диметилтетрагидрофураном (30 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли 30 мл простого метил-трет-бутилового эфира. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 часа, после чего образовывалось отчетливое твердое вещество. Реакционный раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали простым метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл) с получением смеси 005_5 и 005_6. MS–ESI m/z: 546,1[M+H]⁺.

Стадия 5: синтез соединения 005

Смесь 005_5 и 005_6 (2,36 г, 4,33 ммоль) добавляли к толуолу (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 6,92 мл). Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, pH доводили до 5-6, используя 3 М HCl разбавленную соляную кислоту, и добавляли этилацетат (25 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли простой метил-трет-бутиловый эфир (10 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 005. MS–ESI m/z: 500,2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ:

11,50 (s, 1H), 11,10-11,19 (m, 1H), 8,75 (dd, J=2,58, 1,58 Гц, 1H), 8,72 (dd, J = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 4,90 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,0 (s, 1H), 2,89-3,09 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Примеры 6, 7, 8 и 9

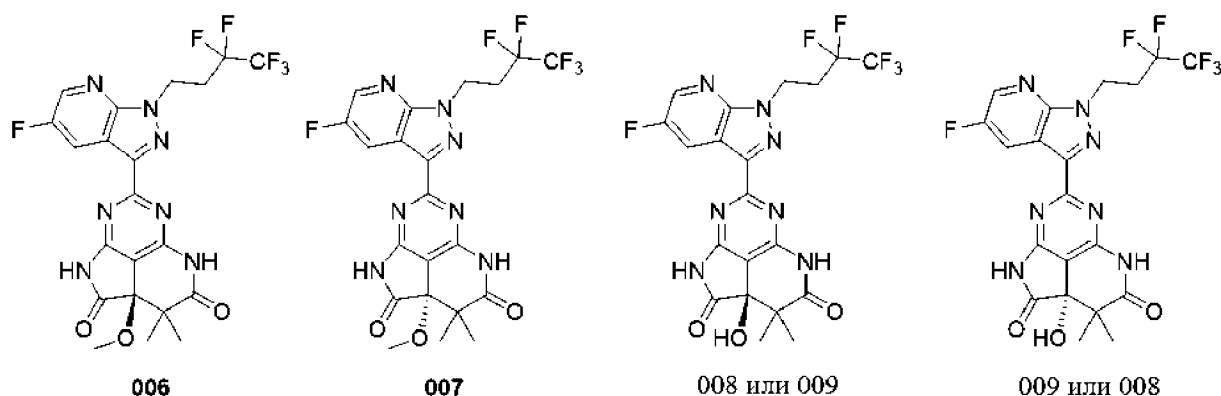
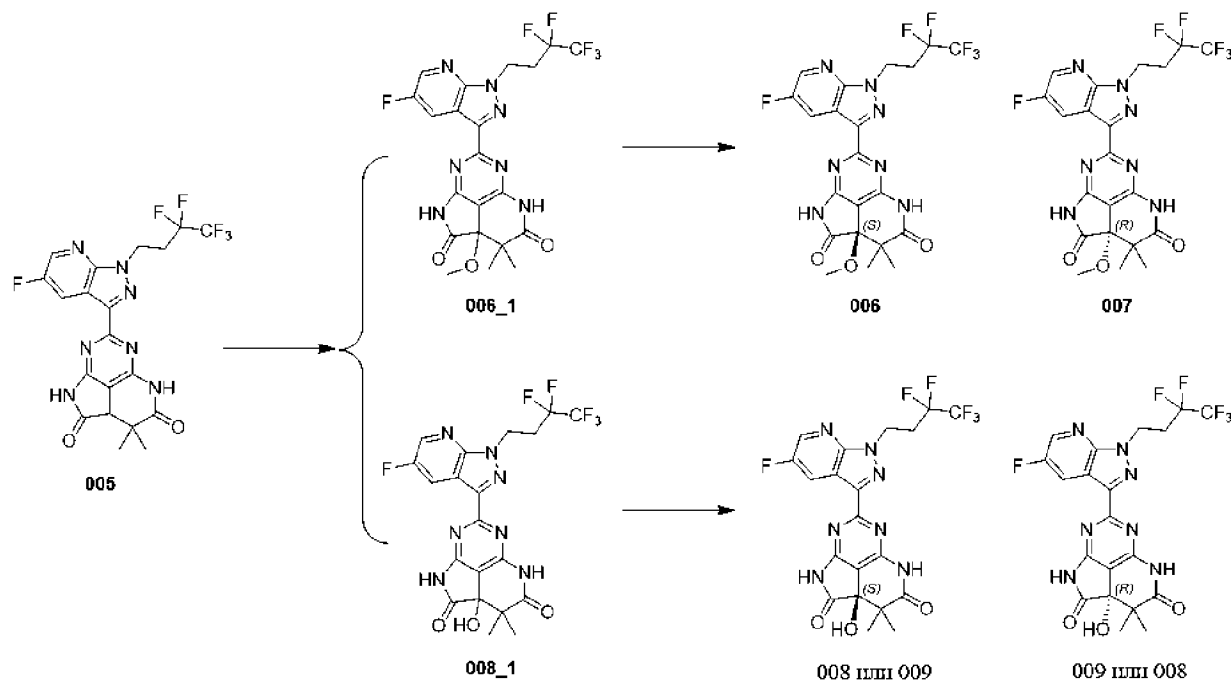


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединений 006_1 и 008_1

Соединение 005 (660 мг, 1,32 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (6 мл) и ацетонитрилу (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли метанол (169,39 мг, 5,29 ммоль), моноперсульфат калия (1,63 г, 2,64 ммоль), дигидрофосфат калия (359,73 мг, 2,64 ммоль) и бромид меди (37,92 мг, 264,33 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли с

помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (80 мм × 30 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 25%-50%, 8 мин) с получением соединений 006_1 и 008_1.

Соединение 006_1: MS-ESI m/z: 530,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,85 (s, 1H), 11,33, (s, 1H) 8,77 (dd, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,92 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (tt, J = 19,2, 6,8 Гц, 2H), 1,35 (s, 3H) 0,79 (s, 3H);

Соединение 008_1: MS-ESI m/z: 516,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,49 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,76 (dd, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,70 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 6,63 (br s, 1H), 4,86-4,98 (m, 2H), 3,00 (tt, J = 19,2, 6,4 Гц, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Стадия 2: синтез соединений 006 и 007

Соединение 006_1 (40 мг, 75,85 мкмоль) разделяли хиральной колонкой (колонка: REGIS(S,S)WHELK-O1 (250 мм × 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [IPA (содержащий 0,1% NH₃H₂O)], градиент: В%: 25%-25%, 7 мин) с получением соединений 006 и 007.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralcel (S,S)-Whelk-O1 (100 × 4,6 мм, внутренний диаметр, 3,5 мкм); подвижная фаза: [IPA (содержащий 0,1% IPAm)]%: 10%-50%, 3 мин.

006 (время удерживания: 1,518 мин): MS-ESI m/z: 530,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,33 (br s, 1H) 11,70-12,03 (m, 1H) 8,77 (dd, J = 2,4, 1,6 Гц, 1H) 8,71 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 6,72 Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,00 (tt, J = 19,2, 7,2 Гц, 2H), 1,35 (s, 3H), 0,79 (s, 3H);

007 (время удерживания: 1,644 мин): MS-ESI m/z: 530,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,76-8,79 (m, 1H) 8,70 (br d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,93-3,09 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

Стадия 3: синтез соединений 008 и 009

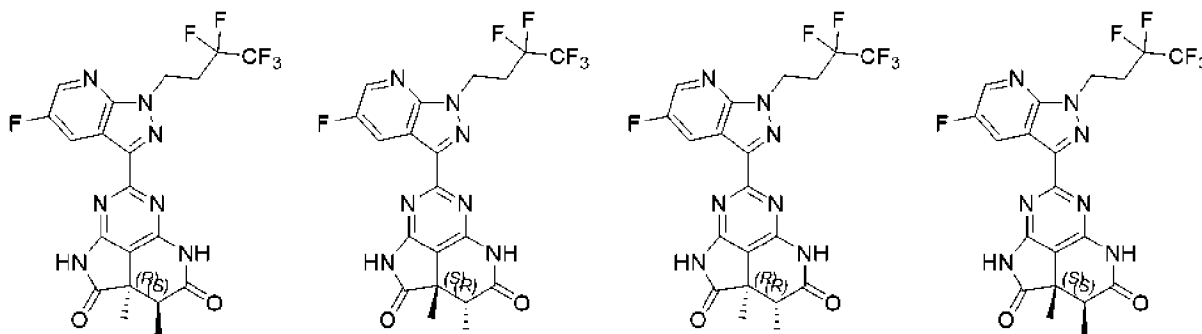
Соединение 008_1 (70 мг, 135,83 мкмоль) разделяли хиральной колонкой (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [MeOH (содержащий 0,1% NH₃H₂O)]); градиент: В%: 30%-30%, 10 мин) с получением соединений 008 и 009.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralcel OD-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [MeOH (содержащий 0,1% IPAm)], градиент: В%: 5%-50%, 3 мин.

008 (время удерживания: 1,008 мин): MS-ESI m/z: 516,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,48 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,70 (dd, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,87-4,97 (m, 2H), 2,93-3,09 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,77 (s, 3H);

009 (время удерживания: 1,198 мин): MS-ESI m/z : 516,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11,34-11,71 (m, 1H), 11,09-11,30 (m, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 8,4, 2,8$ Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,92 (br t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,92-3,12 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Примеры 10, 11, 12 и 13



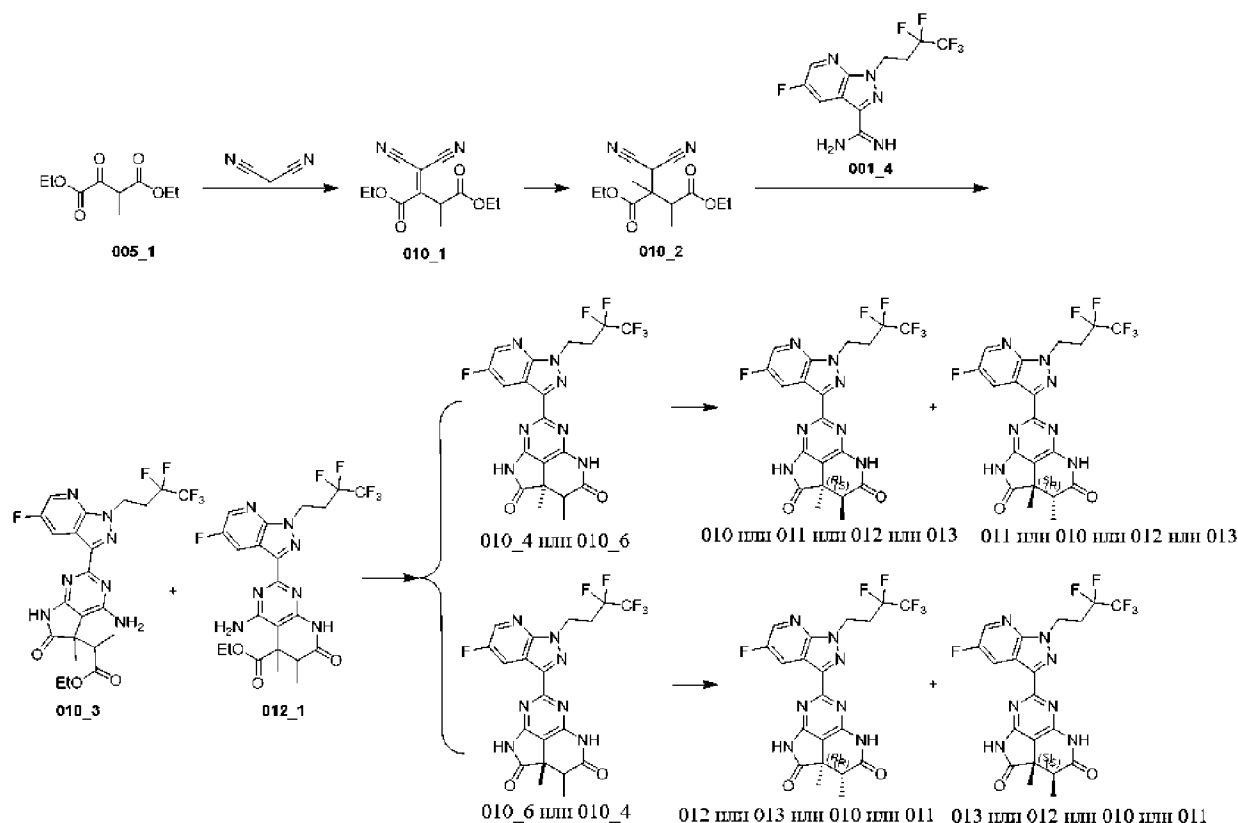
010 или 011 или 012 или 013

011 или 010 или 012 или 013

012 или 013 или 010 или 011

013 или 012 или 010 или 011

Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 010_1

Соединение 005_1 (50 г, 247,28 ммоль) растворяли в толуоле (500 мл) при комнатной температуре и к нему добавляли малонитрил (16,34 г, 247,28 ммоль), β -аминопропионовую кислоту (660,92 мг, 7,42 ммоль) и уксусную кислоту (14,85 г, 247,28 ммоль). Реакционную систему нагревали до 130 °С и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (500 мл) и проводили отделение жидкости. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл

× 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1, об./об.) с получением соединения 010_1.

Стадия 2: синтез соединения 010_2

Соединение 010_1 (7 г, 27,97 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и раствор трижды продували азотом. Реакционную систему охлаждали до 0 °С и медленно по каплям добавляли раствор бромида метилмагния в простом эфире (3 М, 13,99 мл). Реакционную систему перемешивали при 0 °С в течение 15 мин. Реакционную систему выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали полунасыщенным рассолом (10 мл × 2) и затем насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 5/1, об./об.) с получением соединения 010_2.

Стадия 3: синтез смеси соединений 010_3 и 012_1

Соединение 001_4 (3,5 г, 9,68 ммоль, гидрохлорид) растворяли в трет-бутаноле (50 мл) и к нему добавляли соединение 010_2 (4,4 г, 16,52 ммоль) и бикарбонат калия (2,42 г, 24,19 ммоль). Реакционную систему нагревали до 85 °С и перемешивали в течение 12 часов. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением смеси 010_3 и 012_1.

Стадия 4: синтез соединений 010_4 и 010_6

Описанную выше смесь (800,00 мг, 1,47 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и трижды продували смешанный раствор азотом. К реакционной системе добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 2,20 мл), нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 5 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли разбавленную соляную кислоту (1 Н, 10 мл) для гашения реакции. Реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50 мл) и проводили разделение жидкости. Органическую фазу собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, таким образом получая неочищенный продукт. Полученный остаток отделяли и очищали с

помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 2/1, об./об.) и разделяли с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 мм × 50 мм внутр. диам., 10 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 30%-60%, 10 мин) с получением соединений 010_4 и 010_6.

Метод анализа LCMS: колонка: Luna 5 мкм C18 (2 × 50 мм); подвижная фаза А: H₂O + 0,05% (об./об.) TFA; подвижная фаза В: ACN + 0,05% (об./об.) TFA, градиент: В%: 10%-100%, 6 мин.

010_4 (время удерживания: 2,789 мин) MS-ESI m/z: 500,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,55 (s, 1H), 11,24 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 1,6, 2,8 Гц, 1H), 8,70 (dd, J = 2,8, 8,4 Гц, 1H), 4,91 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,00 (tt, J = 6,4, 19,2 Гц, 2H), 2,80 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,79 (d, J = 7,2 Гц, 3H);

010_6 (время удерживания: 2,848 мин) MS-ESI m/z: 500,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,42 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82-8,65 (m, 2H), 4,91 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,09-2,89 (m, 3H), 1,25 (t, J = 3,4 Гц, 6H).

Стадия 5: синтез соединений 010 и 011

Соединение 010_4 (время удерживания: 2,789 мин) (720 мг, 1,27 ммоль) отделяли с помощью хиральной колонки (колонка: DAICEL CHIRALPAK IE (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% NH₃H₂O)]; градиент: В%: 38%-38%, 6 мин) с получением соединений 010 и 011.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralpak AD-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPAm)]; градиент: В: 5%-50%, 3 мин.

Соединение 010 (время удерживания: 1,00 мин): MS-ESI m/z: 500,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 11,09 (br s, 1H), 8,82-8,59 (m, 2H), 4,90 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,13-2,87 (m, 3H), 1,25 (t, J = 3,2 Гц, 6H);

Соединение 011 (время удерживания: 1,311 мин): MS-ESI m/z: 500,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,42 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 1,6, 2,8 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 2,8, 8,6 Гц, 1H), 4,91 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,13-2,91 (m, 3H), 1,31-1,19 (m, 6H).

Стадия 6: синтез соединений 012 и 013

Соединение 010_6 (время удерживания: 2,848 мин) (270 мг, 540,68 мкмоль) разделяли хиральной колонкой (колонка: DAICEL CHIRALPAK IE (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% NH₃H₂O)]; градиент: В%: 33%-33%, 7 мин) с получением соединений 012 и 013.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralpak IE-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPAm)], градиент: В%: 5%-50%, 3 мин.

Соединение 012 (время удерживания: 1,087 мин): MS-ESI m/z : 499,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11,54 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,75 (dd, $J = 1,6, 2,8$ Гц, 1H), 8,70 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Гц, 1H), 4,91 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,00 (tt, $J = 6,4, 19,1$ Гц, 2H), 2,85-2,76 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,80 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H);

Соединение 013 (время удерживания: 1,193 мин): MS-ESI m/z : 499,9 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ : 11,53 (br s, 1H), 11,23 (br s, 1H), 8,78-8,66 (m, 2H), 4,91 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,99 (tt, $J = 6,8, 19,2$ Гц, 2H), 2,80 (q, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,80 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Примеры 14 и 15

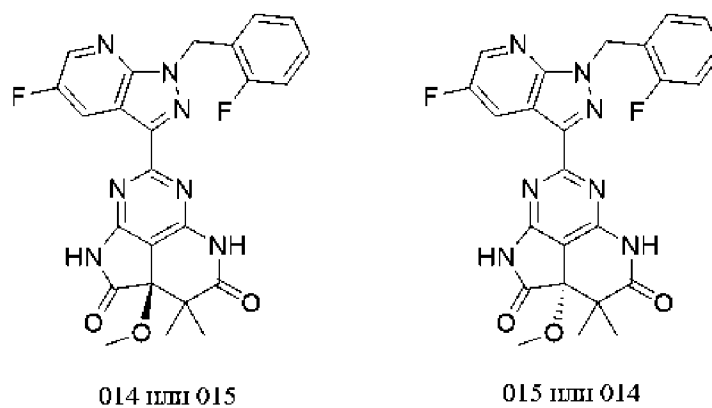
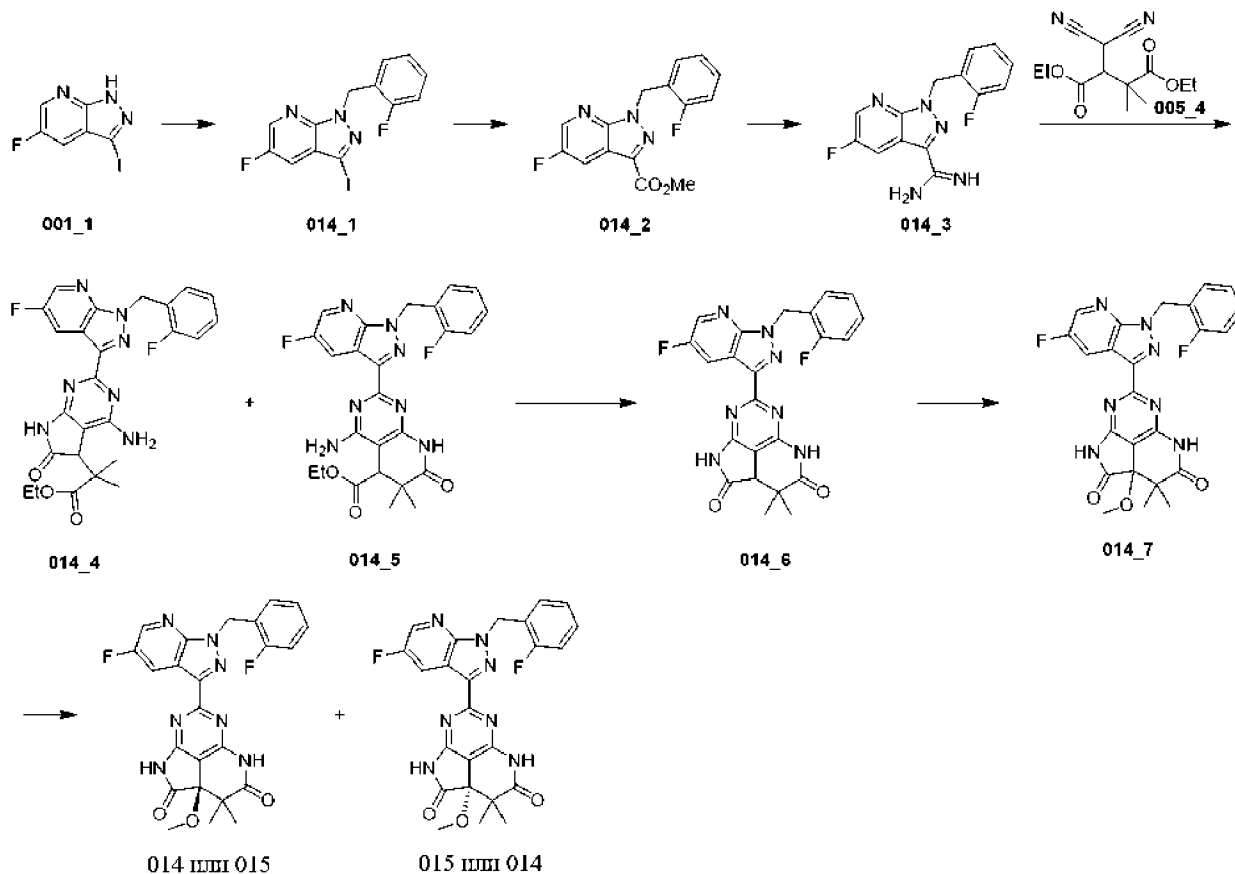


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 014_1

Соединение 001_1 (300 г, 1,14 моль) добавляли к N,N-диметилформамиду (3 л) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли 2-фторбензилхлорид (164,91 г, 1,14 моль, 135,17 мл) и карбонат цезия (408,81 г, 1,25 моль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с получением раствора соединения 014_1 (423 г) в N,N-диметилформамиде (3 л), который можно было использовать напрямую.

Стадия 2: синтез соединения 014_2

Соединение 014_1 (70 г, 188,62 ммоль) добавляли к раствору N,N-диметилформамида (1 л) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли метанол (300 мл), циклопента-2,4-диен-1-ил(дифенил)фосфино ферроцендихлорпалладийдихлорметан (6,90 г, 9,43 ммоль) и триэтиламин (76,34 г, 754,47 ммоль, 105,01 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов в атмосфере монооксида углерода (15 фунтов на квадратный дюйм). После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1, об./об.) с получением соединения 014_2.

Стадия 3: синтез гидрохлорида соединения 014_3

Хлорид аммония (4,41 г, 82,44 ммоль) диспергировали в толуоле (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 39,57 мл). Смесь нагревали до 80 °С, а затем в реакционную систему добавляли соединение 014_2 (5 г, 16,49 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, нагревали до 110 °С, а затем оставляли реагировать в течение 1,5 ч. После охлаждения смеси до 25 °С по каплям добавляли метанол (7,61 г, 237,42 ммоль) при поддержании температуры не выше 40 °С. Затем добавляли соляную кислоту (3 М, 105,52 мл) с поддерживаемой температурой не выше 40 °С. Смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 10 мин, а затем охлаждали до 0 °С и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре собирали и промывали водой (100 мл) с получением гидрохлорида соединения 014_3.

Стадия 4: синтез соединений 014_4 и 014_5

Соединение 005_4 (6,58 г, 24,71 ммоль) добавляли к трет-бутанолу (70 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и последовательно добавляли гидрохлорид соединения 014_3 (5 г, 15,45 ммоль) и карбонат калия (5,34 г, 38,61 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 85 °С в течение 12 часов. После завершения реакции

реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл) и экстрагировали диметилтетрагидрофураном (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси соединений 014_4 и 014_5.

Стадия 5: синтез соединения 014_6

Смесь соединений 014_4 и 014_5 (7 г, 13,79 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и медленно по каплям добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 28,97 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в воду (100 мл). Добавляли соляную кислоту, 3 М, и доводили рН до 5-6. Раствор экстрагировали диметилтетрагидрофураном (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли простой метил-трет-бутиловый эфир (50 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 часа и фильтровали с получением соединения 014_6.

Стадия 5: синтез соединения 014_7

Соединение 014_6 (4,24 мг, 9,19 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (7,90 г, 18,38 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через диатомит с получением фильтрата, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли с помощью препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18 (250 мм × 70 мм внутр. диам., 10 мкм); подвижная фаза: А: АСN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 35%-70%, 20 мин) с получением соединения 014_7. MS-ESI m/z: 492,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,81 (br s, 1H), 11,26–11,39 (m, 1H), 8,77 (d, J=1,00 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,35–7,43 (m, 1H), 7,27–7,32 (m, 1H), 7,20–7,26 (m, 1H), 7,14–,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Стадия 6: синтез соединений 014 и 015

Соединение 014_7 (200 мг, 406,96 мкмоль) разделяли хиральной колонкой (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH] %: 32%-32%, 16,5 мин) с получением соединений 014 и 015.

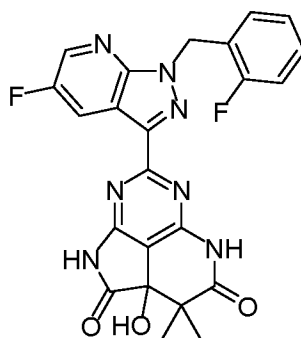
Метод анализа SFC: колонка: Chiralpak IE-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPAм)], градиент: В%: 5%-50%, 3

мин.

014 (время удерживания: 2,612 мин) MS-ESI m/z : 492,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73-11,96 (m, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,77 (dd, $J = 2,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,77 (s, 3H);

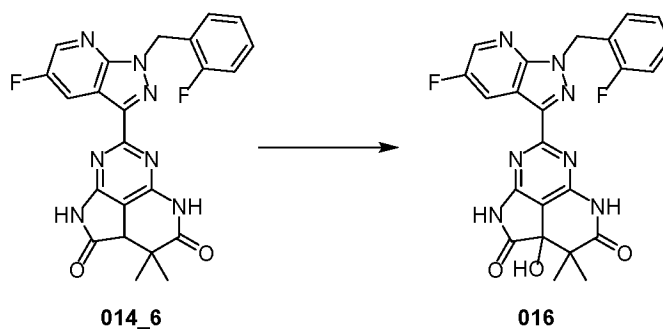
015 (время удерживания: 2,749 мин) MS-ESI m/z : 492,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,75-11,89 (m, 1H), 11,28-11,36 (m, 1H), 8,77 (d, $J = 2,63$ Гц, 1H), 8,71 (dd, $J = 8,66, 2,76$ Гц, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,77 (s, 3H).

Пример 16



016

Схема синтеза:

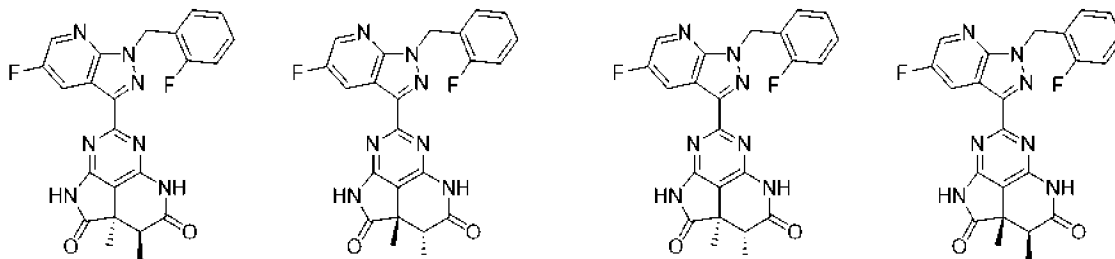


Стадия 1: синтез соединения 016

Соединение 014_6 (500 мг, 1,08 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и H_2O (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли моноперсульфат калия (1,33 г, 2,17 ммоль), дигидрофосфат калия (294,94 мг, 2,17 ммоль) и бромид меди (31,09 мг, 216,72 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл \times 2) для разделения жидкостей. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли с помощью препаративной HPLC (Waters Xbridge Prep OBD C18 (150 мм \times 40 мм внутр. диам., 10 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В:

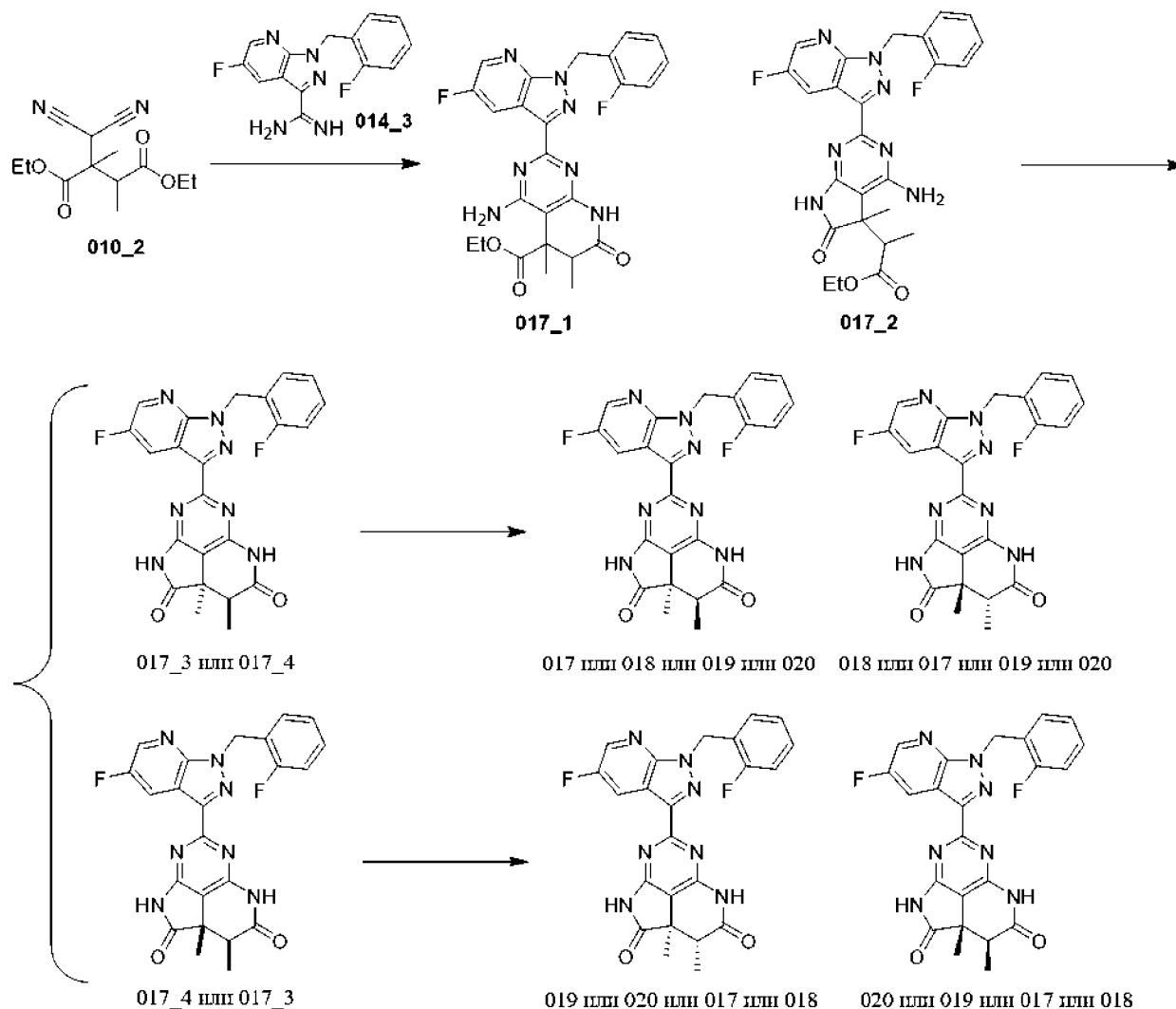
[H₂O (содержащая 10 ммоль NH₄HCO₃ + 0,05% NH₃·H₂O), градиент: В%: 40%-60%, 8 мин)) с получением соединения 016. MS-ESI m/z: 478,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38–11,54 (m, 1 H) 11,17 (br s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,70 (dd, J=8,4, 2,8 Гц, 1 H) 7,33–7,43 (m, 1 H) 7,20–7,31 (m, 2 H) 7,15–7,20 (m, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 5,85 (d, J = 3,2 Гц, 2 H) 1,37 (s, 3 H) 0,75 (s, 3 H).

Примеры 17, 18, 19 и 20



017 или 018 или 019 или 020 018 или 017 или 019 или 020 019 или 020 или 017 или 018 020 или 019 или 017 или 018

Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединений 017_1 и 017_2

Гидрохлорид промежуточного соединения 014_3 (2,76 г) добавляли к трет-бутанолу

(40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем последовательно добавляли промежуточное соединение 010_2 (2,72 г, 10,21 ммоль) и бикарбонат калия (2,13 г, 21,28 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (100 мл), и добавляли диметилтетрагидрофуран (100 мл × 2) для разделения жидкости. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 4/1, об./об.) с получением промежуточного соединения 017_1 и промежуточного соединения 017_2.

Стадия 2: синтез соединений 017_3 и 017_4

Промежуточное соединение 017_1 (500,00 мг, 985,24 мкмоль) растворяли в толуоле (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную систему добавляли AlMe_3 (2 М, 1,48 мл), нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и добавляли разбавленную соляную кислоту (1 Н) для доведения рН до 3-4. Для отделения жидкости добавляли 2-метилтетрагидрофуран (50 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, таким образом получая неочищенный продукт. Полученный остаток отделяли колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1, об./об.) и препаративной HPLC (колонок: Phenomenex luna C18 (80 мм × 40 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: $[\text{H}_2\text{O}$ (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 33%-49%, 7 мин) с получением соединения 017_3.

Промежуточное соединение 017_2 (700,00 мг, 1,38 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и трижды продували раствор азотом. Реакционную систему добавляли AlMe_3 (2 М, 2,07 мл), нагревали до 75 °С и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры. Реакционную систему выливали в воду (100 мл) и добавляли разбавленную соляную кислоту (1 Н) для доведения рН до 3-4. Для разбавления добавляли 2-метилтетрагидрофуран (50 мл) и осуществляли разделение жидкостей. Органическую фазу собирали, и водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, таким

образом получая неочищенный продукт. Полученный остаток последовательно отделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1, об./об.), препаративной HPLC (подвижная фаза: ацетонитрил/вода; система соляной кислоты: 0,04% HCl) и препаративной HPLC (колонокка: Phenomenex luna C18 (75 мм × 30 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащая 10 ммоль NH₄HCO₃ + 0,05% NH₃·H₂O)], градиент: В%: 35%-55%, 8 мин) с получением соединения 017_4.

Метод анализа HPLC: колонокка: Kinetex 5 мкм C18 (2,1 × 50 мм); подвижная фаза А: H₂O + 0,04% (об./об.) TFA; подвижная фаза В: ACN + 0,02% (об./об.) TFA, градиент: В%: 10%-80%, 6 мин.

017_3 (время удерживания: 3,482 мин) MS-ESI m/z: 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,81-8,62 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 2,78 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,78 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

017_4 (время удерживания: 3,574 мин) MS-ESI m/z: 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,14-10,77 (m, 2H), 8,76-8,73 (m, 1H), 8,72-8,67 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 5,84 (s, 2H), 3,09-2,99 (m, 1H), 1,28-1,19 (m, 6H).

Стадия 3: синтез соединений 017 и 018

Соединение 017_3 (30 мг, 65,02 мкмоль) разделяли хиральной колонкой (колонокка: DAICEL CHIRALPAK IE (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O MeOH; 20%-45%, 18 мин) с получением соединений 017 и 018.

Метод анализа SFC: колонокка: Chiralpak AS-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [MeOH (содержащий 0,1% IPAm)]; градиент: В%: 5%-50%, 3 мин.

Соединение 017 (время удерживания: 1,138 мин): MS-ESI m/z: 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65-11,40 (m, 1H), 11,23 (br s, 1H), 8,81-8,61 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,31-7,14 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 2,79 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,78 (d, J = 7,4 Гц, 3H);

Соединение 018 (время удерживания: 1,422 мин): MS-ESI m/z: 462,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71-11,01 (m, 2H), 8,83-8,64 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,31-7,13 (m, 3H), 5,85 (s, 2H), 2,78 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,78 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

Стадия 4: синтез соединений 019 и 020

Соединение 017_4 (150 мг, 325,08 мкмоль) разделяли с помощью хиральной колонки (колонокка: DAICEL CHIRALPAK IE (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; градиент: В%: 50%, 12 мин) с получением соединений 019 и 020.

Метод анализа SFC: колонокка: (S,S)-WHELK-O1 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3,5 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPAm)], градиент: В%: 5%-50%,

3 мин.

Соединение 019 (время удерживания: 1,669 мин): MS-ESI m/z: 462,31 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,38 (br s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,77-8,66 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,29-7,13 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 3,04 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 1,27-1,20 (m, 6H);

Соединение 020 (время удерживания: 1,808 мин): MS-ESI m/z: 462,34 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,38 (br s, 1H), 11,08 (br s, 1H), 8,76-8,65 (m, 2H), 7,37 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 7,28-7,12 (m, 3H), 5,84 (s, 2H), 3,04 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 1,29-1,17 (m, 6H).

Примеры 21 и 22

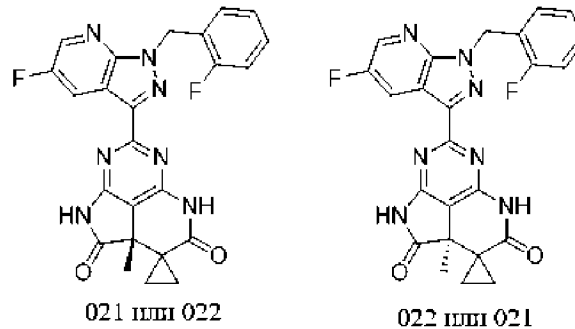
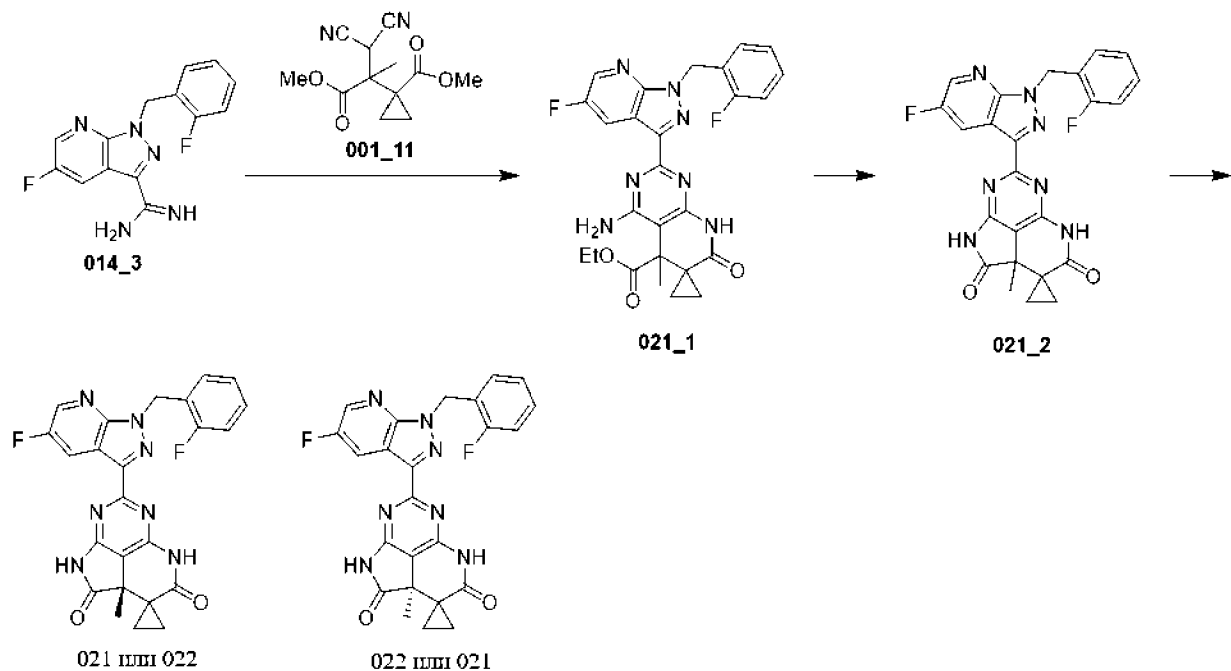


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 021_1

Соединение 001_11 (9,04 г, 36,14 ммоль) добавляли к трет-бутанолу (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли гидрохлорид соединения 014_3 (5 г) и карбонат калия (3,87 г, 38,61 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным

сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток суспендировали с простым метил-трет-бутиловым эфиром (70 мл) при комнатной температуре и фильтровали, и осадок на фильтре собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 021_1.

Стадия 2: синтез соединения 021_2

Соединение 021_1 (4,5 г, 8,90 ммоль) растворяли в безводном толуоле (130 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и медленно по каплям добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 13,35 мл). Реакционную систему перемешивали при 75 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакцию систему охлаждали до комнатной температуры, затем медленно выливали в воду (100 мл) и добавляли 3 М соляную кислоту для доведения рН до 3-4. Смесь экстрагировали диметилтетрагидрофураном (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18 (250 мм × 70 мм внутр. диам., 10 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 40%-70%, 20 мин) с получением соединения 021_2. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,50 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,78–8,68 (m, 2H), 7,44–7,34 (m, 1H), 7,30–7,19 (m, 2H), 7,20–7,12 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,58–1,49 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,18–1,08 (m, 1H), 0,82–0,62 (m, 2H).

Стадия 3: синтез соединений 021 и 022

Соединение 021_2 (200 мг, 422,45 мкмоль) разделяли с помощью хиральной колонки (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]: 40%-40%, 8 мин) с получением соединений 021 и 022.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralpak AD-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPA)], градиент: В: 5%-50%, 3 мин.

021 (время удерживания: 1,253 мин) MS-ESI m/z: 474,2,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,43-7,32 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 5,85 (s, 2H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 2H);

022 (время удерживания: 1,367 мин) MS-ESI m/z: 474,2,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54-11,46 (m, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,78-8,70 (m, 2H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,86 (s, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,13 (ddd, J = 9,2, 7,2, 4,0 Гц, 1H) 0,80-0,66 (m, 2H).

Пример 23

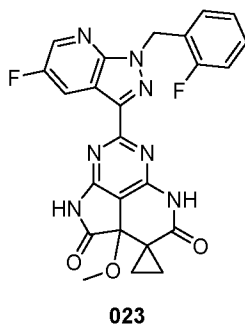
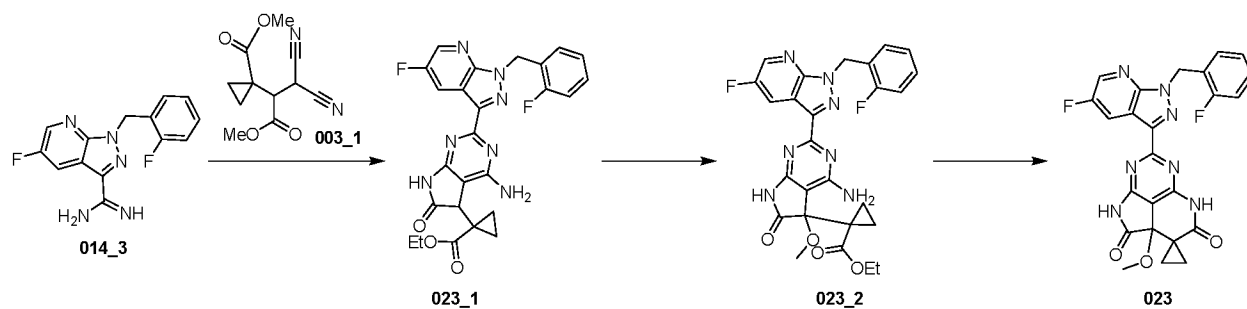


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 023_1

Гидрохлорид соединения 014_3 (10 г, 30,89 ммоль) добавляли к трет-бутанолу (150 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли соединение 003_1 (14,59 г, 61,78 ммоль) и карбонат калия (7,73 г, 77,23 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток суспендировали с простым метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл) и фильтровали, и осадок на фильтре собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 023_1.

Стадия 2: синтез соединения 023_2

Смесь соединения 023_1 (5 г, 10,17 ммоль) добавляли к безводному метанолу (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (10,94 г, 25,43 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным сульфитом натрия (50 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток отделяли с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250 мм × 100 мм внутр. диам., 15 мкм); подвижная фаза: А:

ACN, В: [H₂O (содержащий 0,1% TFA)], градиент: В%: 35%-65%, 20 мин) с получением соединения 023_2.

Стадия 3: синтез соединения 023

Соединение 023_2 (0,8 г, 1,53 ммоль) растворяли в безводном толуоле (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и медленно по каплям добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 2,45 мл). После добавления реакционный раствор перемешивали при 100 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в воду (20 мл). Добавляли соляную кислоту, 3 М, для доведения рН до 3-4 и экстрагировали раствор диметилтетрагидрофураном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток отделяли колоночной хроматографией (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3/1, об./об.) и препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (80 мм × 40 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 0,04% HCl)], градиент: В%: 45%-65%, 7 мин) с получением соединения 023. MS-ESI m/z (масса/заряд): 490,0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 11,75 (br s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,82–8,68 (m, 2H), 7,44–7,34 (m, 1H), 7,32–7,14 (m, 3H), 5,80–5,94 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,58–1,68 (m, 1H), 1,32–1,44 (m, 1H), 0,82–0,98 (m, 2H).

Примеры 24 и 25

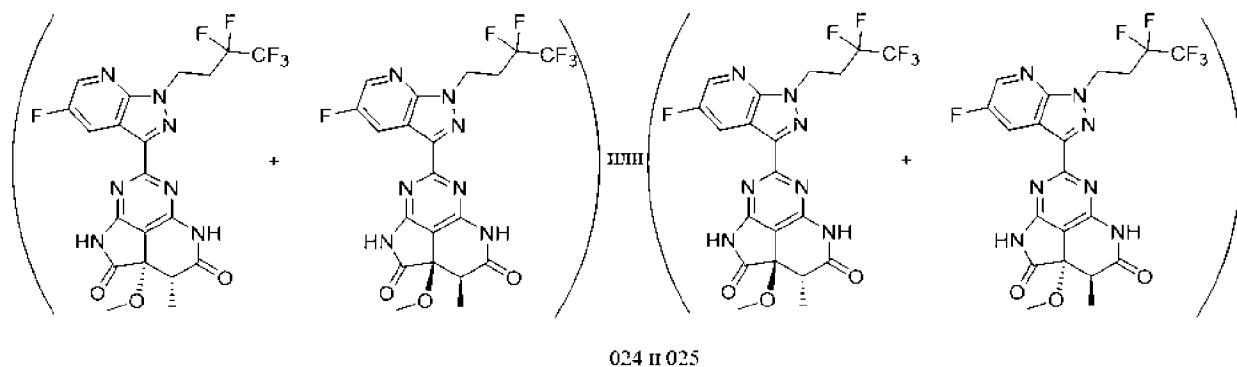
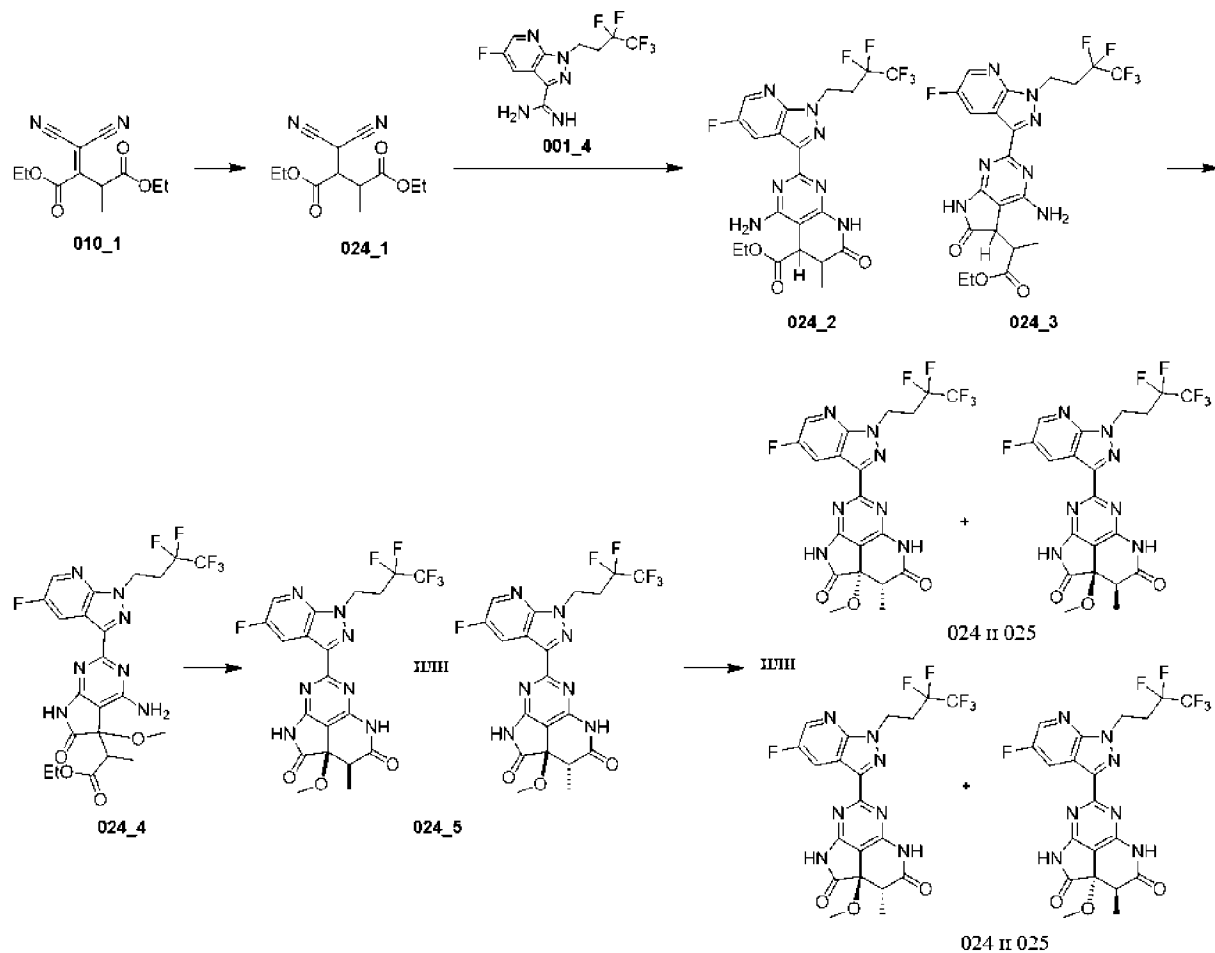


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 024_1

Соединение 010_1 (10 г, 39,96 ммоль) добавляли к хлороформу (40 мл) и этанолу (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат (15,18 г, 59,94 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Полученный остаток отделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 4/1, об./об.) с получением соединения 024_1.

Стадия 2: синтез соединения 024_2

Гидрохлорид промежуточного соединения 001_4 (8,5 г) растворяли в трет-бутаноле (150 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота, а затем добавляли промежуточное соединение 024_1 (9,49 г, 37,60 ммоль) и бикарбонат калия (5,88 г, 58,75 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 90 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор добавляли к воде (500 мл) и осаждали твердое вещество. Смешанный раствор фильтровали, и осадок на фильтре промывали простым метил-трет-бутиловым эфиром (20 мл), собирали и сушили при пониженном давлении с получением

смеси соединения 024_2 и соединения 024_3.

Стадия 3: синтез соединения 024_4

Соединения 024_2 и 024_3 (5 г, 9,41 ммоль) диспергировали в безводном метаноле (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (12,14 г, 28,23 ммоль). Реакционный раствор перемешивали на масляной бане при 50 °С в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления растворителя, что давало маслянистый остаток. К остатку добавляли изопропиловый эфир (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем осаждали белое твердое вещество. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/2-метилтетрагидрофуран = от 1/0 до 1/1, об./об.) с получением промежуточного соединения 024_4.

Стадия 4: синтез соединения 024_5

Соединение 024_4 (0,3 г, 534,34 мкмоль) растворяли в безводном толуоле (6 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 854,95 мкл). Реакционную систему перемешивали при 50 °С в течение 12 часов, нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл). Добавляли разбавленную соляную кислоту (1 Н) для доведения рН до 3-4, и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток отделяли с помощью препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18 (75 мм × 30 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: ACN, В: [H₂O (содержащий 10 ммоль NH₄HCO₃)], градиент: В%: 35%-55%, 8 мин) с получением соединения 024_5. MS-ESI m/z: 516,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95–11,71 (m, 1H), 11,38 (br s, 1H), 8,82–8,66 (m, 2H), 4,93 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,01 (tt, J = 6,8, 19,1 Гц, 2H), 2,89 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 0,82 (d, J = 7,5 Гц, 3H).

Стадия 5: синтез соединений 024 и 025

Соединение 024_5 (100 мг, 153,29 мкмоль) разделяли с помощью хиральной колонки (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]: 10%-10%, 12 мин) с получением соединений 024 и 025.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralpak AS-3 (150 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм);

подвижная фаза: А: CO₂, В: [EtOH (содержащий 0,1% IPAм)], градиент: В: 10%-50%, 3 мин.

024 (время удерживания: 1,496 мин) MS-ESI m/z: 515,9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,85 (br s, 1H), 11,38 (br s, 1H), 8,77 (dd, J = 1,6, 2,8 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 2,8, 8,6 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,09-2,94 (m, 2H), 2,90 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 0,95-0,74 (m, 3H);

025 (время удерживания: 1,789 мин) MS-ESI m/z: 516,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09-11,16 (m, 2H), 8,88-8,61 (m, 2H), 4,93 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,01 (tt, J = 6,6, 19,2 Гц, 2H), 2,90 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 0,82 (d, J = 7,6 Гц, 3H).

Примеры 26 и 27

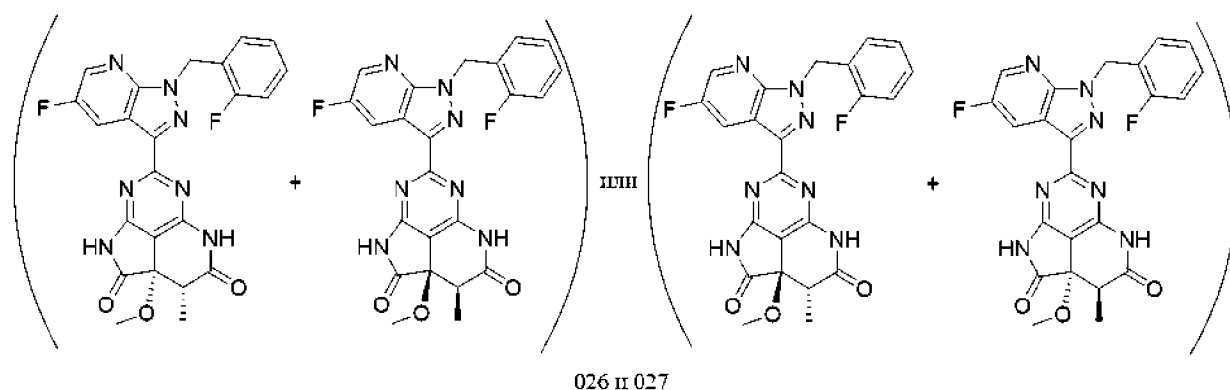
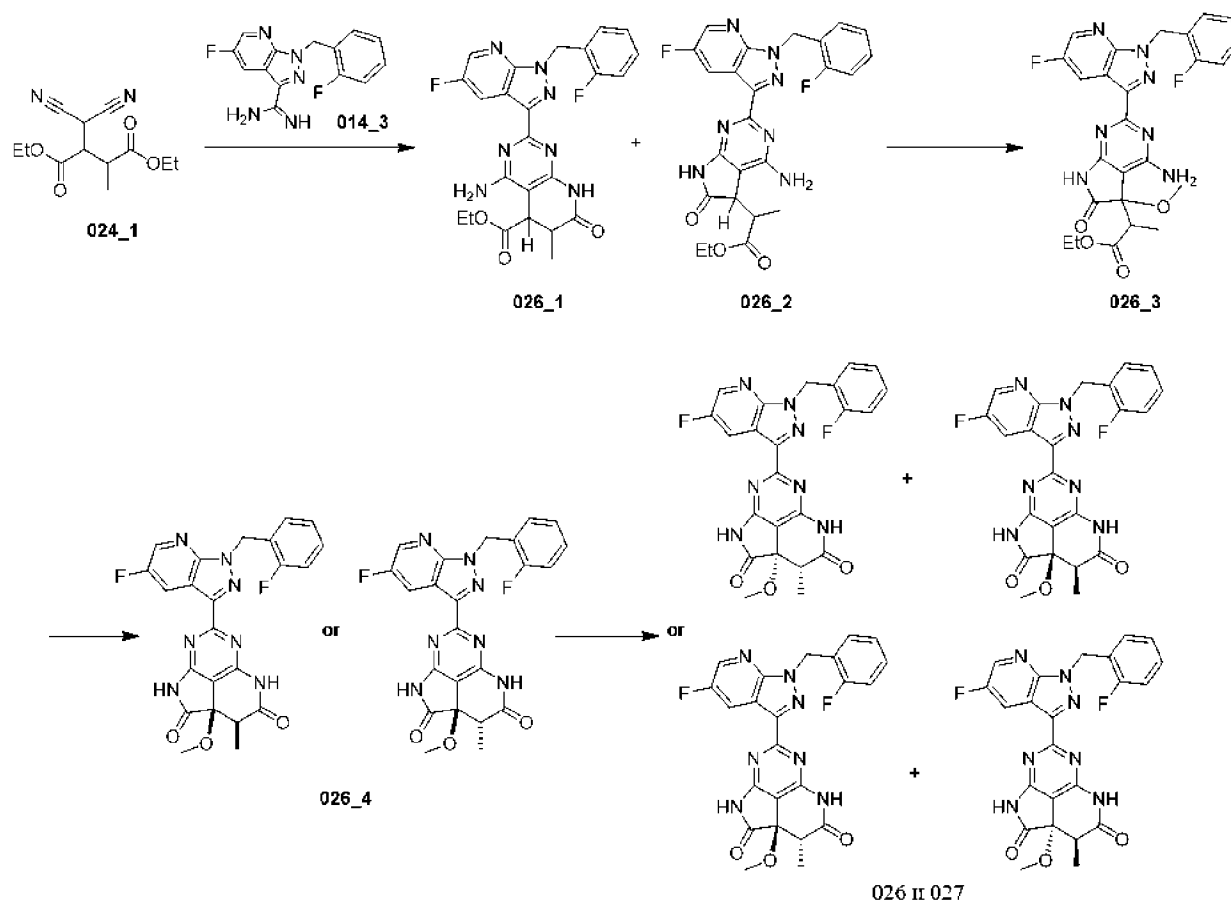


Схема синтеза:



Стадия 1: синтез соединения 026_1

Соединение 024_1 (2,99 г, 11,86 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (150 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли гидрохлорид соединения 014_3 (2,4 г, 7,41 ммоль) и бикарбонат калия (1,86 г, 18,53 ммоль). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 12 часов. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли 2-метилтетрагидрофуран (100 мл) и воду (100 мл) и проводили разделение жидкости. Водную фазу экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (100 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси промежуточных соединений 026_1 и 026_2.

Стадия 2: синтез соединения 026_3

Смесь соединений 026_1 и 026_2 (1 г, 2,03 ммоль) диспергировали в безводном метаноле (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли [бис(трифторацетокси)йод]бензол (1,74 г, 4,05 ммоль). Реакционный раствор перемешивали на масляной бане при 50 °С в течение 12 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали для удаления растворителя, что давало маслянистый остаток. Остаток отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 7/3, об./об.) с получением соединения 026_3.

Стадия 3: синтез соединения 026_4

Соединение 026_3 (350 г, 668,59 мкмоль) растворяли в безводном толуоле (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли раствор триметилалюминия в толуоле (2 М, 1,34 мл). Реакционную систему перемешивали при 75 °С в течение 5 часов. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл). Добавляли разбавленную соляную кислоту 1 Н для доведения pH до 3-4, и реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток отделяли с помощью препаративной HPLC (колонокка: Waters Xbridge ВЕН С18 (100 мм × 30 мм внутр. диам., 10 мкм); подвижная фаза: А: АСN, В: [Н₂О (содержащий 10 ммоль NH₄НСО₃)], градиент: В%: 30%-60%, 8 мин) с получением соединения 026_4.

Стадия 4: синтез соединений 026 и 027

Соединение 026_4 (50 мг, 104,73 мкмоль) разделяли с помощью хиральной колонки (колонокка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%

$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA] %: 45%-45%, 9 мин) с получением соединений 026 и 027.

Метод анализа SFC: колонка: Chiralpak IC-3 (50 мм × 4,6 мм внутр. диам., 3 мкм); подвижная фаза: А: CO_2 , В: [IPA (содержащий 0,1% IPAм)], градиент: В%: 5%-50%, 3 мин.

026 (время удерживания: 1,369 мин) MS-ESI m/z: 478,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82 (br s, 1H), 11,37 (br s, 1H), 8,77 (dd, J = 1,6, 2,4 Гц, 1H), 8,71 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1H), 7,41-7,36(m, 1H), 7,31-7,16(m, 3H), 5,86(s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 0,80 (d, J = 7,6 Гц, 3H);

027 (время удерживания: 1,499 мин) MS-ESI m/z: 478,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82 (br s, 1H), 11,37 (br s, 1H), 8,78-8,69 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 3H), 5,86 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (q, J = 7,6 Гц, 1H), 0,80 (d, J = 7,6 Гц, 3H).

Биоанализы

Экспериментальный пример 1: Анализ активности *in vitro*

I. Анализ экспрессии cGMP на основе клеток InCap

1. Процедуры

1) Получение растворов

- 10% BSA (бычий сывороточный альбумин)

10 г BSA растворяли в 100 мл бидистиллированной воды (ddH_2O) с получением 10% BSA.

- 5 мМ DETA (диэтилтриамин)-NO

10 мг DETA-NO взвешивали и растворяли в 12,2 мл бидистиллированной воды (ddH_2O) с получением 5 мМ DETA-NO, который аликвотировали и криоконсервировали в морозильной камере при -20°C .

- Промывочный буфер (50 мл)

Объем	Конечная концентрация
49 мл забуференного солевого раствора Эрла (EBSS)	1×
500 мкл гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновой кислоты (HEPES) 1 М	10 мМ
250 мкл 10% стабилизатора BSA	0,05%
250 мкл MgCl_2 1 М	5 мМ

- Буфер для анализа (50 мл)

Объем	Конечная концентрация
48,95 мл забуференного солевого раствора Эрла (EBSS)	1×
500 мкл гидроксиэтилпиперазинэтансульфоновой	

кислоты (HEPES) 1 М	10 мМ
250 мкл 10% BSA	0,05%
50 мкл изобутилметилксантина (IBMX) 500 ммоль/л	0,5 мМ
250 мкл MgCl ₂ 1 М	5 мМ

● Буфер для обнаружения

а) К 1 мл лизирующего буфера добавляли 50 мкл cGMP-D2 (D2-меченный циклический гуанозинмонофосфат) и смесь хорошо перемешивали.

б) К 1 мл лизирующего буфера добавляли 50 мкл криптата анти-cGMP (Eu³⁺ меченное криплатом антитело против циклического гуанозинмонофосфата) и смесь хорошо перемешивали.

2) Разбавление соединений

(1) Соединения разбавляли до 5 мМ DMSO. 10 мкл каждого из соединений переносили в планшет с неглубокими лунками для Echo.

(2) Соединения последовательно разбавляли Echo. Каждое из соединений разбавляли с получением 10 градиентов концентрации, и 50 нл каждого соединения при каждом градиенте концентрации добавляли в 384-микролуночный планшет.

3) Получение клеток LNCap

(1) Среда LNCap: RPMI1640 (среда, разработанная в Институте рака Розуэлла Парка)+ 10% фетальная бычья сыворотка + 1% биспецифическое антитело.

(2) Фосфатно-солевой буферный раствор, панкреатин и среду, используемую в процессе пассажа клеток, предварительно нагревали на водяной бане при 37 °С.

(3) Клетки (14-го поколения) вынимали из инкубатора при 37 °С, 5% CO₂, и старую среду пипетировали из культуральной колбы.

(4) 5 мл забуференного фосфатом физиологического раствора пипетировали в культуральную колбу для промывания клеток, а затем отбрасывали жидкость.

(5) 3 мл панкреатина пипетировали в колбу для культивирования. После встряхивания культуральной колбы жидкость отбрасывали и культуральную колбу помещали в инкубатор.

(6) Примерно через 2 минуты культуральную колбу вынимали. После того, как все клетки были выделены, 9 мл среды пипетировали в колбу для культивирования, и смесь пипетировали несколько раз. Клеточную

суспензию переносили в центрифужную пробирку объемом 50 мл.

(7) 0,7 мл клеточной суспензии пипетировали в счетную чашку и подсчитывали количество клеток на ViCell XR. Оставшиеся клетки центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин и супернатант удаляли.

(8) Клетки промывали добавлением 10 мл промывочного буфера и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут, и супернатант удаляли.

(9) Добавляли буфер для анализа, чтобы довести концентрацию клеток до $1,25 \times 10^6$ /мл. Клетки добавляли в микролуночный планшет по 8 мкл/лунку.

4) Состав и добавление DETA-NO

(1) 10 мкл 5 мМ DETA-NO добавляли к 1240 мкл буфера для анализа и к 1657 мкл буфера для анализа с получением 40 мкМ DETA-NO и 30 мкМ DETA-NO, соответственно.

(2) DETA-NO переносили в 384 микролуночный планшет при 2 мкл/лунку с использованием Bravo.

(3) Смеси центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин. Планшет с микроячейками инкубировали при 37 °C в течение 30 мин.

5) Получение стандартной кривой cGMP

(1) 1 мМ исходного раствора cGMP разбавляли до 10 мкМ буфером для анализа. Затем выполняли 4-кратное серийное разведение для получения 11 градиентов концентрации.

(2) Разведения cGMP добавляли в микролуночный планшет по 10 мкл/лунку.

6) Добавление реагентов для обнаружения и считывание планшета

(1) cGMP-D2 переносили в 384 микролуночный планшет при 5 мкл/лунку с использованием Bravo. Смеси центрифугировали при 1500 об/мин в течение 1 мин.

(2) Криптант анти-cGMP переносили в 384 микролуночный планшет при 5 мкл/лунку с использованием Bravo. Смеси центрифугировали при 1500 об/мин в течение 1 мин.

(3) Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа.

(4) 665/615 был прочитан с использованием envision.

7) Анализ данных

(1) Стандартная кривая cGMP: стандартная кривая была получена с использованием Graphpad Prism на основе концентраций cGMP и

соотношений 665/615.

(2) Преобразование соотношений HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) (665/615) в концентрации cGMP: в Graphpad Prism соотношения HTRF (665/615) копировали в колонку соотношений стандартной кривой cGMP, а анализ «Log ингибитор в зависимости от наклона переменной отклика» проводили с «интерполяцией», выбранной для преобразования соотношений HTRF (665/615) в концентрации cGMP.

(3) Кривая активации соединения: кривая была получена с использованием метода анализа «Log агонист в зависимости от переменного наклона ответа» в Graphpad Prism на основе концентраций cGMP, полученных при конверсии, и концентраций соединения.

Значения MEC (минимальная эффективная концентрация) стимулирующей активности соединений, раскрытых в настоящем документе, для sGC приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения MEC стимулирующей активности соединений, раскрытых в настоящем документе, для sGC

Соединение	MEC (нМ)	Соединение	MEC (нМ)	Соединение	MEC (нМ)
001	71,4	008	729	024	64,5
002	74,1	010	62,6	025	128,4
003	240	011	56,3	0,26	9,2
004	673	012	101	027	10,2
006	214	013	140,5		
007	548	016	19,3		

MEC: минимальная эффективная концентрация для стимуляции продукции cGMP (в три раза больше базального значения) в клетках InCap.

Заключение: Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут эффективно стимулировать sGC, значительно повышая уровень cGMP.

Экспериментальный пример 2: Исследование фармакокинетических свойств in vivo

Цель: Данное исследование было предназначено для определения фармакокинетических параметров соединений у самцов крыс SD (Спрег-Доули).

Экспериментальные материалы:

Крысы линии Спрег-Доули (самцы, 200-300 г, 7-9 недель, Shanghai SLAC)

Процедуры:

В исследовании использовали 4 самца крыс SD. Одной группе из 2 крыс SD вводили внутривенную инъекцию в дозе 0,3 мг/кг, 0,15 мг/мл, а другой группе из 2 крыс SD вводили перорально в дозе 1 мг/кг, 0,2 мг/мл. Образцы плазмы собирали через 0,083 ч (только в группе внутривенной инъекции), 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения дозы, а затем подвергали анализу LC-MS/MS, и регистрировали данные. Соответствующие фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3 на основе зарегистрированных данных.

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты фармакокинетики *in vivo*

Тестируемый образец		006	013	024
в/в (внутривенно) (0,3 мг/кг)	CL (клиренс) (мл/мин/кг)	4,58	5,55	5,25
	V _{dss} (объём распределения в равновесном состоянии) (л/кг)	2,36	2,65	1,39
	T _{1/2} (период полувыведения) (ч)	6,28	4,91	3,3
п/о (перорально) (1 мг/кг)	T _{1/2} (ч)	6,7	5,2	2,62
	%F	65%	34%	84,8%

Заключение: Соединения, раскрытые в настоящем документе, имеют хороший кажущийся объём распределения и период полувыведения.

Экспериментальный пример 3: Тест на распределение в ткани: исследование распределения в ткани у животных

Цель: Данное исследование было предназначено для проверки соотношения распределения соединений в плазме, сердце, спинномозговой жидкости и ткани головного мозга в случае перорального введения.

Экспериментальные материалы:

Крысы линии Спрег-Доули (самцы, 200-300 г, 7-9 недель, Shanghai SLAC)

Процедуры:

В исследовании 6 самцам крыс SD перорально вводили дозу 1 мг/кг, 0,2 мг/мл. Образцы спинномозговой жидкости, головного мозга, сердечной ткани и плазмы собирали через 2 часа, 6 часов и 12 часов после введения дозы, а затем подвергали анализу LC-MS/MS и регистрировали данные. Соответствующие фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.3 на основе зарегистрированных данных.

Результаты приведены в Таблице 3.

Таблица 3. Результаты распределения в ткани in vivo

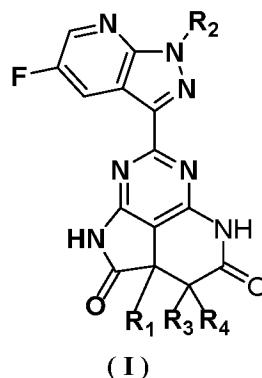
		006	013
Тестируемый образец		AUC _{0-last} (площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до момента времени отбора последней пробы) (ч*нмоль/л или ч*нмоль/кг)	AUC _{0-last} (ч*нмоль/л или ч*нмоль/кг)
п/о (1 мг/кг)	Спинномозговая жидкость	ND (нет данных)	ND
	Гомогенат головного мозга	ND	ND
	Сердце	6970	5599
	Плазма	1889	1369

ND: ниже предела обнаружения.

Заключение: Соединения, раскрытые в настоящем документе, не имеют риска проникновения в мозг и имеют хорошее распределение в сердце.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль,



где

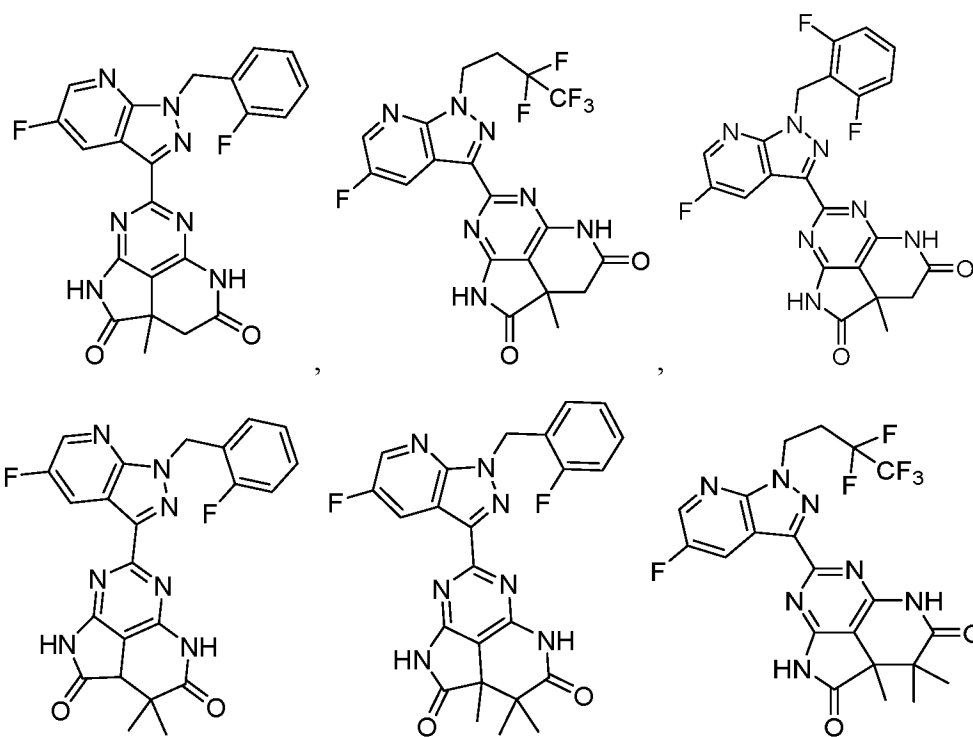
R_1 выбран из группы, состоящей из H, -OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} алкиламино;

R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-8} алкила, причем бензил или C_{1-8} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена;

каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-3} алкила; или

R_3 , R_4 и атом, с которым они оба связаны, образуют C_{3-6} циклоалкил;

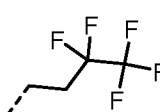
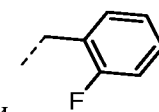
при условии, что соединение не выбрано из группы, состоящей из следующих структур, их стереоизомеров или их фармацевтически приемлемых солей:



2. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,

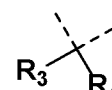



где R_1 выбран из группы, состоящей из H, -OH, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; необязательно R_1 выбран из группы, состоящей из H, -OH, метила, этила, н-пропила, изопропила, метокси, этокси, н-пропокси и изопропокси; необязательно R_1 выбран из группы, состоящей из H, -OH, метила и метокси.

3. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-6} алкила, причем бензил или C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена; необязательно R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-4} алкила, причем бензил или C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена; необязательно R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-4} алкила, причем бензил или C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами F, Cl или Br; необязательно R_2 выбран из группы, состоящей из бензила и C_{1-4} алкила, причем бензил или C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 атомами F;

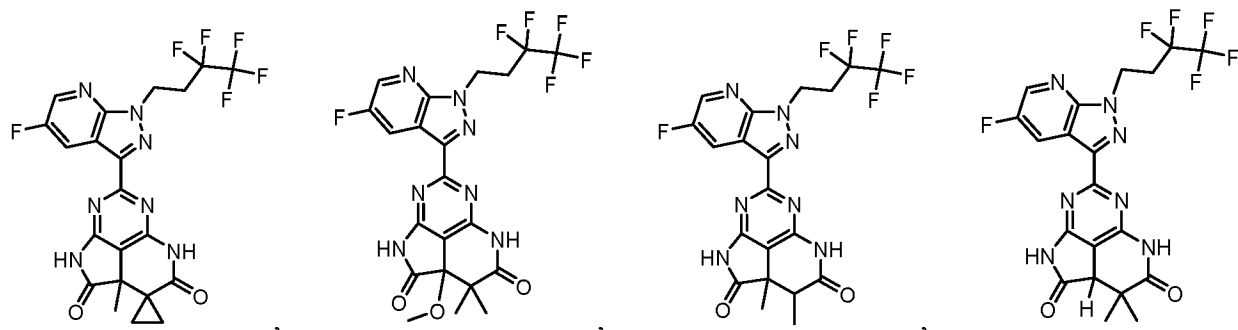
необязательно R_2 выбран из группы, состоящей из  и .

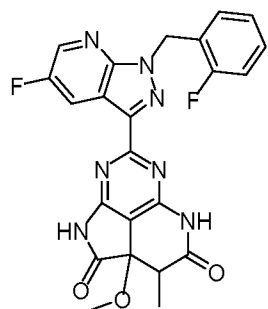
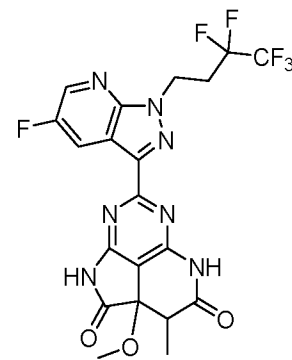
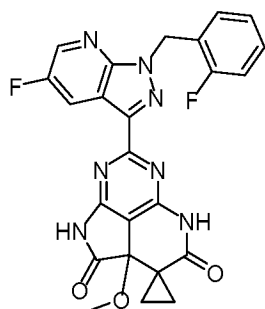
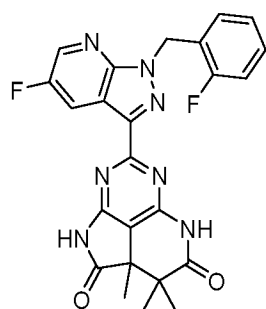
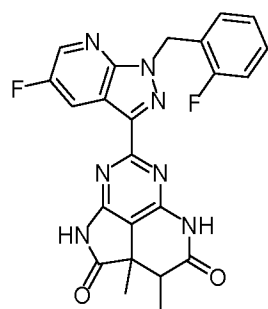
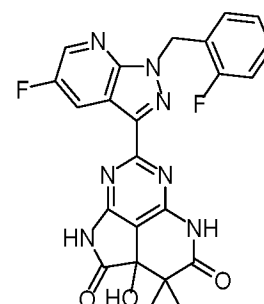
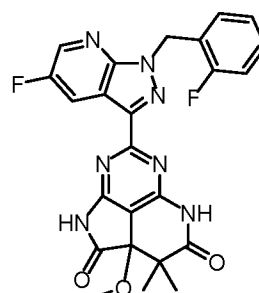
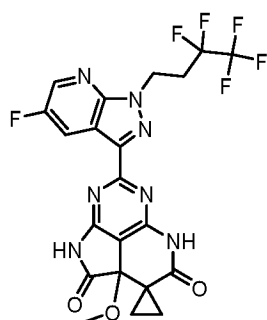
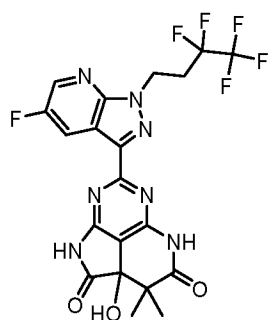
4. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, н-пропила и изопропила, или R_3 , R_4 и атом, с которым они оба соединены, образуют циклопропил; необязательно каждый из R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из H и метила, или R_3 , R_4 и атом, с которым они оба соединены, образуют циклопропил.

5. Соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,

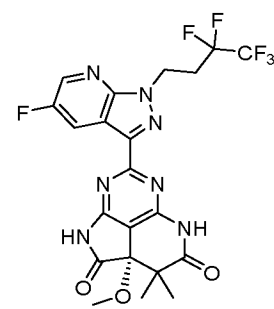
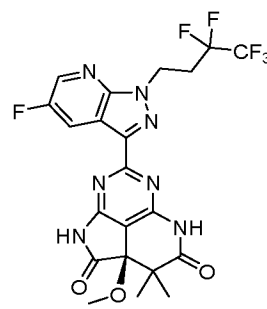
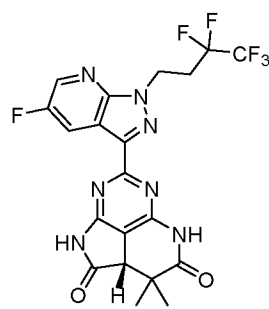
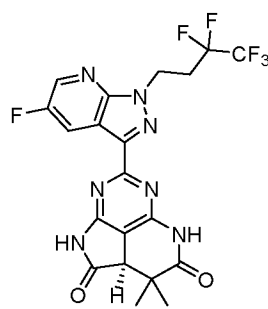
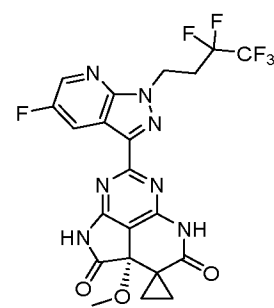
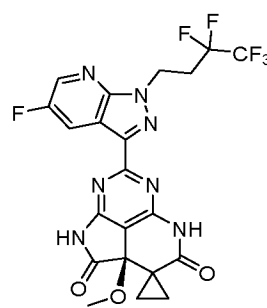
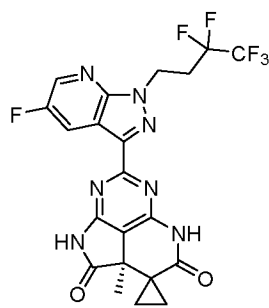
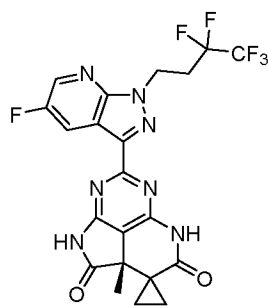
где структурное звено  выбрано из группы, состоящей из , , и .

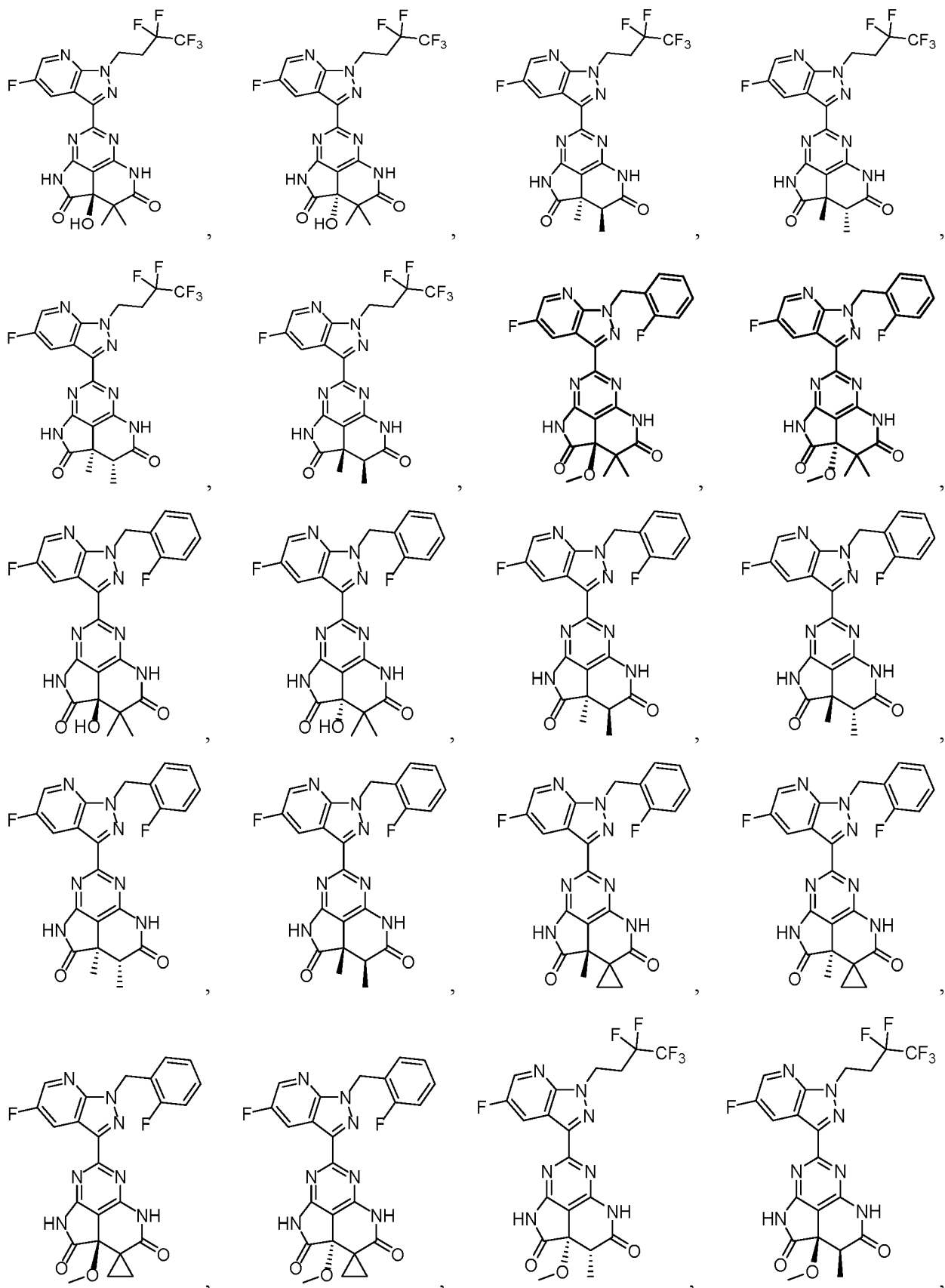
6. Соединение следующей формулы, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:

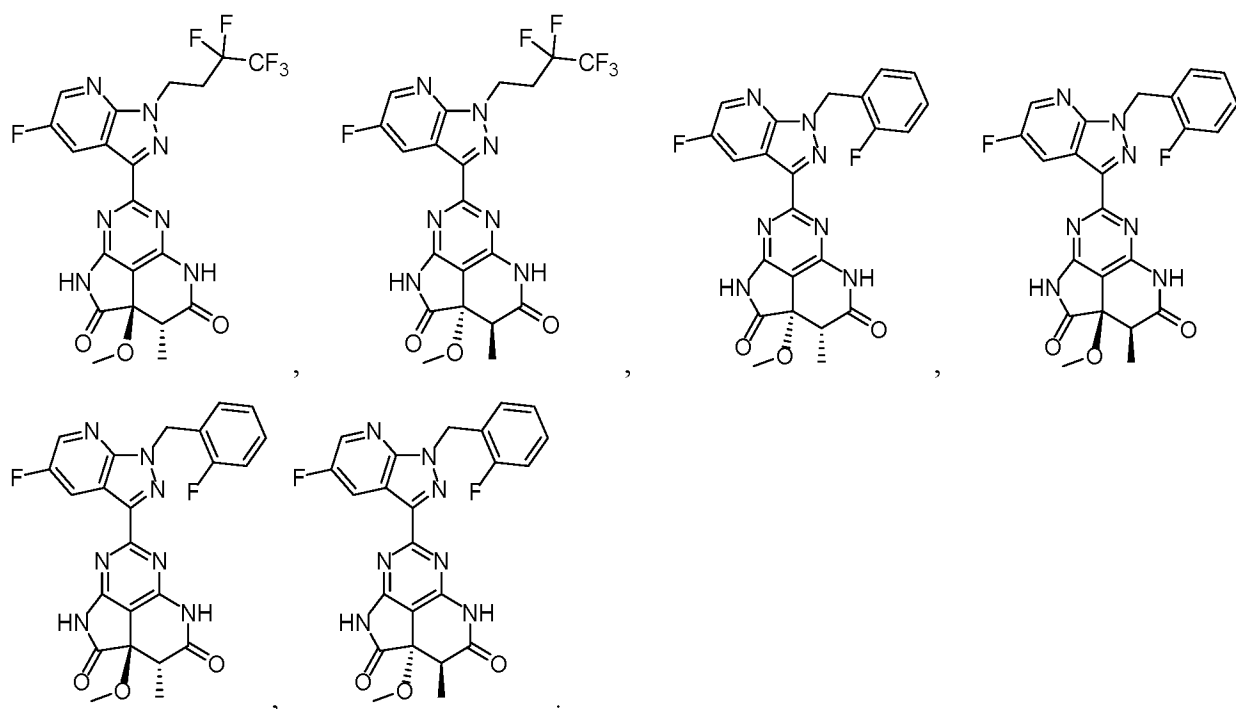




7. Соединение следующей формулы, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль:







8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7.

9. Применение соединения, его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 или фармацевтической композиции по п. 8 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с агонистом или стимулятором sGC (растворимая гуанилатциклаза), где обязательно заболевание, связанное с агонистом или стимулятором sGC, выбрано из группы, состоящей из сердечной недостаточности и гипертензии.