

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491463 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.12

(22) Дата подачи заявки
2023.01.04

(51) Int. Cl. *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ И РАЗРУШЕНИЯ IRAK4, А
ТАКЖЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202210000510.3; 202210078765.1;
202210389191.X; 202210501720.0;
202210962203.3; 202211567270.1

(32) 2022.01.04; 2022.01.27; 2022.04.14;
2022.05.13; 2022.08.12; 2022.12.07

(33) CN

(86) PCT/CN2023/070367

(87) WO 2023/131167 2023.07.13

(71) Заявитель:

СИЦЗАН ХАЙСКО
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:

Чжан Чэнь, Ляо Юйтин, Чжао
Чэньфэй, Юй Янь, Тан Пинмин, Ма
Цзюньцзе, Чэнь Сяоган, Юань Шуай,
Чэн Синьфань, Е Фэй, Ли Яо, Ни Цзя,
Янь Панкэ (CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или эвтектическому кристаллу и его промежуточному соединению, а также его применению при связанных с IRAK4 заболеваниях, таких как аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания или формы рака.

B-L-K (I)

A1

202491463

202491463

A1

СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ И РАЗРУШЕНИЯ IRAK4, А ТАКЖЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ЕГО ОСНОВЕ И ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или эвтектическому кристаллу и его промежуточному соединению, также способу его получения и его применению при связанных с IRAK4 заболеваниях, таких как рак или системное аутоиммунное заболевание.

Уровень техники

Киназы катализируют фосфорилирование белков, липидов, сахаров, нуклеозидов и других клеточных метаболитов и играют ключевую роль в различных аспектах физиологии эукариотических клеток. В частности, протеинкиназы и липидкиназы участвуют в контроле активированных сигнальных событий в клетках для роста, дифференцировки и выживания в ответ на внеклеточные медиаторы или стимулы, такие как факторы роста, цитокины или хемокины. В целом протеинкиназы делятся на два класса: один из них преимущественно фосфорилирует остатки тирозина, а другой преимущественно фосфорилирует остатки серина и/или треонина.

Киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), представляет собой серин/треонин-специфическую протеинкиназу, которая принадлежит к семейству тирозин-подобных киназ (TLK) и является ключевым фактором врожденного иммунного ответа с участием рецепторов интерлейкина-1, интерлейкина-18 и интерлейкина-33, а также Toll-подобных рецепторов. После того как внеклеточные сигнальные молекулы связываются с рецепторами интерлейкина или Toll-подобными рецепторами, они рекрутируются с образованием мультибелкового комплекса MyD88:IRAK4:IRAK1/2, что приводит к фосфорилированию IRAK1/2 и опосредует серии последующих сигналов, тем самым активируя сигнальные пути p38, JNK и NF- κ B, и в конечном итоге приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов. Клинические патологоанатомические исследования показали, что индивидуумы с мутациями IRAK4 защищены от хронического заболевания легких и воспалительного заболевания кишечника. Дефицит IRAK4 сам по себе не смертелен; индивидуумы доживают до взрослого возраста, а риск

заражения у них снижается с возрастом. Таким образом, IRAK4 стал важной терапевтической мишенью и вызвал значительный интерес в области исследований и разработок.

Молекулы PROTAC (химерные молекулы выборочного протеолиза белков) представляют собой класс соединений с двойной функцией, которые могут одновременно связывать как целевые белки, так и убиквитинлигазы E3. Такие соединения могут распознаваться протеасомами клеток, обуславливая разрушение целевых белков, и могут эффективно снижать содержание целевых белков в клетках. Посредством введения в молекулы PROTAC лиганда, обладающего способностью к связыванию с различными целевыми белками, обеспечивается возможность применения технологии PROTAC в лечении различных заболеваний, и в последние годы данная технология привлекает повышенное внимание.

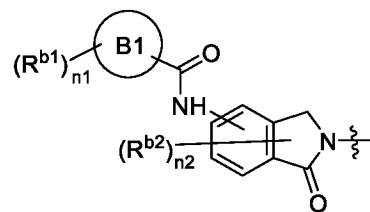
Таким образом, необходима разработка нового ингибитора IRAK4 и лекарственного средства на основе PROTAC, рекрутирующей убиквитинлигазу E3, для лечения связанных с IRAK4 заболеваний.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение соединения с новой структурой, надлежащей эффективностью, высокой биологической доступностью и более высоким уровнем безопасности, которое может ингибировать или разрушать IRAK4, для применения в лечении связанных с IRAK4 заболеваний, таких как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак.

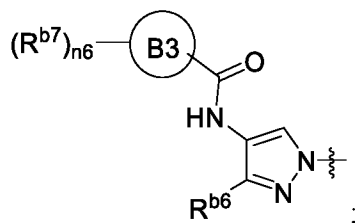
В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где соединение представляет собой соединение, представленное общей формулой (I),

B-L-K (I),



в некоторых вариантах осуществления В выбран из

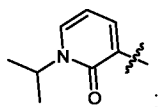
или



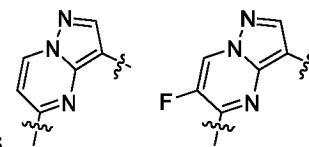
в некоторых вариантах осуществления каждый из В1 и В3 независимо выбран из С₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из В1 и В3 независимо выбран из пиразолила, оксазолила, диоксазолила, оксадиазолила, триазолила, имидазолила, тетразолила, пирролила, тиенила, тиазолила, тиadiaзолила, пиридила, фенила, пиразинила, пиримидила, пиридазинила, тиенопиразинила, бензимидазолила, пиридопиримидолила, пиримидопиразолила, имидазопиридазинила, пиридопиразолила,

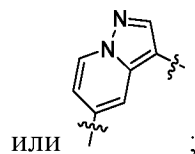
пирролопиридазинила или



;



в некоторых вариантах осуществления В1 и В3 выбраны из

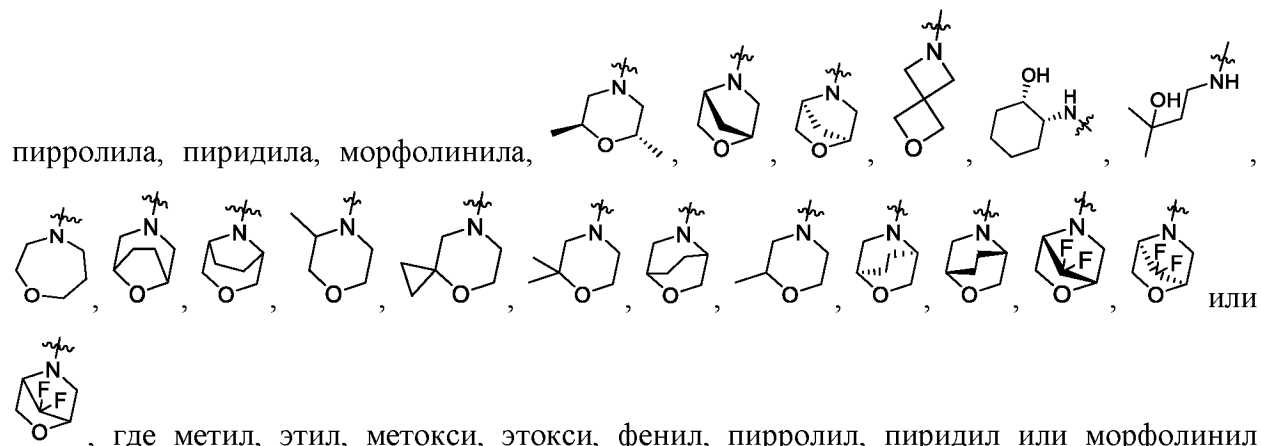


или

;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, CN, CF₃, C(=O)OH, CHF₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-R^{b21}, -OR^{b21}, -N(R^{b21})₂, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, -N(R^{b21})₂, CN, CF₃, C(=O)OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила или R^{b7a}, и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из О, S или N;

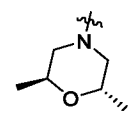
в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, метила, этила, метокси, этокси, фенила,

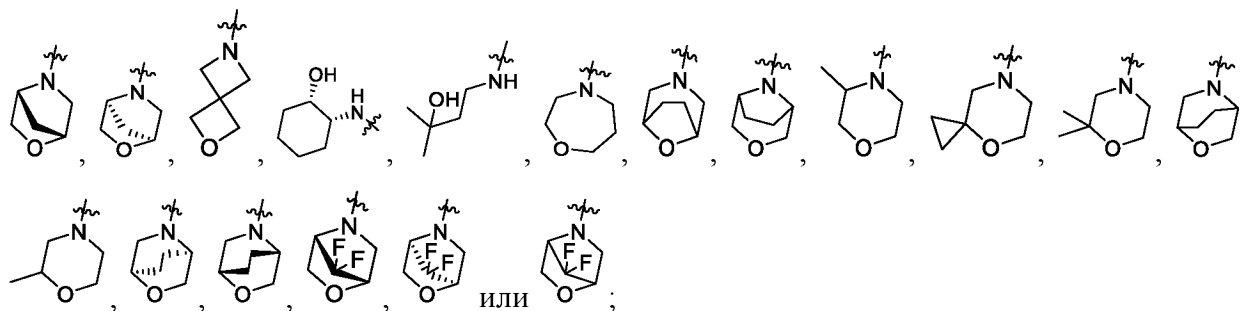


, где метил, этил, метокси, этокси, фенил, пирролил, пиридил или морфолинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или R^{b7a} ;

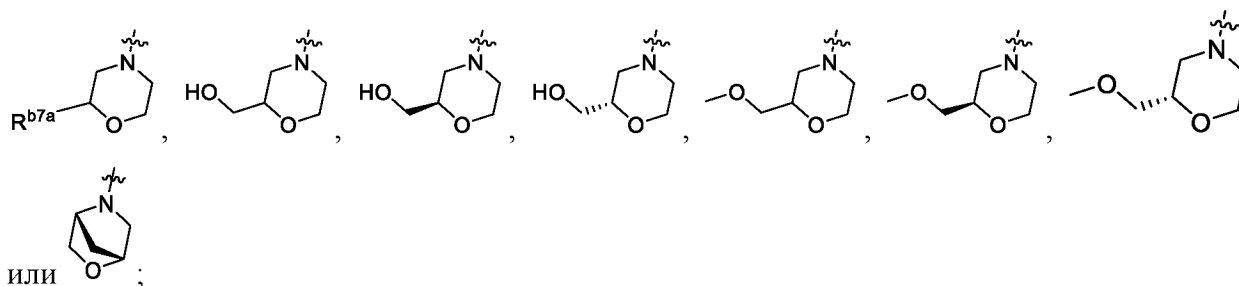
в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из азетидинила, азабициклопентила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, где R^{b1} и R^{b7} необязательно замещены 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или R^{b7a} , и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из азетидинила, азабициклопентила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, где R^{b1} и R^{b7} необязательно замещены 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -CH₂-O-C₁₋₄алкила, -CH₂-C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -NH-C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкила, -CH₂-4-7-членного гетероциклоалкила, -O-4-7-членного гетероциклоалкила, -NH-4-7-членного гетероциклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкила, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из азетидинила, азабициклопентила, фенила, пирролила, пиридила, морфолинила, 



в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из




в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b1} и R^{b7} необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, =O, CN или R^{b7a} ;

в некоторых вариантах осуществления R^{b7a} выбран из C_{1-4} алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен-4-10-членного гетероциклила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-4-10$ -членного гетероциклила, $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила, $-NH-4-10$ -членного гетероциклила, $-N(C_{1-4}алкил)-C_{3-6}$ циклоалкила или $-N(C_{1-4}алкил)-4-10$ -членного гетероциклила, где R^{b7a} необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, $-N(R^{b21})_2$, CN, CF_3 , $C(=O)OH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^{b7a} выбран из метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азацклопентила, азацклогексила, пиперазинила, морфолинила, оксацклобутила, оксацклопентила, оксацклогексила, $-CH_2$ -циклопропила, $-CH_2$ -циклобутила, $-CH_2$ -циклопентила, $-CH_2$ -циклогексила, $-CH_2$ -азетидинила, $-CH_2$ -азацклопентила, $-CH_2$ -азацклогексила, $-CH_2$ -пиперазинила, $-CH_2$ -морфолинила, $-CH_2$ -оксацклобутила, $-CH_2$ -оксацклопентила, $-CH_2$ -оксацклогексила, $-O$ -циклопропила, $-O$ -циклобутила, $-O$ -циклопентила, $-O$ -циклогексила, $-O$ -азетидинила, $-O$ -азацклопентила, $-O$ -азацклогексила, $-O$ -пиперазинила, $-O$ -морфолинила, $-O$ -оксацклобутила, $-O$ -оксацклопентила, $-O$ -оксацклогексила, $-NH$ -циклопропила, $-NH$ -циклобутила, $-NH$ -циклопентила, $-NH$ -циклогексила, $-NH$ -азетидинила, $-NH$ -азацклопентила, $-NH$ -

азациклогексила, -NH-пиперазина, -NH-морфолина, -NH-оксациклобутила, -NH-оксациклопентила или -NH-оксациклогексила, где R^{b7a} необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CF₃, C(=O)OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или 4-10-членного гетероцикла, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления R^{b7a} выбран из CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CN, CH₂OH, CH₂OCH₃, метила, этила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-азетидинила, -CH₂-оксациклобутила, -O-циклопропила, -O-азетидинила, -O-оксациклобутила, -NH-

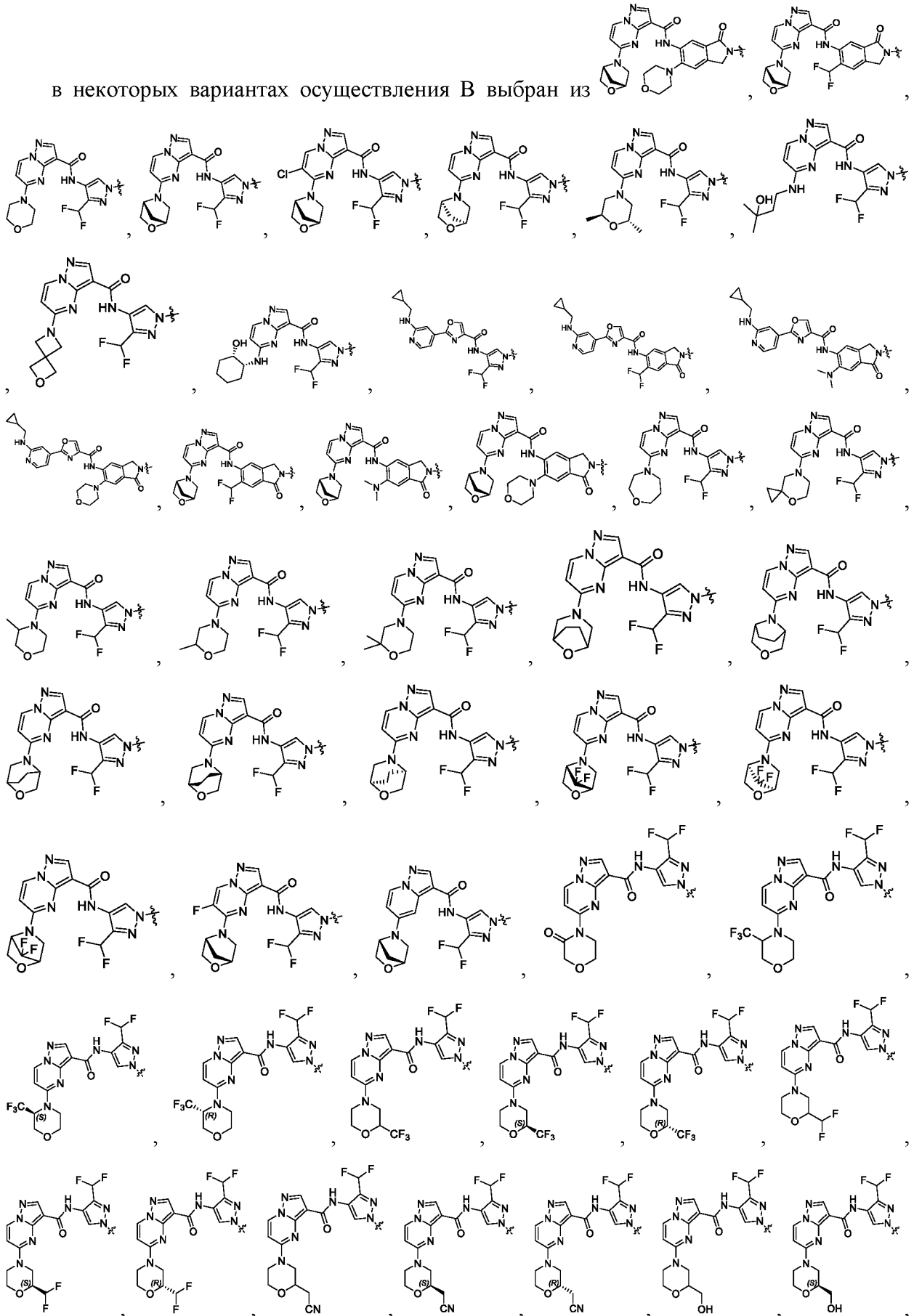
циклопропила, -NH-азетидинила, -NH-оксациклобутила,  ;

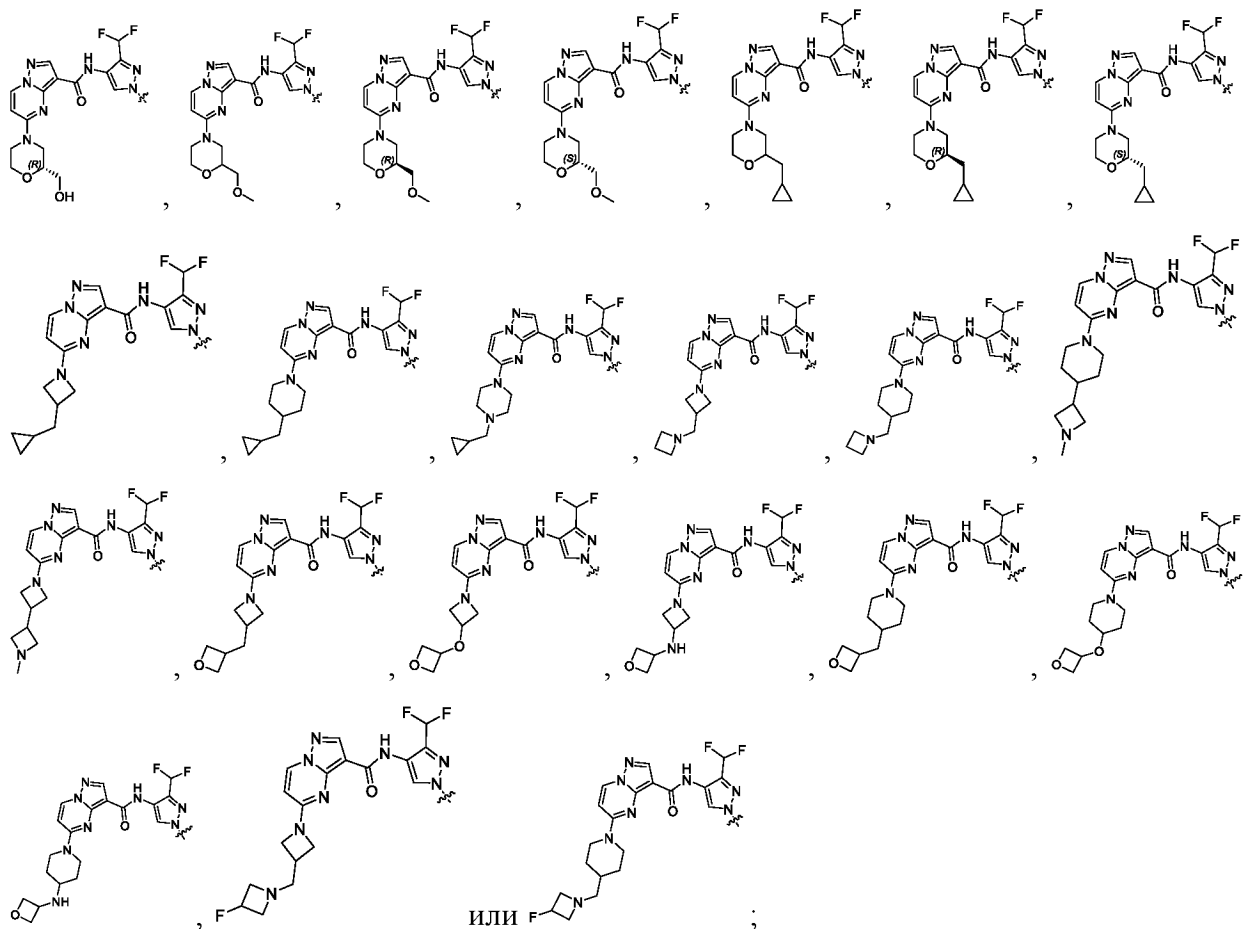
в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b2} и R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, -C(=O)N(R^{b21})₂, -N(R^{b21})₂, CN, CF₃, C(=O)OH, CHF₂, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-R^{b21}, -OR^{b21}, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероцикла, где алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, CF₃, C(=O)OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероцикла, и гетероарил или гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{b2} и R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, CF₃, CHF₂, OH, NH₂, NH(метил), NH(этил), NH(пропил), NH(изопропил), N(метил)₂, N(этил)₂, CN, метила, этила, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, морфолина, пиперазина, пирролидила, пиперидила или оксазолидинила, где метил, этил, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, морфолинил, пиперазинил, пирролидил, пиперидил или оксазолидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{b21} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероцикла, где алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, CF₃, C(=O)OH, C₁₋₄алкила, C₃₋₆циклоалкила или C₁₋₄алкокси, и гетероарил или гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления В выбран из





в некоторых вариантах осуществления L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

в некоторых вариантах осуществления L выбран из связи, -Cy1-, -Cy1-Ak2-, -Cy1-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-, -Cy1-Ak2-Cy2-, -Cy1-Cy2-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak3-Cy4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Cy4-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-, -Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Ak2-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Cy1-Cy2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- или -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-;

в некоторых вариантах осуществления каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из $-(\text{CH}_2)_q-$, O, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^L-$, $\text{NR}^L\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{ONR}^L$, $\text{C}=\text{O}$, $-\text{R}^L\text{C}=\text{CR}^L-$, $\text{C}\equiv\text{C}$ или связи;

в некоторых вариантах осуществления каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из O, $\text{C}\equiv\text{C}$, CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)$, NH, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ или $\text{NHC}(=\text{O})$;

в некоторых вариантах осуществления R^L выбран из H или C_{1-6} алкила;

в некоторых вариантах осуществления R^L выбран из H, метила или этила;

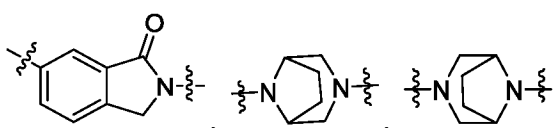
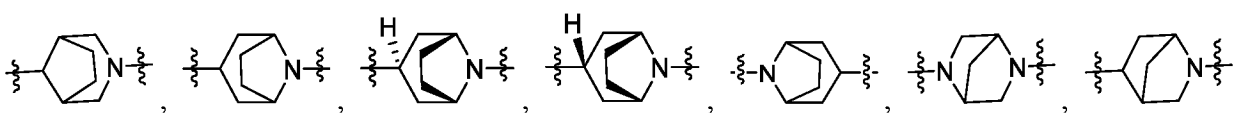
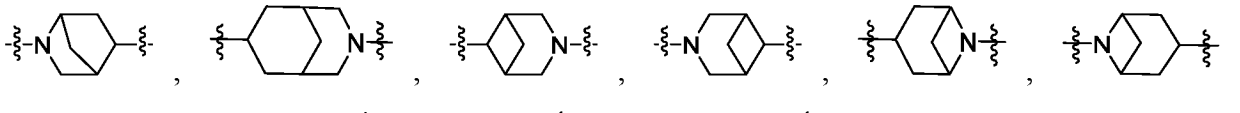
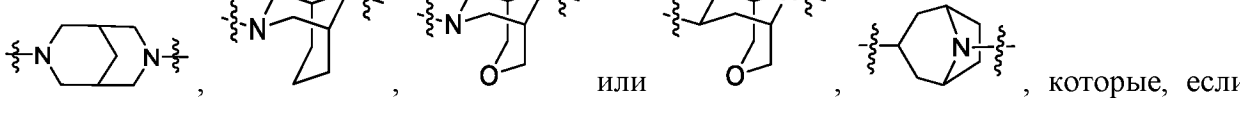
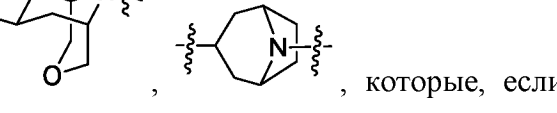
в некоторых вариантах осуществления каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из связи, 4-7-членного моногетероциклического кольца, 4-10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного спирогетероциклического кольца, 7-10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, CN, NH_2 , $=\text{O}$, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

в некоторых вариантах осуществления каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из связи, 4-7-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 4-10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 7-10-членного азотсодержащего гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH,

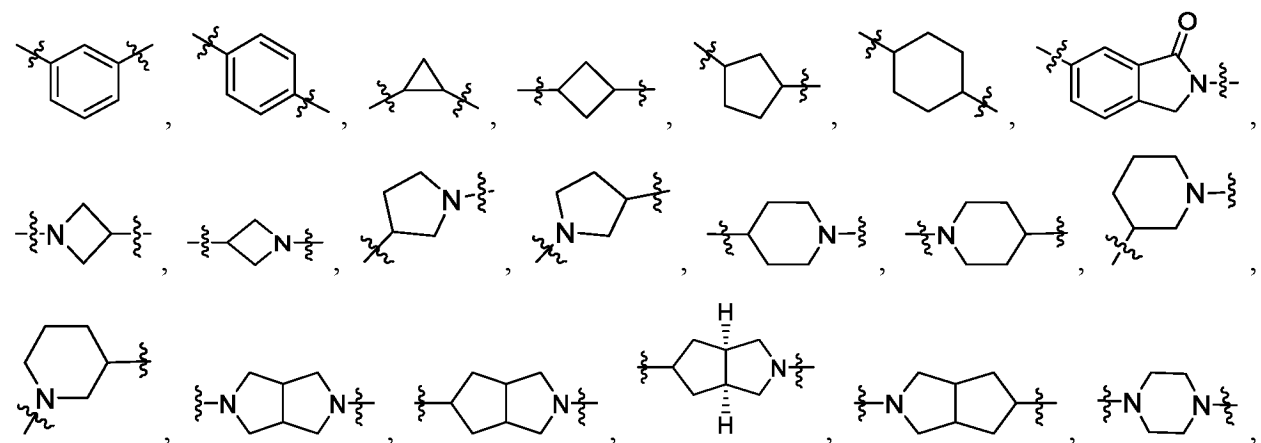
C(=O)OH, CN, NH₂, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

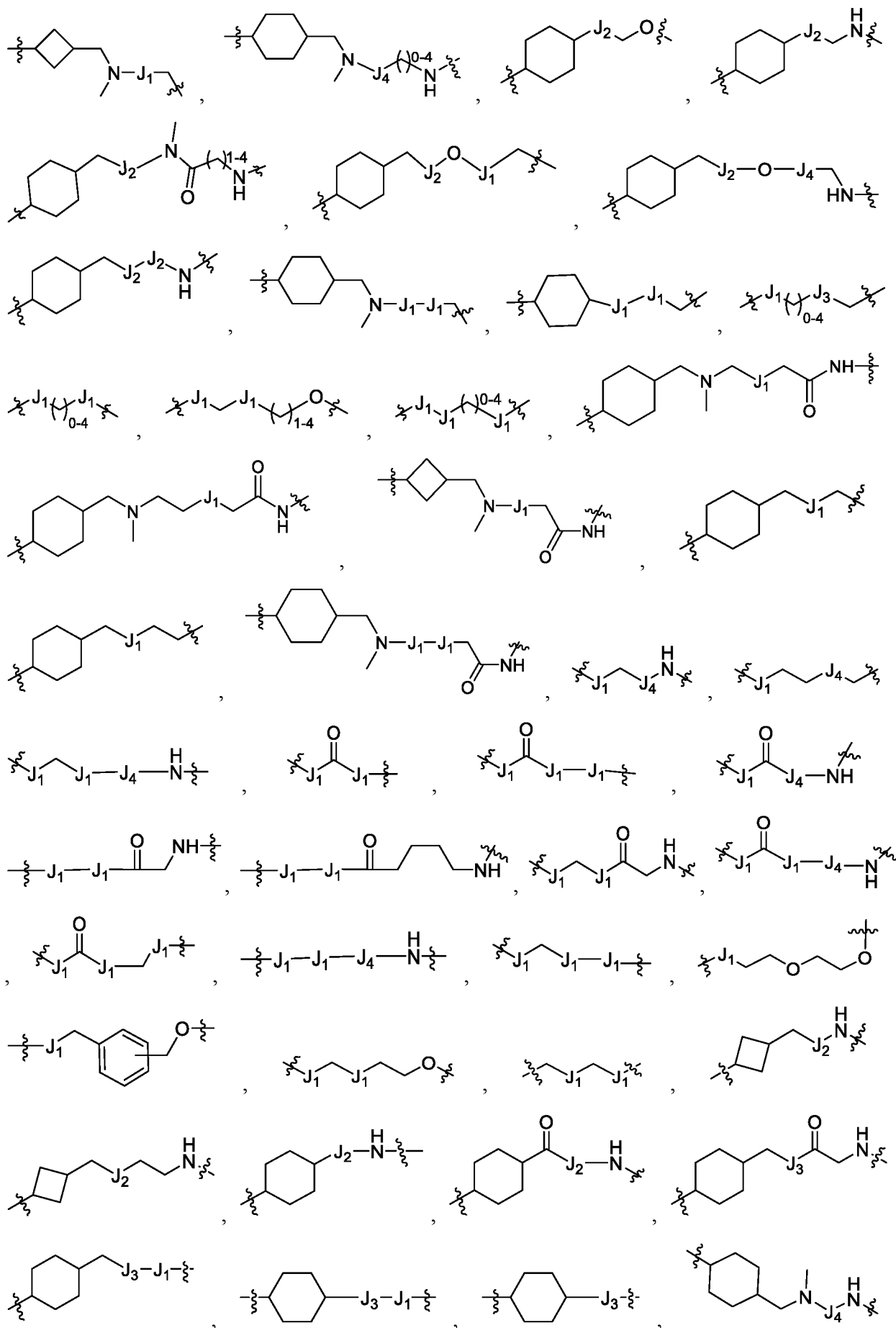
в некоторых вариантах осуществления каждый из Cy₁, Cy₂, Cy₃ и Cy₄ независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, морфолинила, пиперазинила, фенила, циклопропила, конденсированного с циклопропилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопропилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с азациклопентилом, циклопропила, конденсированного с азациклогексилом, циклобутила, конденсированного с азетидинилом, циклобутила, конденсированного с азациклопентилом, циклобутила, конденсированного с азациклогексилом, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азациклогексилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азациклопентилом, циклогексила, конденсированного с азациклогексилом, азетидинила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азациклопентилом, азетидинила, конденсированного с азациклогексилом, азациклопентила, конденсированного с азациклопентилом, азациклопентила, конденсированного с азациклогексилом, азациклогексила, конденсированного с

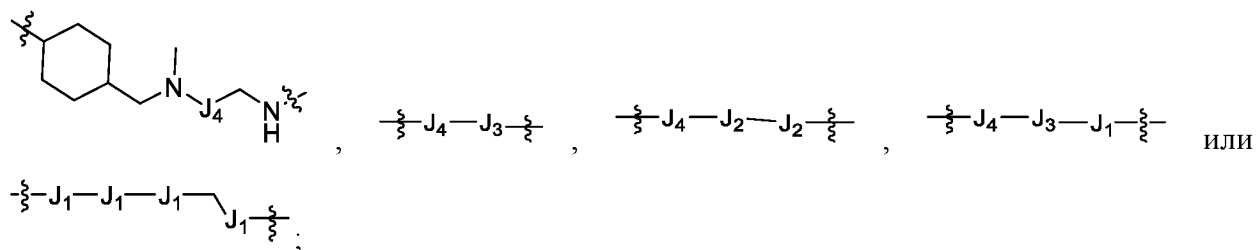
азациклогексил, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азациклогексил, циклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексил, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азациклогексил, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азациклогексил, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклопентилом, азациклопентила, соединенного спиросвязью с азациклогексил, азациклогексила,

соединенного спиросвязью с азациклогексил, , , ,  или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, C(=O)OH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

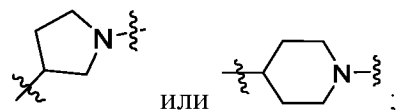
в некоторых вариантах осуществления каждый из Су1, Су2, Су3 и Су4 независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп:



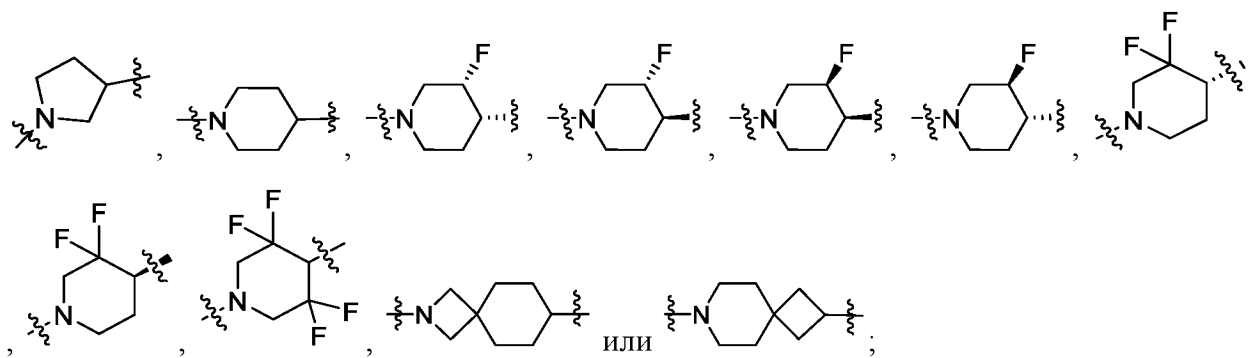




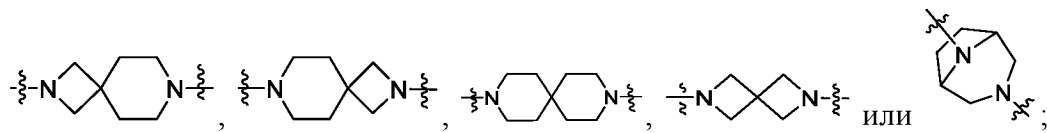
в некоторых вариантах осуществления каждый J_1 независимо выбран из  ,



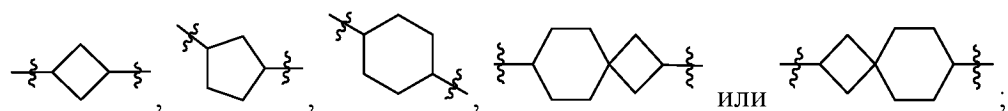
в некоторых вариантах осуществления каждый J_2 независимо выбран из  ,

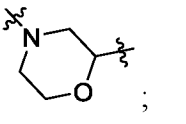


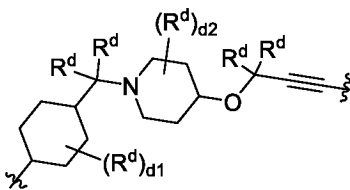
в некоторых вариантах осуществления каждый J_3 независимо выбран из  ,




в некоторых вариантах осуществления каждый J_4 независимо выбран из  ,



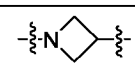
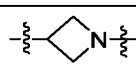
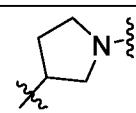
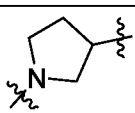
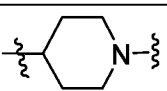
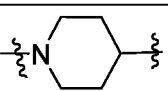
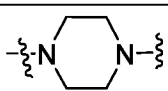
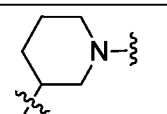
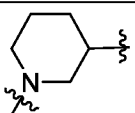
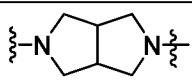
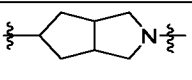
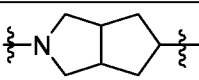


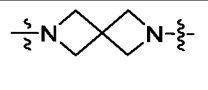
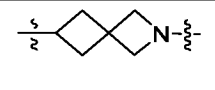
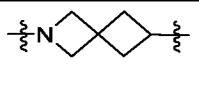

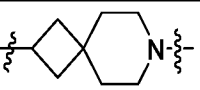

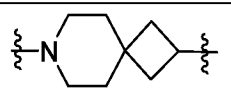
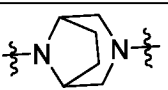
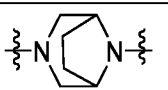
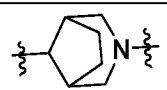
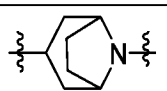
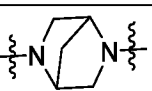
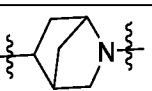
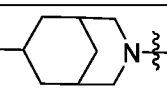
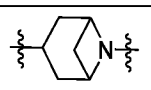
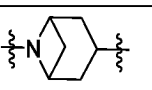
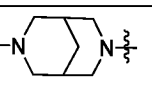
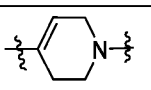
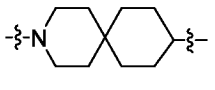

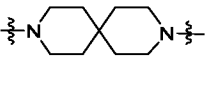
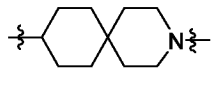
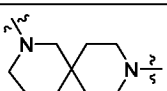
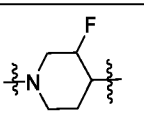
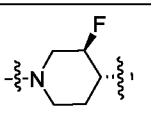
в некоторых вариантах осуществления каждый J_5 независимо выбран из  ;

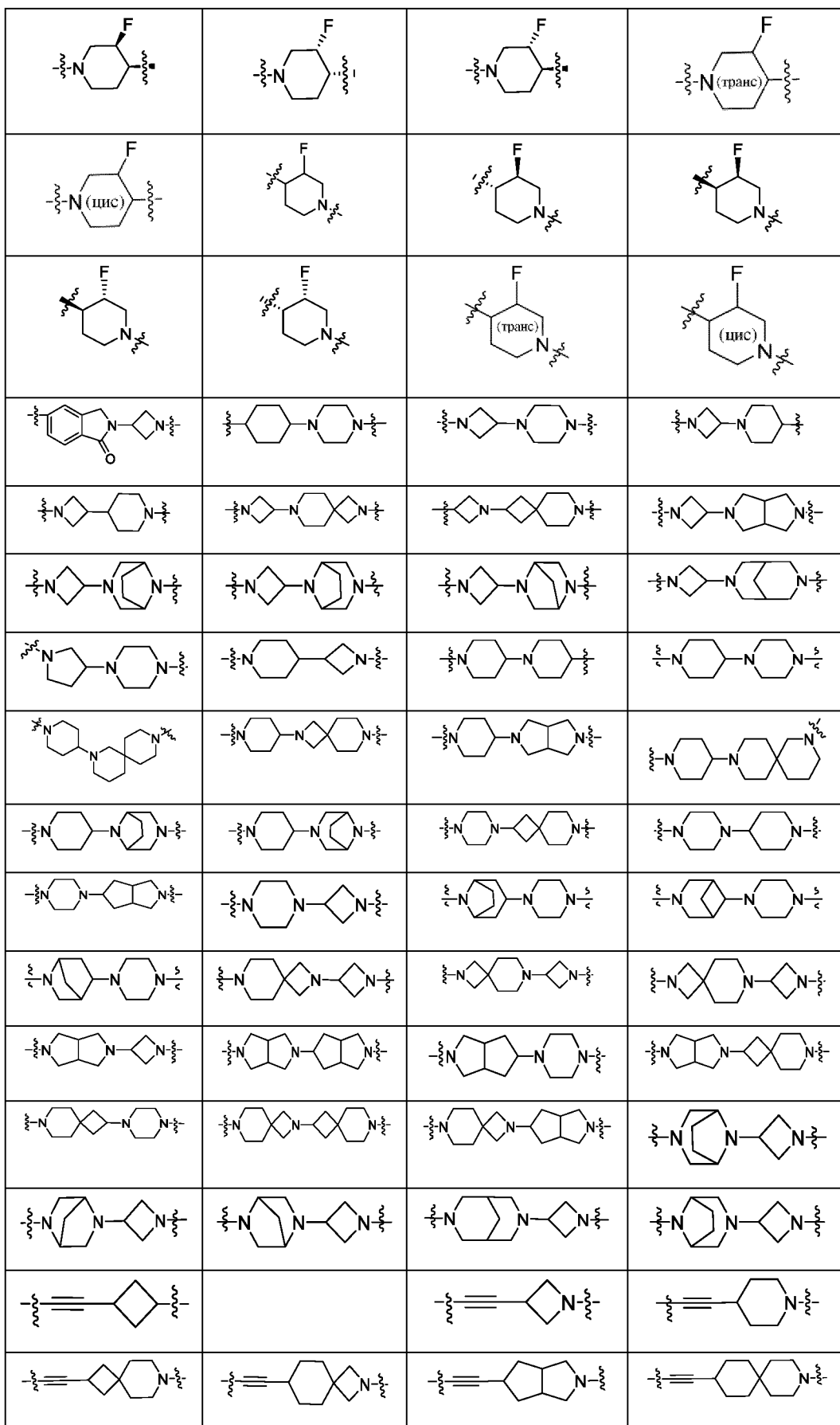


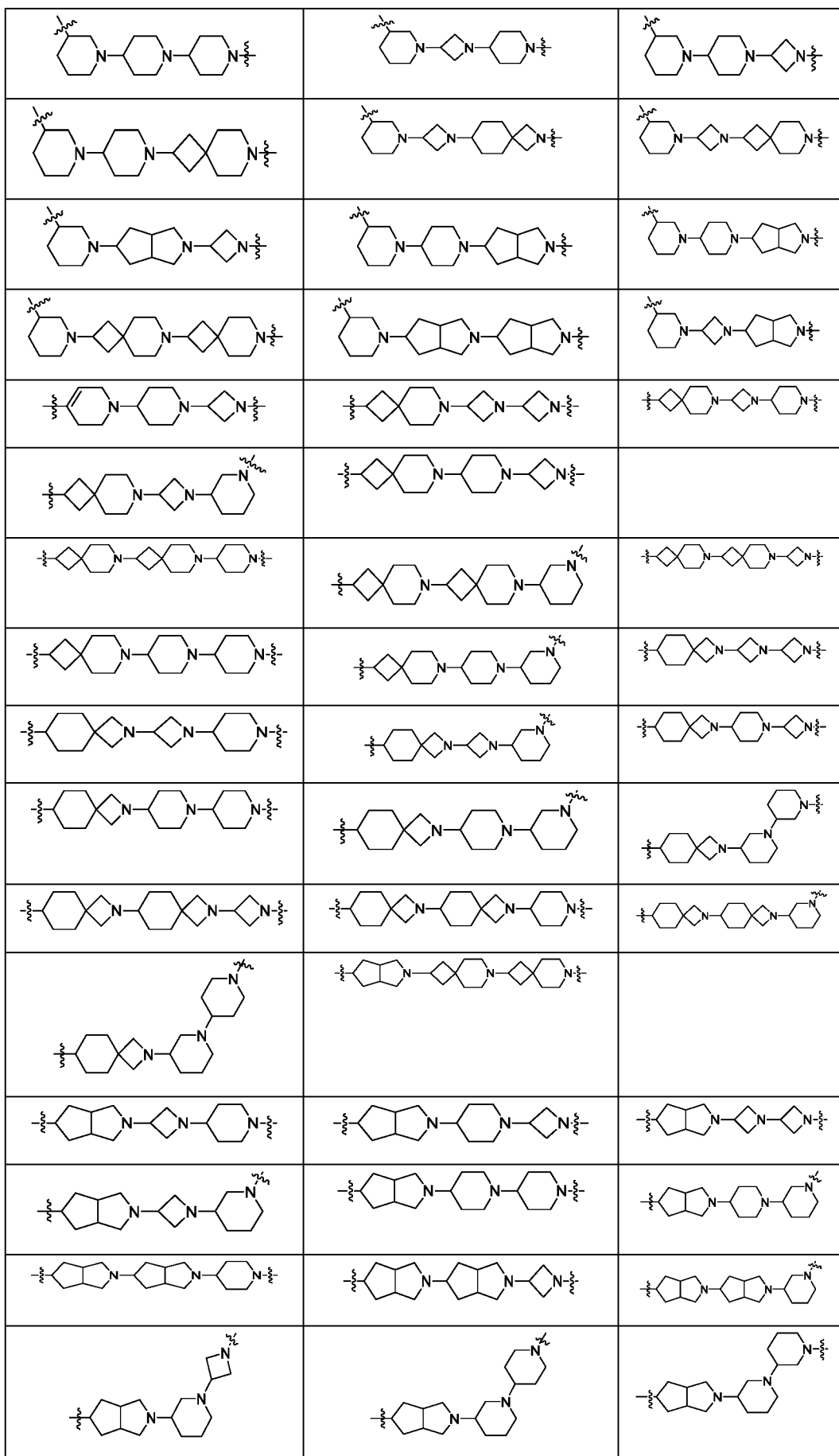
в некоторых вариантах осуществления L выбран из , R^d выбран из H или D и по меньшей мере один R^d выбран из D, d1 выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10, и d2 выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

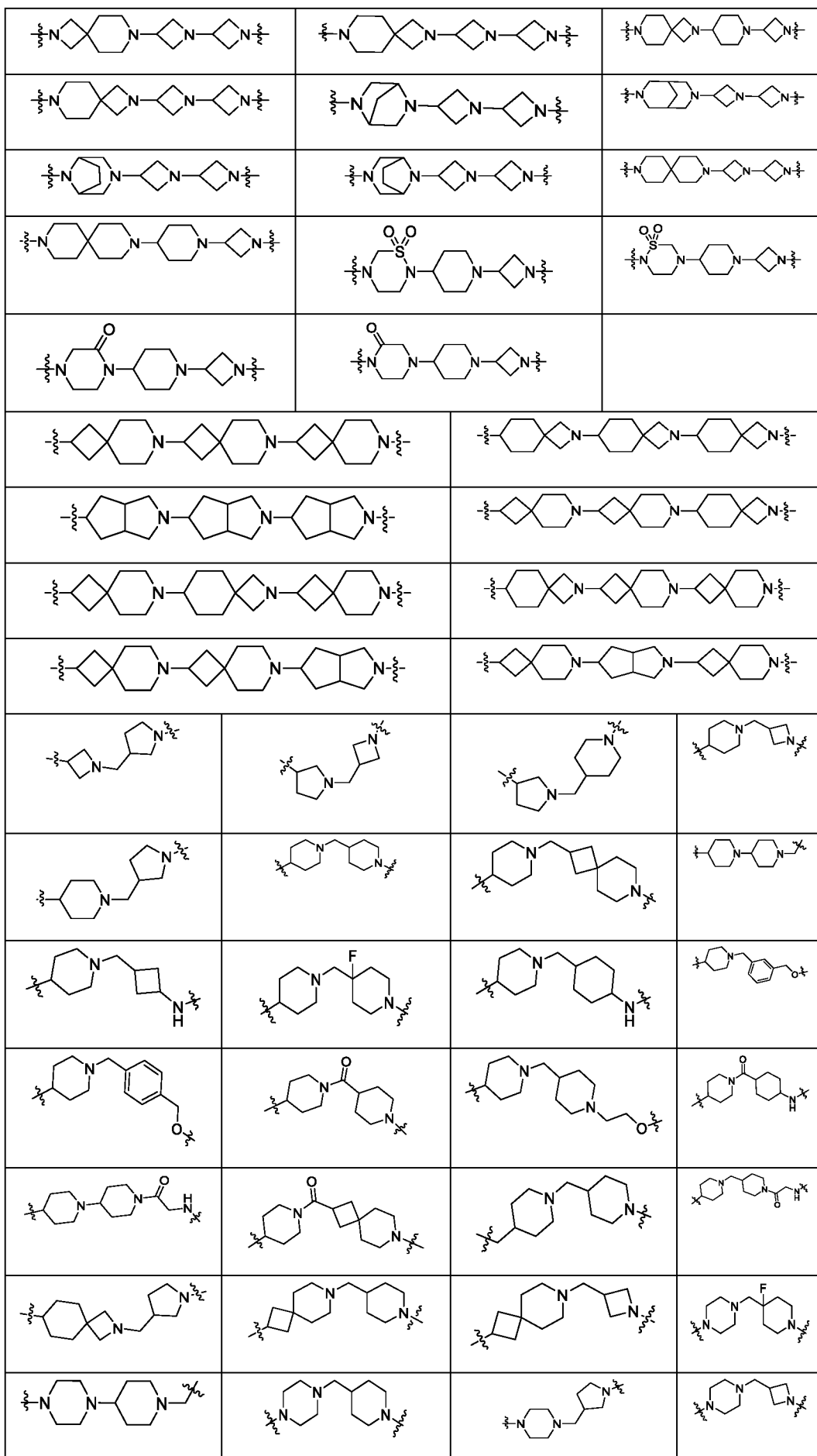
в некоторых вариантах осуществления L выбран из группы, представленной в таблице L-1, где левая сторона группы связана с B;

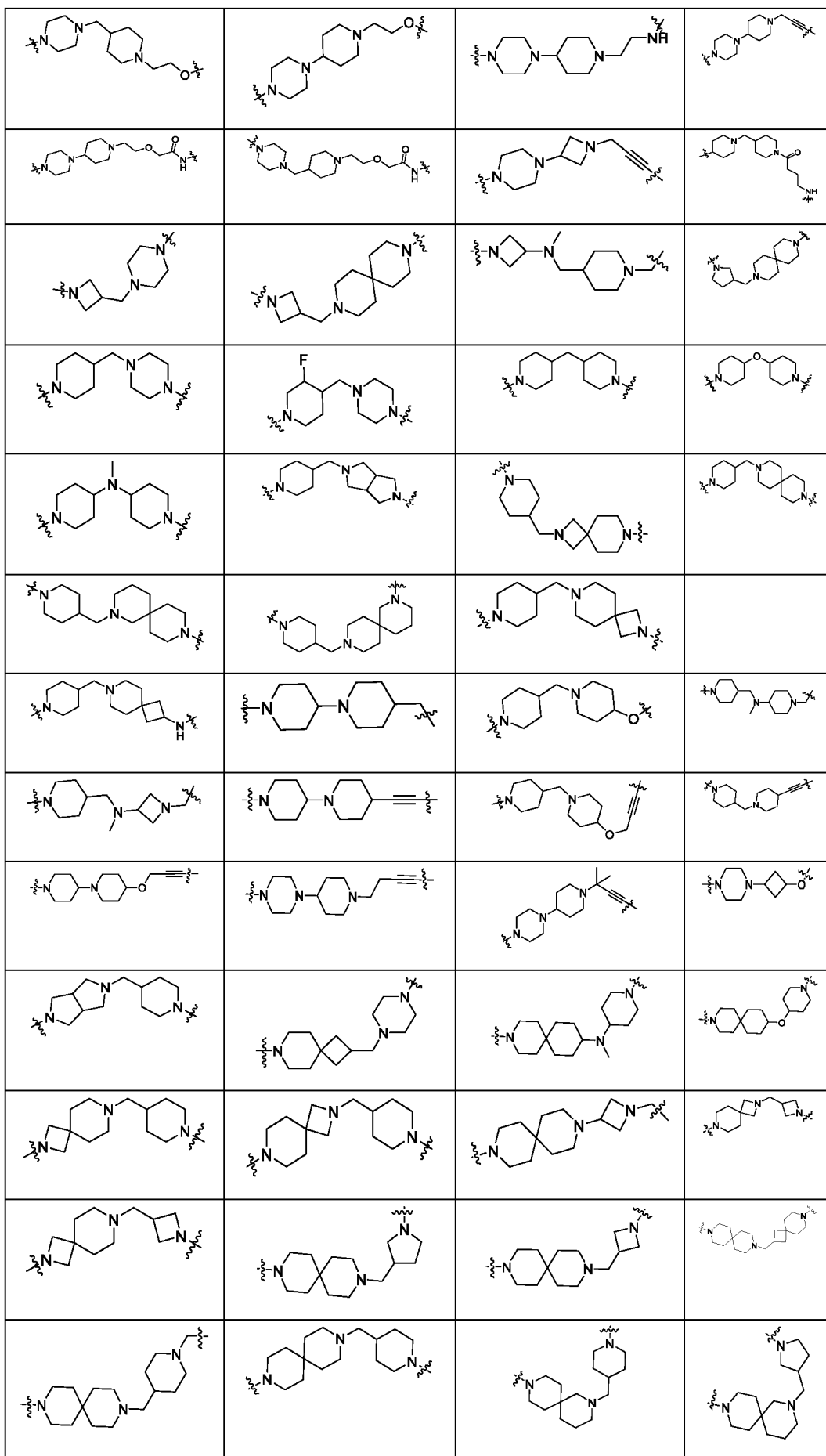
Таблица L-1, группа L

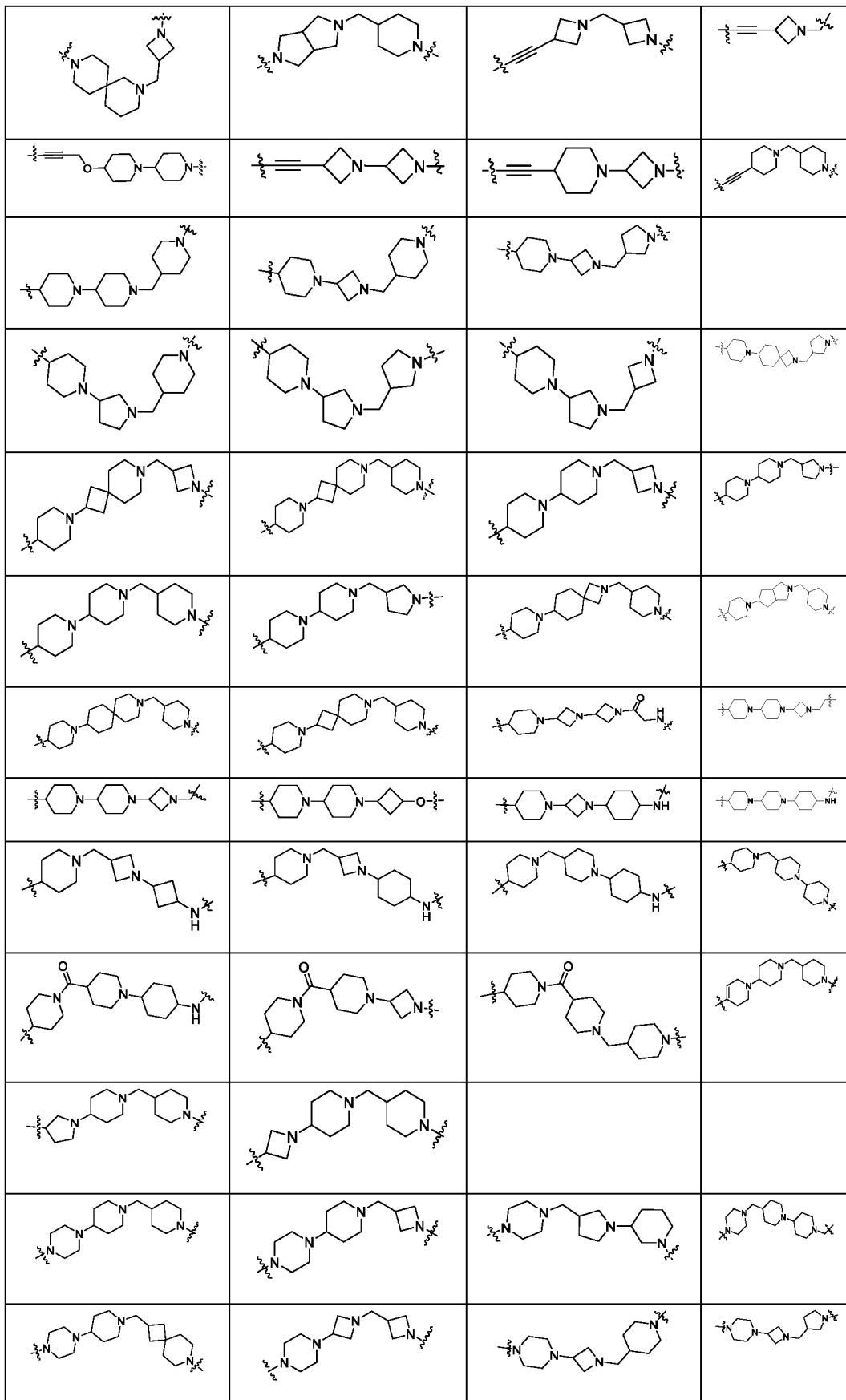
			
			
			
			
			
			
			
			
			
			

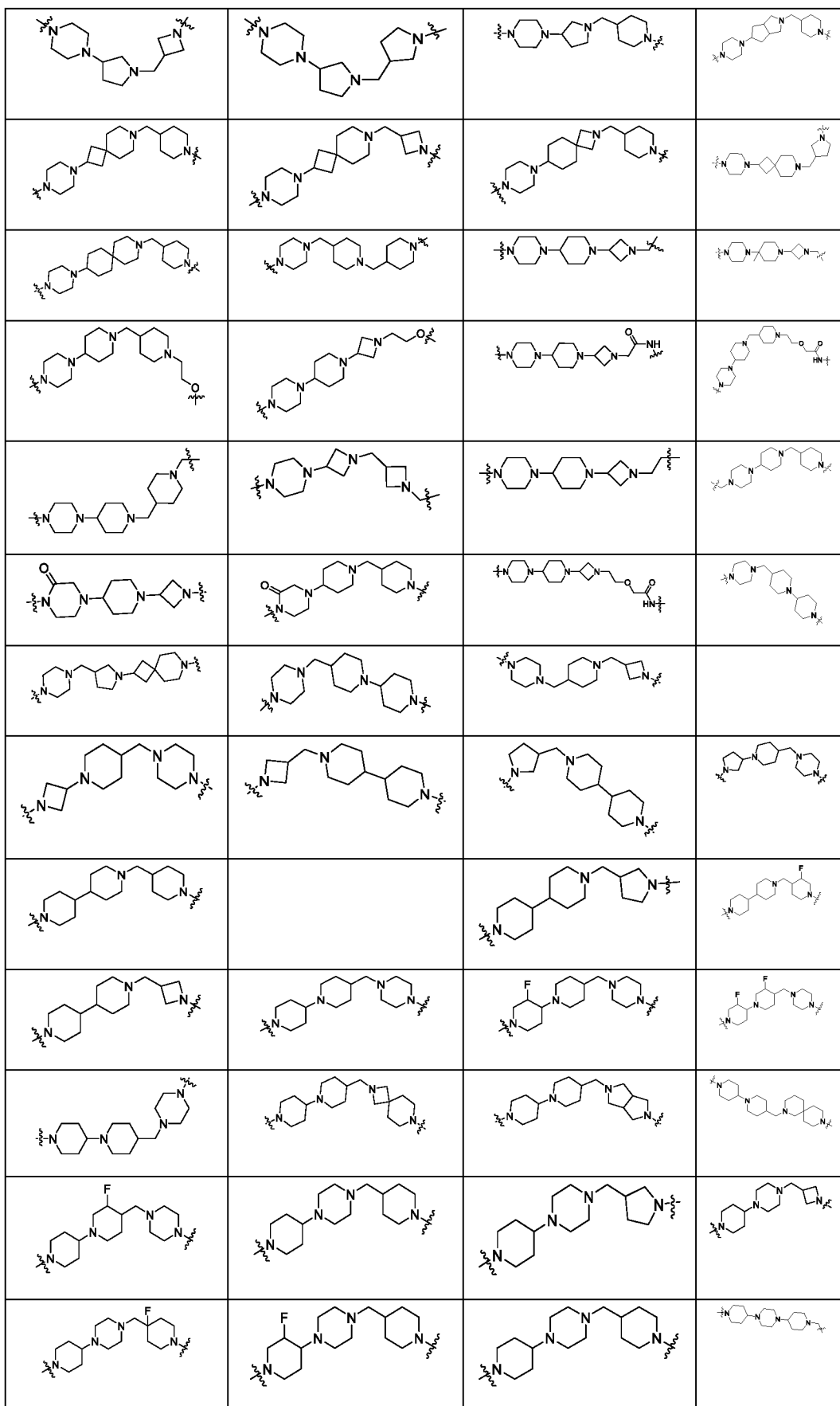


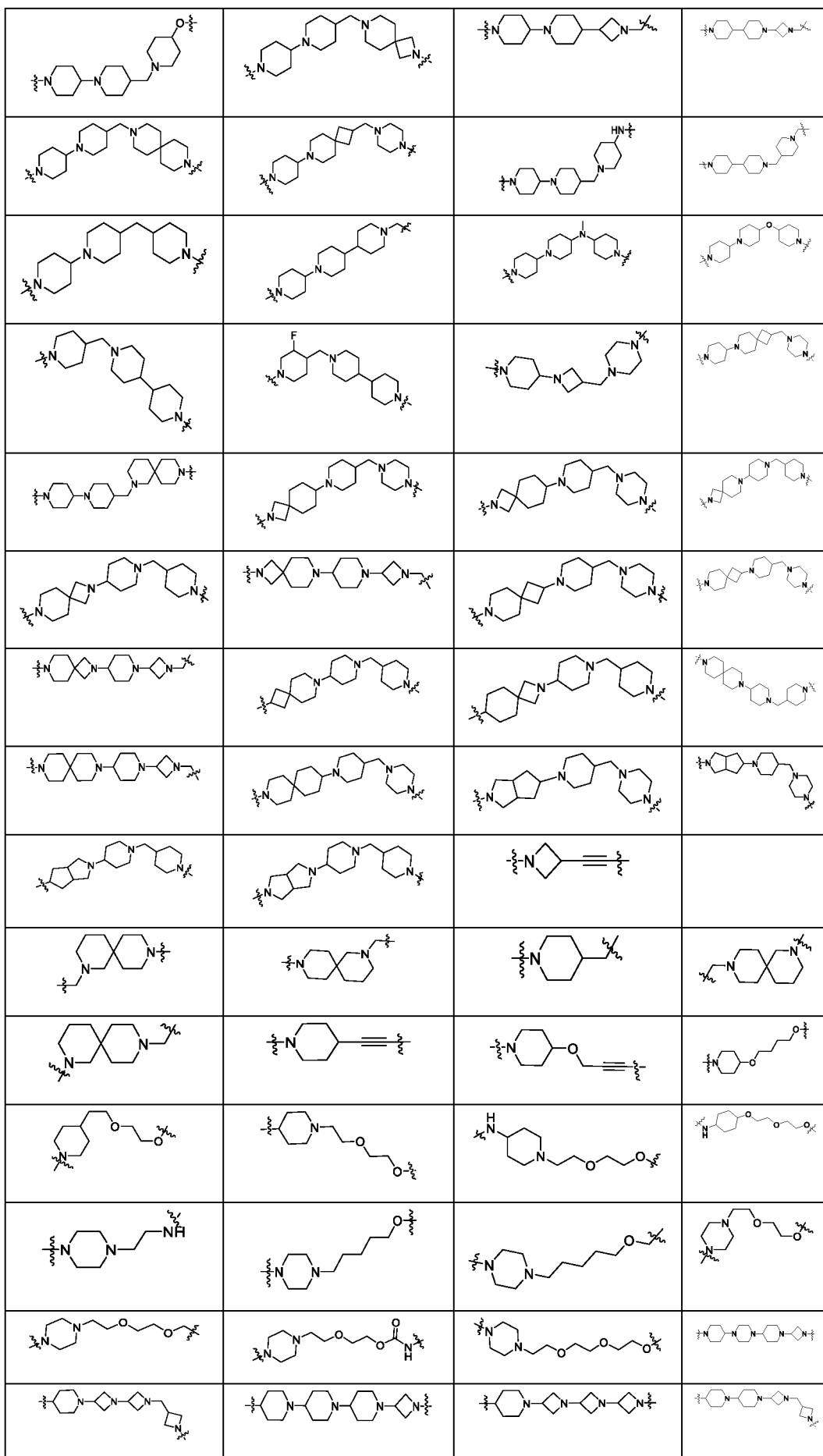


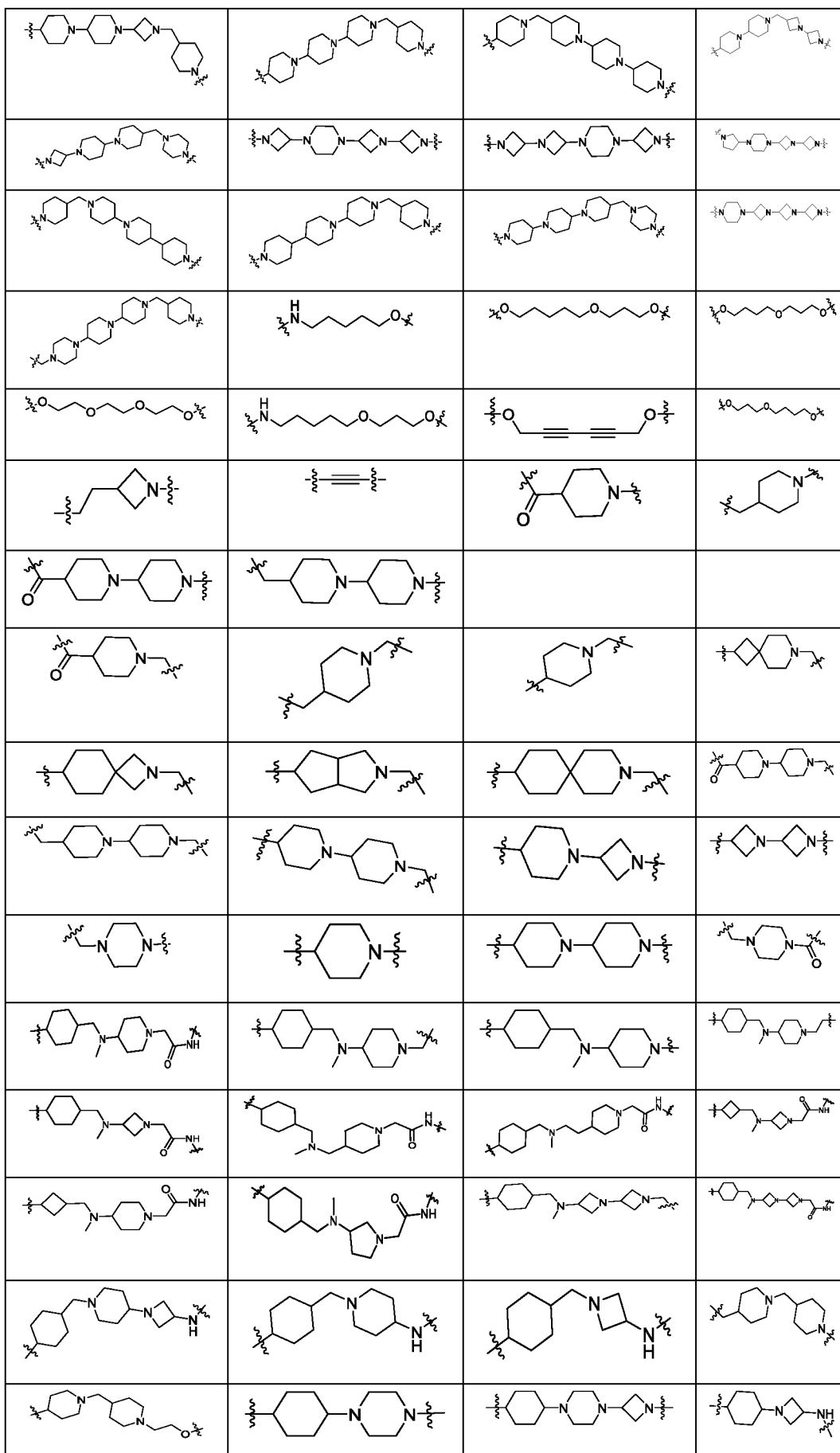


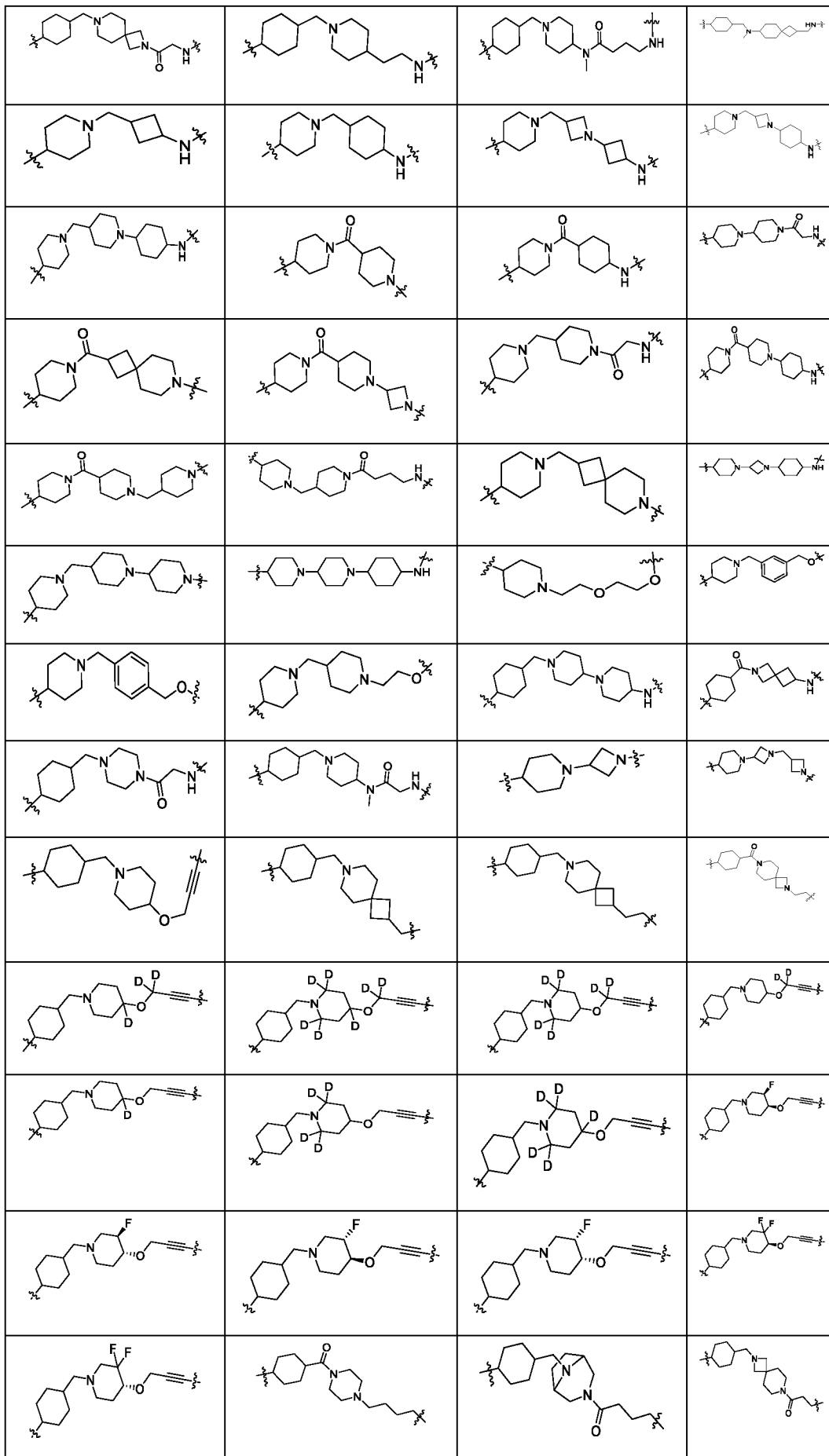




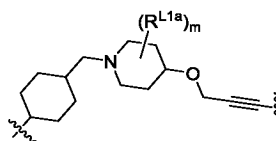


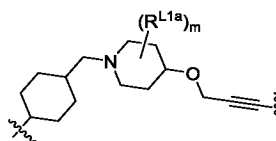


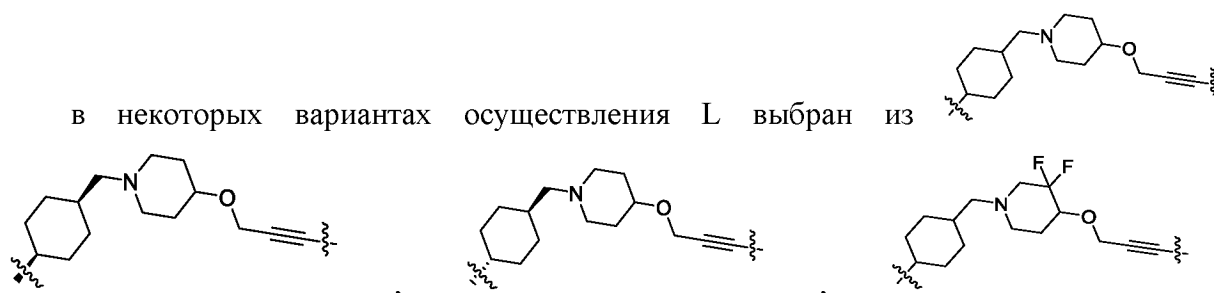


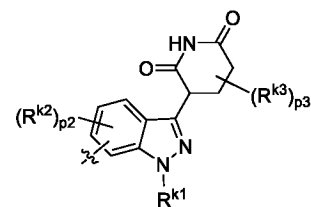
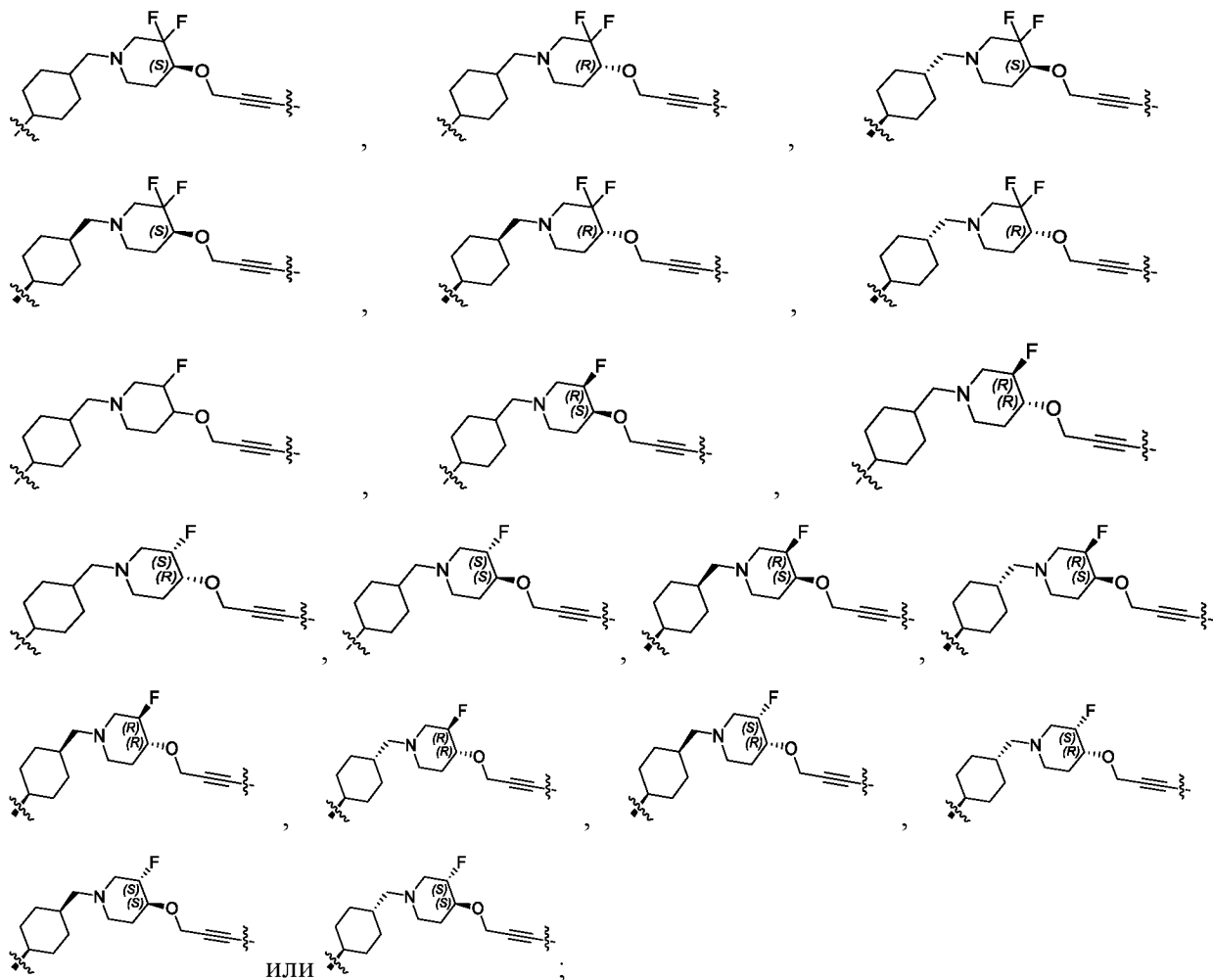


;

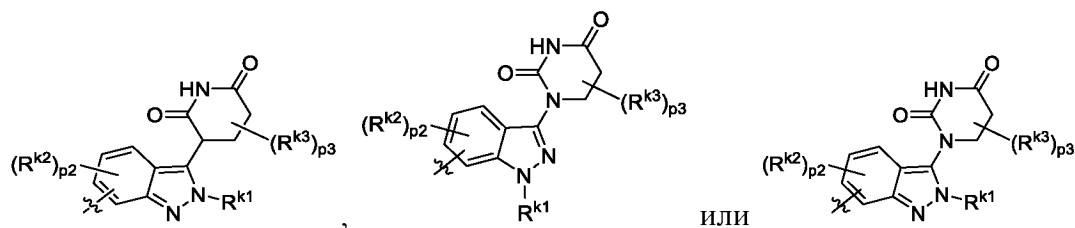


в некоторых вариантах осуществления L выбран из , каждый R^{L1a} независимо выбран из галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, предпочтительно F, Cl, Br, CN, OH, метила, этила, гидроксиметила, метокси или этокси, и m выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;





в некоторых вариантах осуществления К выбран из



в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k1} независимо выбран из H, C₁-алкила, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила, C₃₋₆-циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CF₃, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси, C₂₋₆-алкенила, C₂₋₆-алкинила или C₃₋₆-циклоалкила;

в некоторых вариантах осуществления каждый R^{k1} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, этенила, пропенила, аллила, этинила, пропинила, пропаргила,

циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, оксациклобутила, оксациклопентила или оксациклогексила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, азациклопентил, пиперидил, оксациклобутил, оксациклопентил или оксациклогексил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, этенила, пропенила, аллила, этинила, пропинала, пропаргила или C₃₋₆циклоалкила;

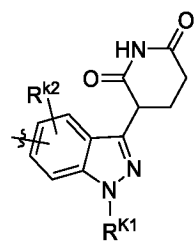
каждый R^{k1} независимо выбран из H, метила, этила, изопропила, циклопропила, оксациклобутила, оксациклогексила, -CH₂CF₃, -CH(CH₃)CF₃, -CH(CH₃)-циклопропила, -CH₂-циклопропила, -CH₂-этенила, -CH₂-этинила, -CH₂CH₂-метокси или -CD₃;

в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CF₃, CN, C(=O)OH, C(=O)NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, C(=O)OH, C(=O)NH₂, C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

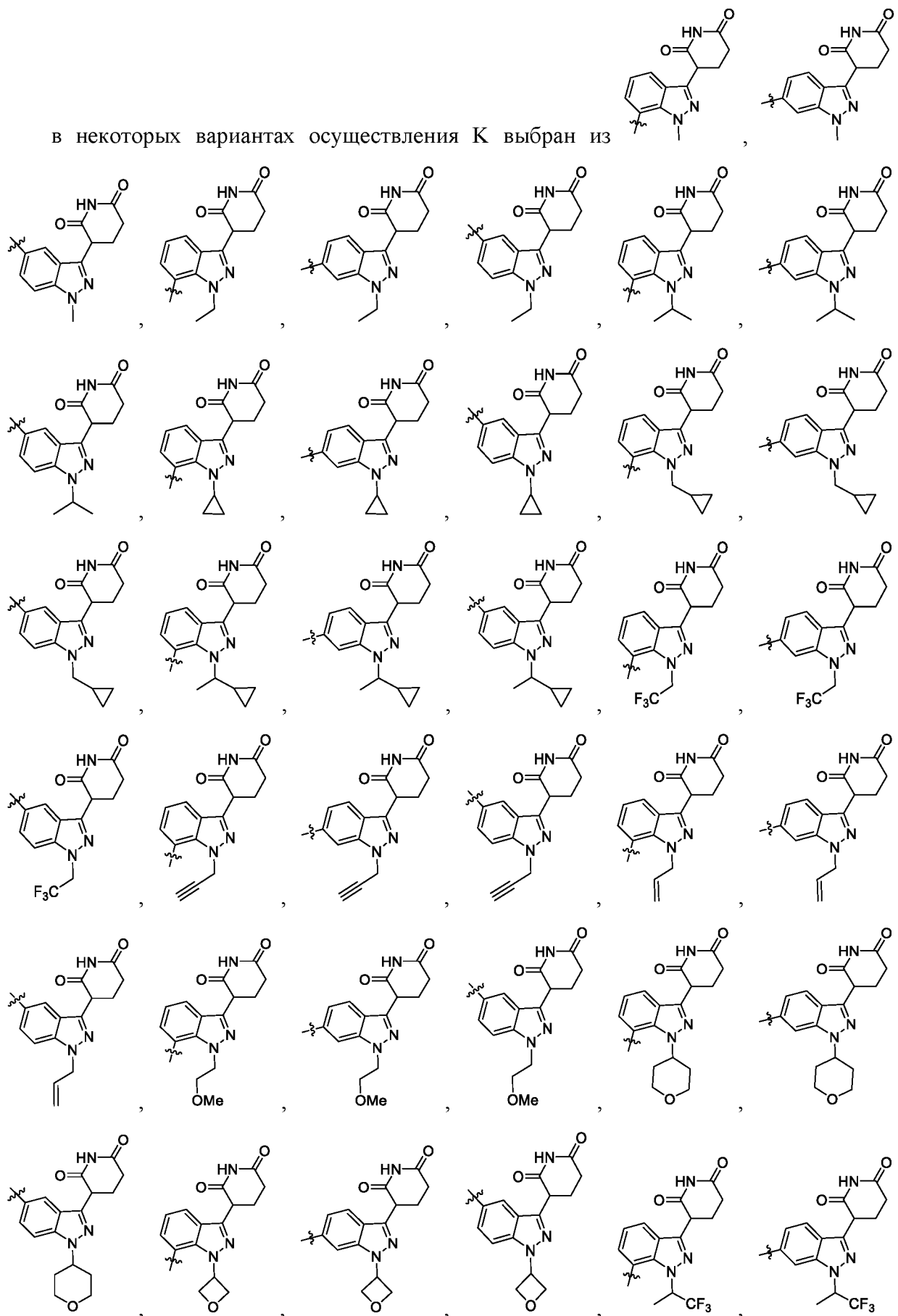
в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CF₃, CN, C(=O)OH, C(=O)NH₂, метила, этила, метокси или этокси, где метил, этил, метокси или этокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂;

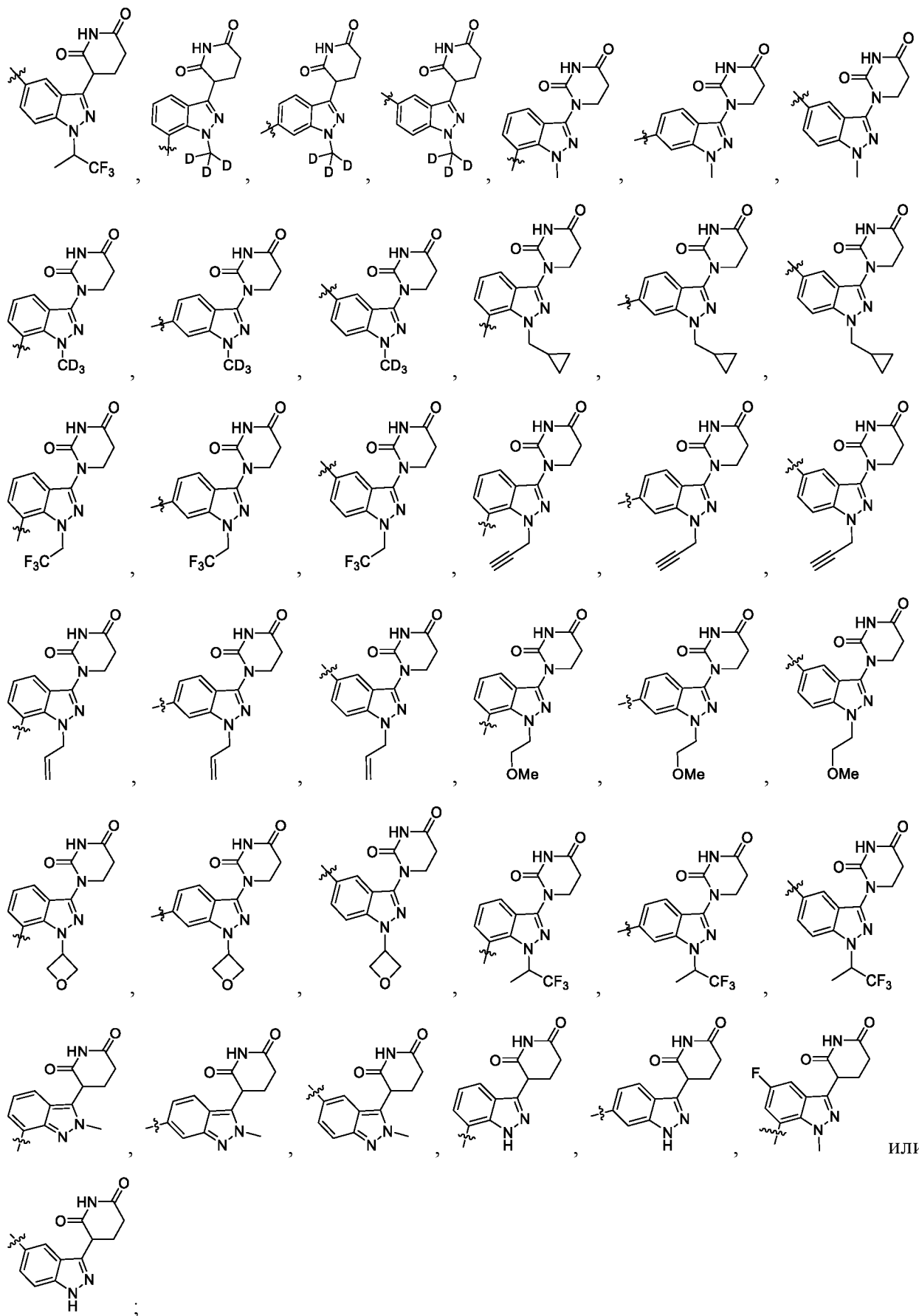
в некоторых вариантах осуществления каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H или F;



в некоторых вариантах осуществления К выбран из

в некоторых вариантах осуществления К выбран из





в некоторых вариантах осуществления 0-50 атомов Н соединения, представленного общей формулой (I), необязательно заменены 0-50 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-30 атомов Н соединения, представленного общей формулой (I), необязательно заменены 0-30 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-20 атомов Н соединения, представленного общей формулой (I), необязательно заменены 0-20 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-20 атомов Н в L необязательно заменены 0-20 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н соединения, представленного общей формулой (I), необязательно заменены 0-10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н в -L-K необязательно заменены 0-10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н в L необязательно заменены 0-10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н в K необязательно заменены 0-10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-20 атомов Н в L необязательно заменены 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н в L необязательно заменены 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н в K необязательно заменены 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления 0-10 атомов Н в -L-K необязательно заменены 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомами D;

в некоторых вариантах осуществления n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

в некоторых вариантах осуществления q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

в некоторых вариантах осуществления каждый из n1, n2 и n6 независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

в некоторых вариантах осуществления каждый из p2 и p3 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

в некоторых вариантах осуществления каждый из p2 или p3 независимо выбран из 0, 1 или 2.

В качестве первого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер,

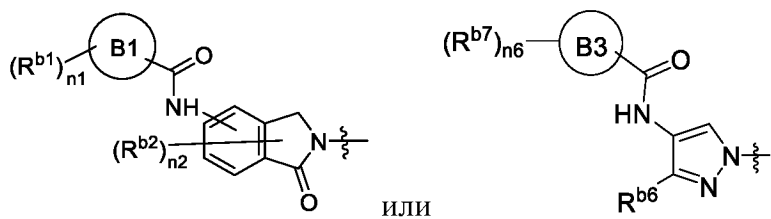
дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где

L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из $-(CH_2)_q-$, O, $-(CH_2)_qNR^L-$, $NR^L C=O$, $C=ONR^L$, $C=O$, $-R^L C=CR^L-$, $C\equiv C$ или связи;

R^L выбран из H или C_{1-6} алкила;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из связи, 4-7-членного моногетероциклического кольца, 4-10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного спирогетероциклического кольца, 7-10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, $C(=O)OH$, CN, NH_2 , $=O$, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;



V выбран из

каждый из B1 и B3 независимо выбран из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, $=O$, OH, NH_2 , CN, CF_3 , $C(=O)OH$, CHF_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n-R^{b21}$, $-OR^{b21}$, $-N(R^{b21})_2$, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, $=O$, $-N(R^{b21})_2$, CN, CF_3 , $C(=O)OH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-

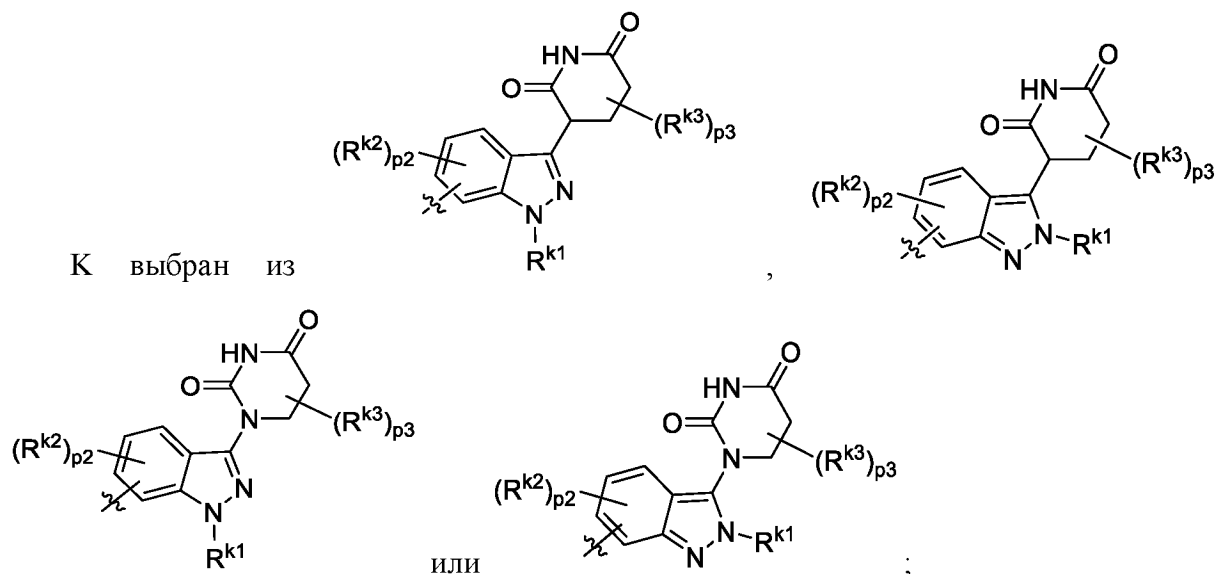
членного гетероциклила или R^{b7a} , и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{b7a} выбран из C_{1-4} алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкилен- C_{3-6} циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкилен-4-10-членного гетероциклила, $-O-C_{3-6}$ циклоалкила, $-O-4-10$ -членного гетероциклила, $-NH-C_{3-6}$ циклоалкила, $-NH-4-10$ -членного гетероциклила, $-N(C_{1-4}$ алкил)- C_{3-6} циклоалкила или $-N(C_{1-4}$ алкил)-4-10-членного гетероциклила, где R^{b7a} необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, $-N(R^{b21})_2$, CN, CF_3 , $C(=O)OH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{b2} и R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, $-C(=O)N(R^{b21})_2$, $-N(R^{b21})_2$, CN, CF_3 , $C(=O)OH$, CHF_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_n-R^{b21}$, $-OR^{b21}$, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, CF_3 , $C(=O)OH$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{b21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, CF_3 , $C(=O)OH$, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;



каждый R^{k1} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CF_3 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CF_3 , CN, $C(=O)OH$, $C(=O)NH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, $C(=O)OH$, $C(=O)NH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из n_1 , n_2 и n_6 независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

каждый из p_2 и p_3 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

необязательно 0-50 атомов H соединения, представленного общей формулой (I), заменены 0-50 атомами D.

В качестве второго варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где

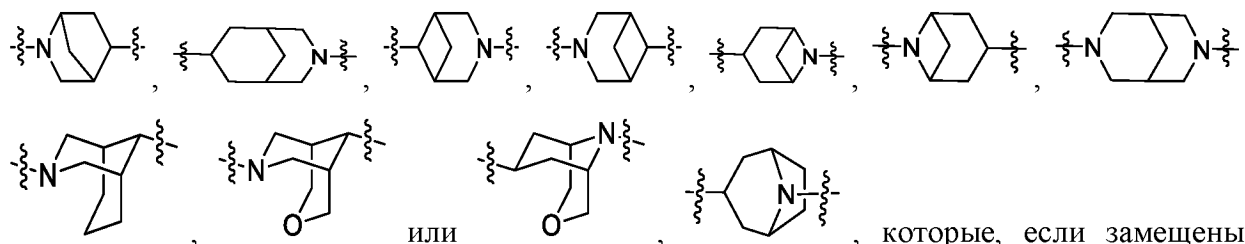
каждый из Су1, Су2, Су3 и Су4 независимо выбран из связи, 4-7-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 4-10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 7-10-членного азотсодержащего гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, C(=O)OH, CN, NH₂, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

остальные определения являются такими же, как в первом варианте осуществления настоящего изобретения.

В качестве третьего варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где

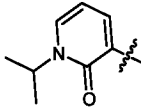
R^L выбран из H, метила или этила;

каждый из Су1, Су2, Су3 и Су4 независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азацклопентила, пиперидила, морфолинила, пиперазинила, фенила, циклопропила, конденсированного с циклопропилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопропилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного

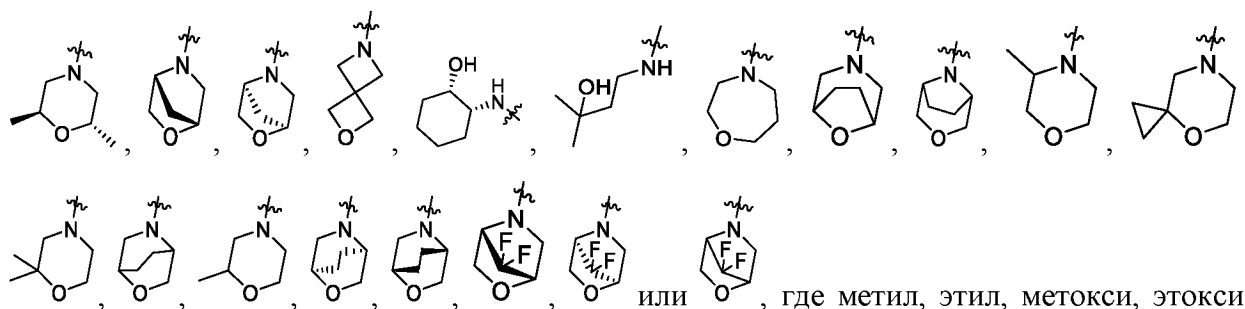


и/или , которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, C(=O)OH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

каждый из V1 и V3 независимо выбран из пиразолила, оксазолила, диоксазолила, оксадиазолила, триазолила, имидазолила, тетразолила, пирролила, тиенила, тиазолила, тиадиазолила, пиридила, фенила, пиразинила, пиримидила, пиридазинила, тиенопирозина, бензимидазолила, пиридопирозина, пиримидопирозина,

имидазопирозина, пиридопирозина, пирролопирозина или  ;

каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, метила, этила, метокси, этокси, фенила, пирролила, пиридила, морфолинила,



где метил, этил, метокси, этокси, фенил, пирролил, пиридил или морфолинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или R^{b7a};

или каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из азетидинила, азабицикло[2.2.1]гептанила, пиперидила, пиперазинила, морфолинила или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, где R^{b1} и R^{b7} необязательно замещены 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -CH₂-O-C₁₋₄алкила, -CH₂-C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -NH-C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкила, -CH₂-4-7-членного гетероциклоалкила, -O-4-7-членного гетероциклоалкила, -NH-4-7-членного гетероциклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкила, и гетероциклит содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{b2} и R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, CF_3 , CHF_2 , OH, NH_2 , NH(метил), NH(этил), NH(пропил), NH(изопропил), N(метил) $_2$, N(этил) $_2$, CN, метила, этила, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, морфолина, пиперазина, пирролидила, пиперидила или оксазолидинила, где метил, этил, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, морфолин, пиперазин, пирролидил, пиперидил или оксазолидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси или C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{k1} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, этенила, пропенила, аллила, этинила, пропинила, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, оксациклобутила, оксациклопентила или оксациклогексила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, азациклопентил, пиперидил, оксациклобутил, оксациклопентил или оксациклогексил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF_3 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, этенила, пропенила, аллила, этинила, пропинила, пропаргила или C_{3-6} циклоалкила;

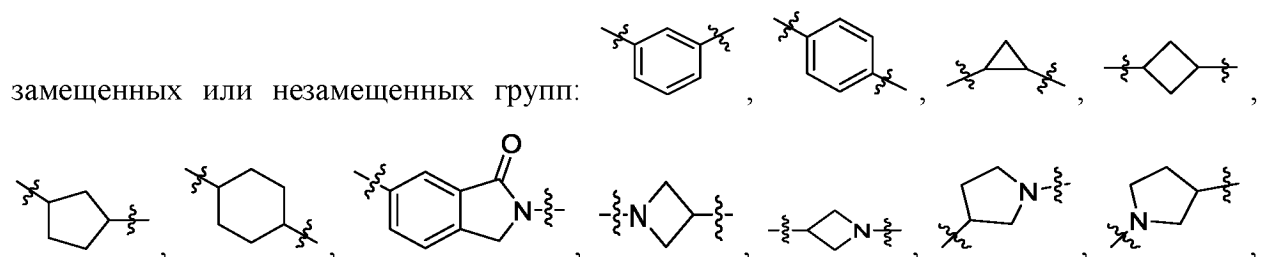
каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CF_3 , CN, $C(=O)OH$, $C(=O)NH_2$, метила, этила, метокси или этокси, где метил, этил, метокси или этокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

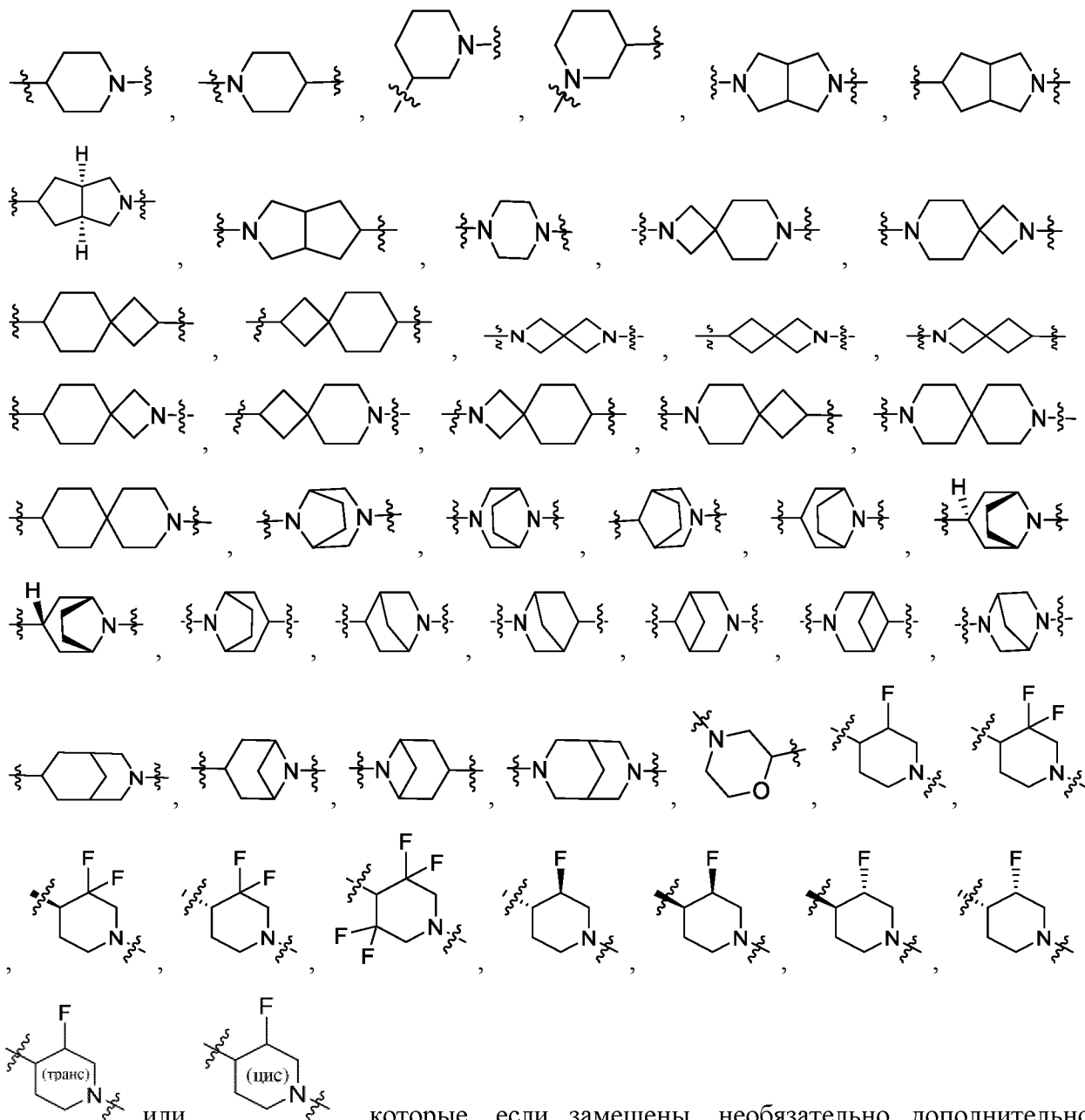
каждый p_2 или p_3 независимо выбран из 0, 1 или 2;

остальные определения являются такими же, как в первом или втором варианте осуществления настоящего изобретения.

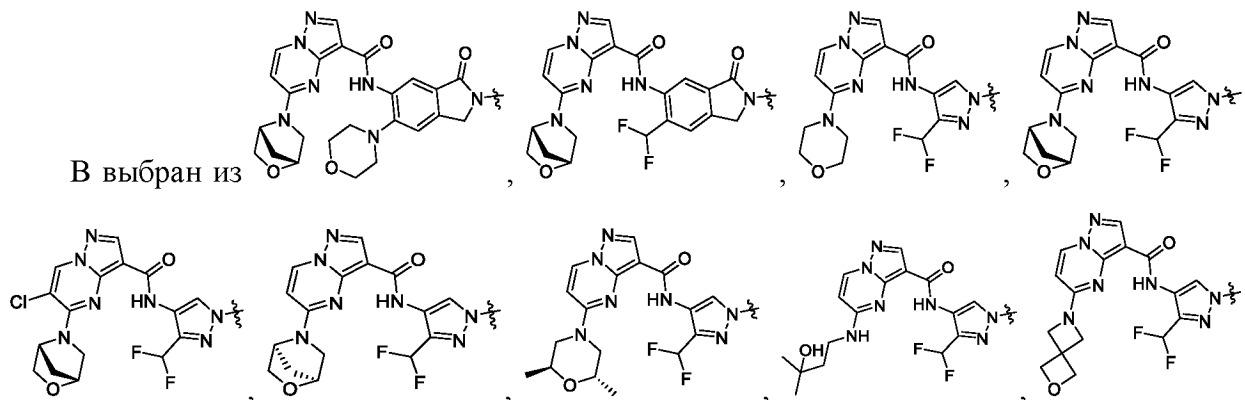
В качестве четвертого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где

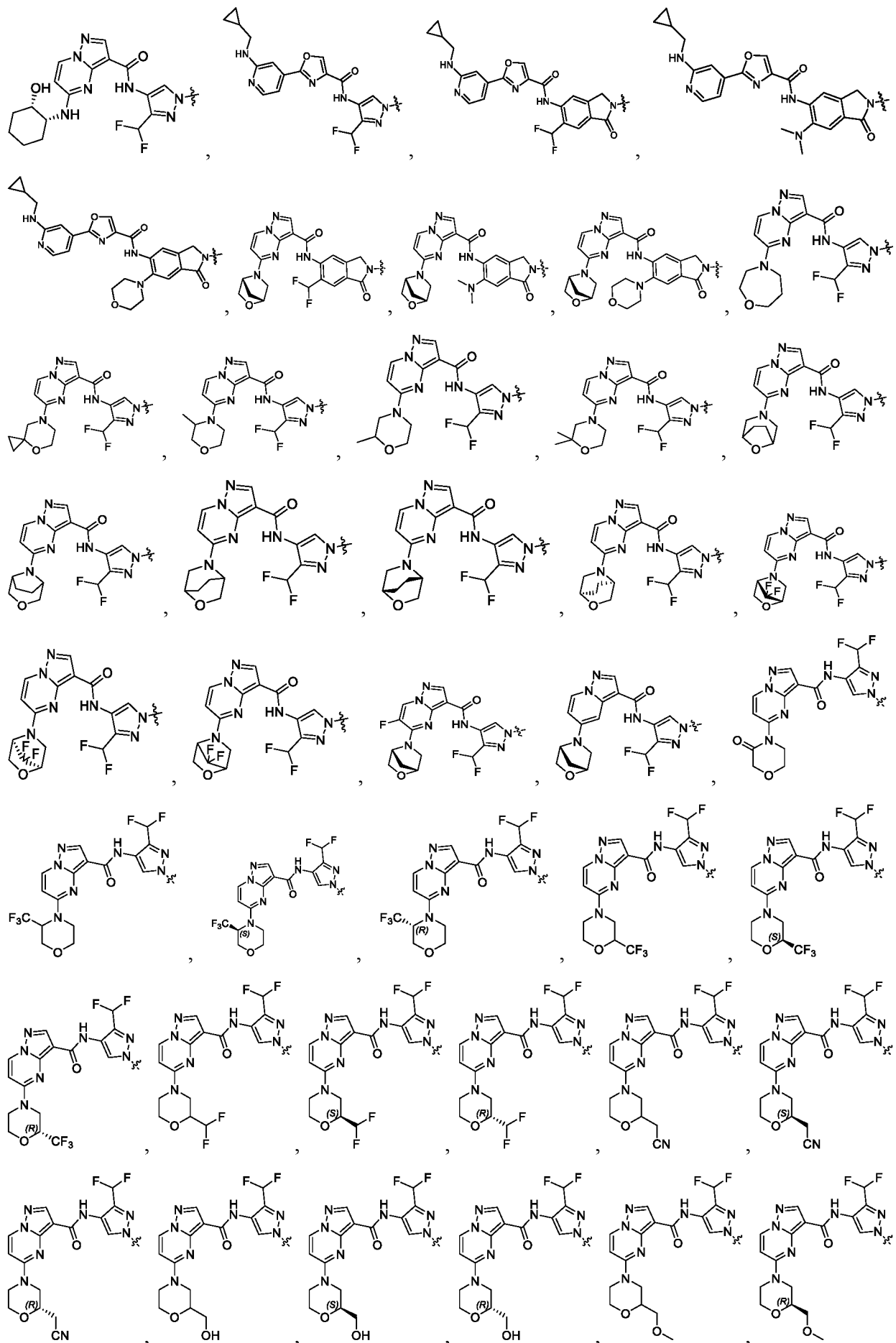
каждый из Su_1 , Su_2 , Su_3 и Su_4 независимо выбран из связи или одной из следующих

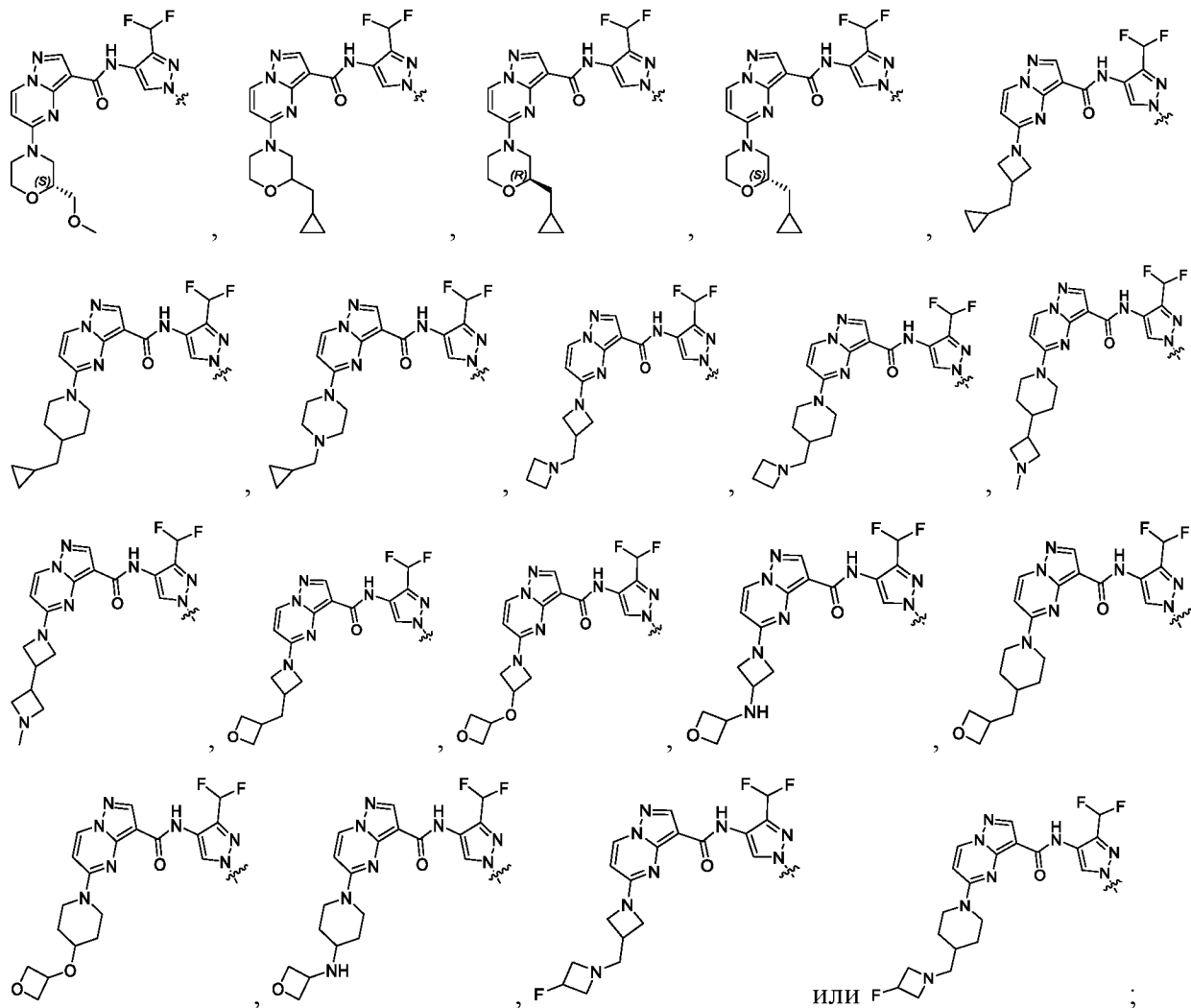




которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, CF₃, метила, =O, гидроксиметила, C(=O)OH, CN или NH₂;







остальные определения являются такими же, как в первом, втором или третьем варианте осуществления настоящего изобретения.

В качестве пятого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где

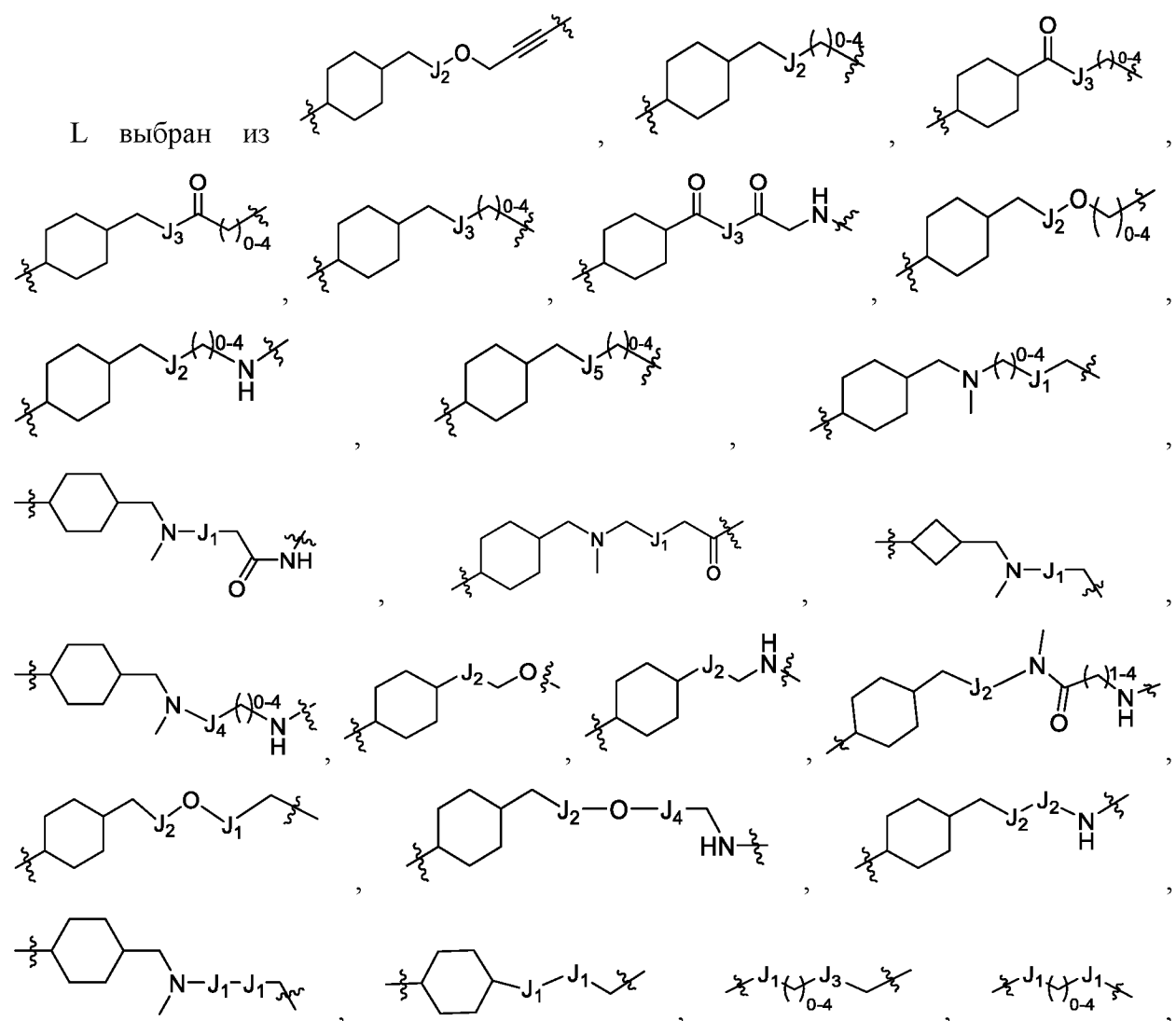
L выбран из связи, -Cy1-, -Cy1-Ak2-, -Cy1-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-, -Cy1-Ak2-Cy2-, -Cy1-Cy2-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak3-Cy4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Cy4-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-, -Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Ak2-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-

Ak4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Cy1-Cy2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- или -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-;

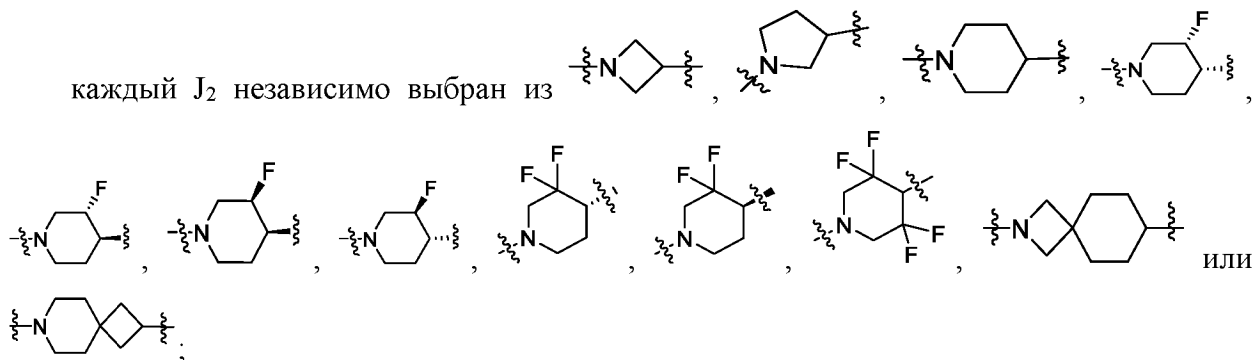
каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из O, C≡C, CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(CH₃), CH₂CH₂N(CH₃), N(CH₃), NH, C(=O), C(=O)N(CH₃), N(CH₃)C(=O), C(=O)NH или NHC(=O);

остальные определения являются такими же, как в первом, втором, третьем или четвертом варианте осуществления настоящего изобретения.

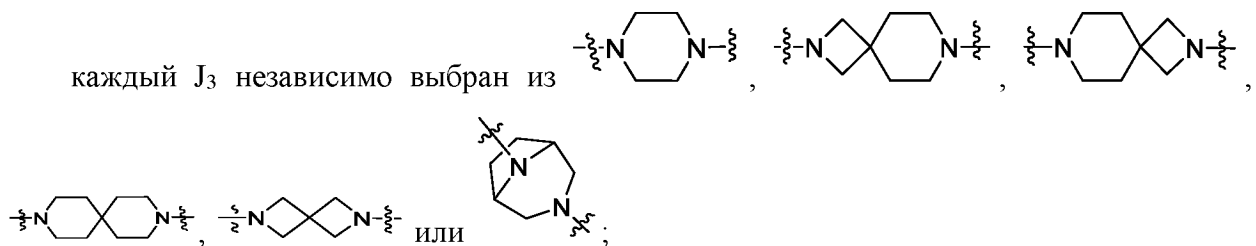
В качестве шестого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где



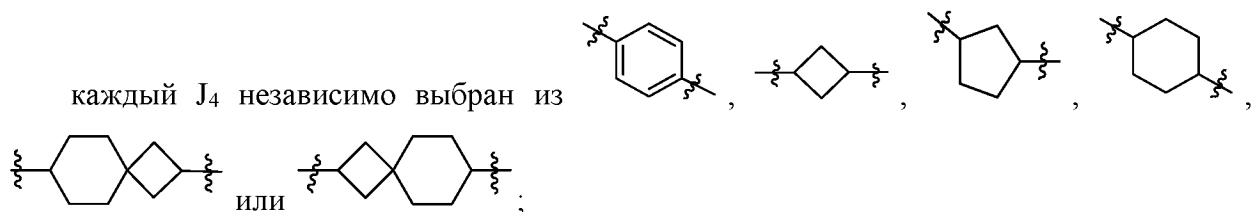
каждый J₂ независимо выбран из



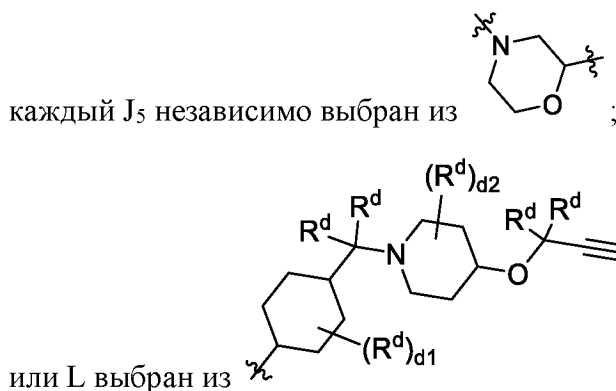
каждый J₃ независимо выбран из



каждый J₄ независимо выбран из



каждый J₅ независимо выбран из



R^d выбран из H или D и по меньшей мере один R^d выбран из D;

d₁ выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

d₂ выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9;

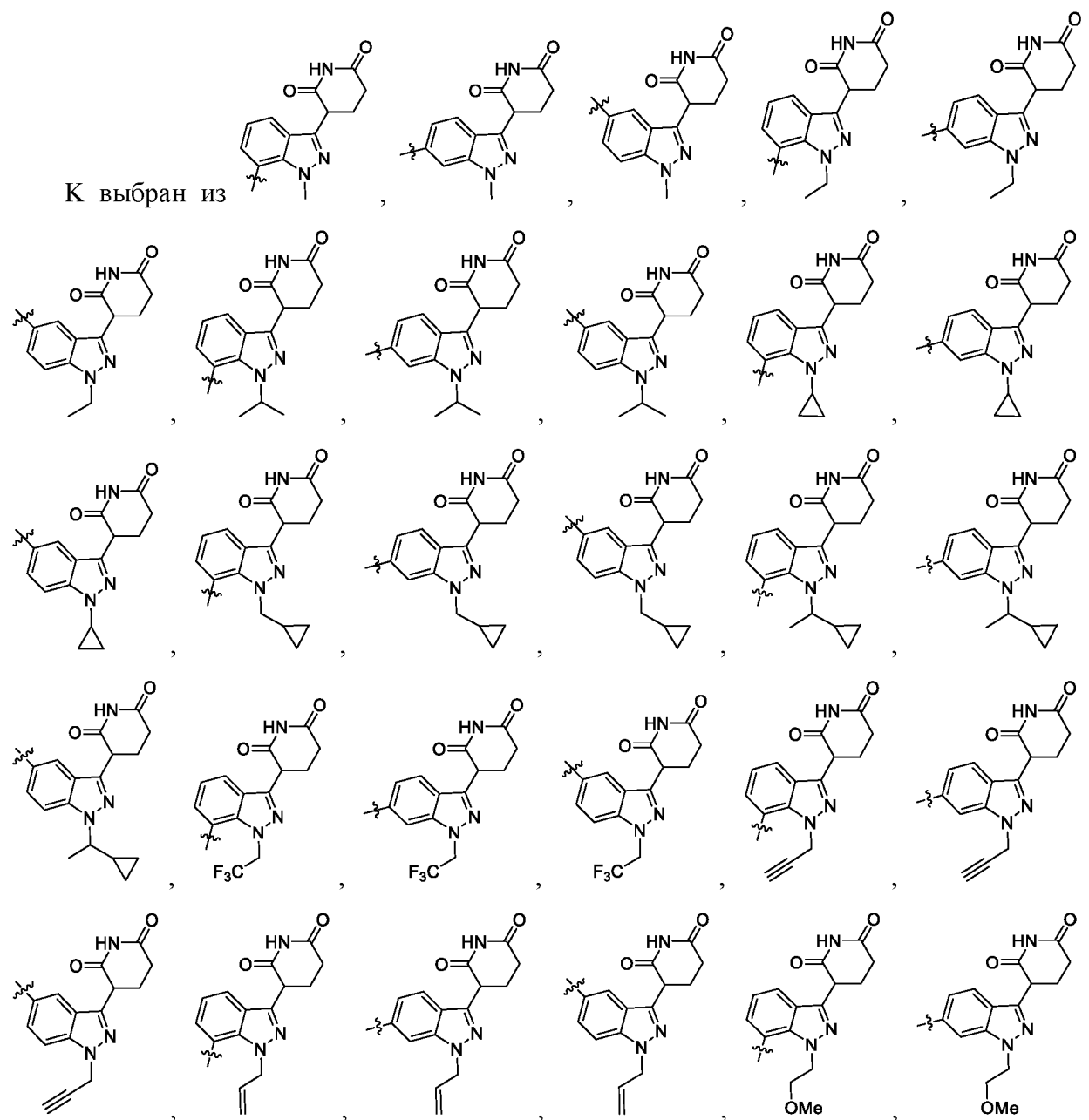
остальные определения являются такими же, как в первом, втором, третьем, четвертом или пятом варианте осуществления настоящего изобретения.

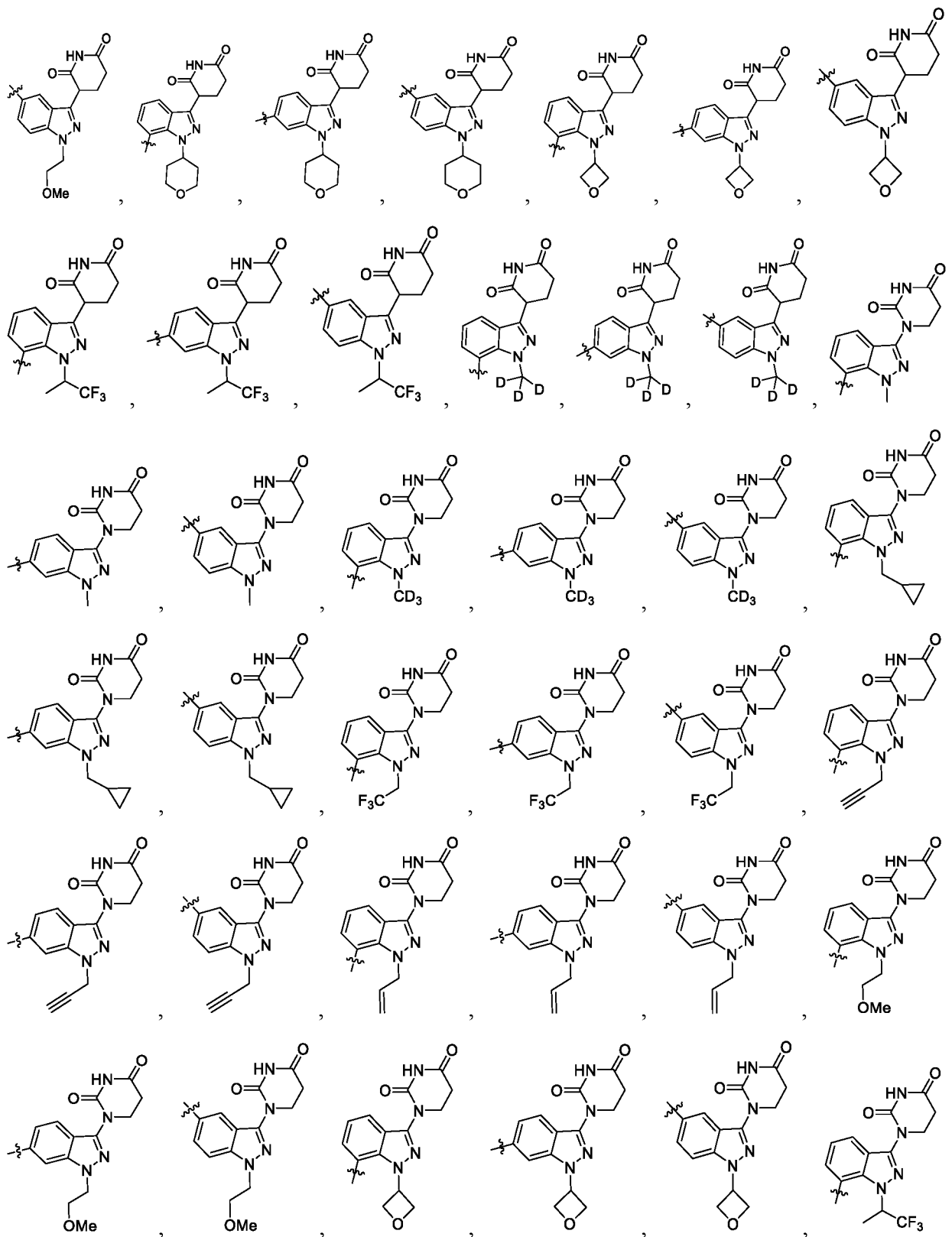
В качестве седьмого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где

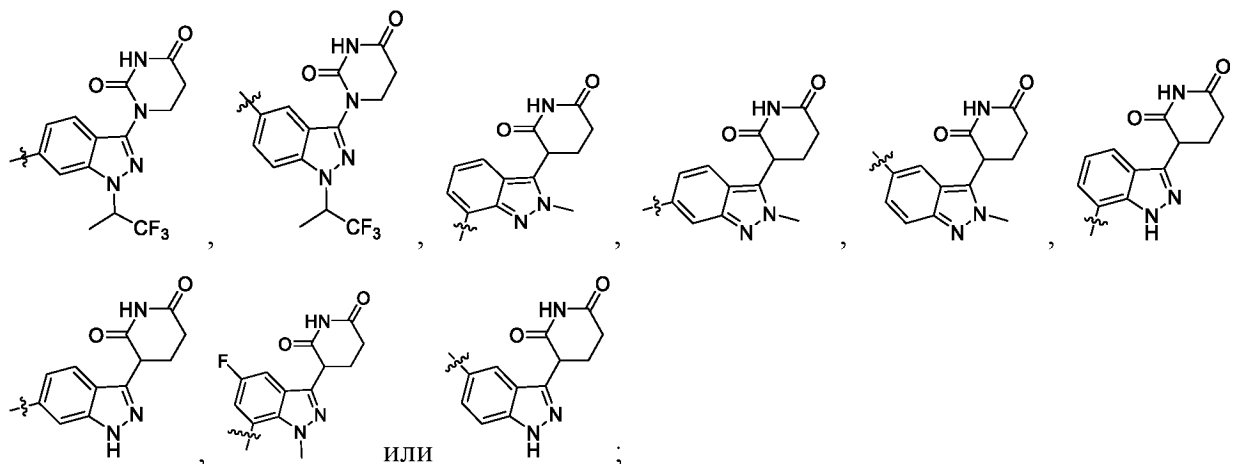
L выбран из группы, представленной в таблице L-1, где левая сторона группы связана с B;

остальные определения являются такими же, как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом или шестом варианте осуществления настоящего изобретения.

В качестве восьмого варианта осуществления настоящего изобретения предусмотрено вышеуказанное соединение, представленное общей формулой (I), или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где



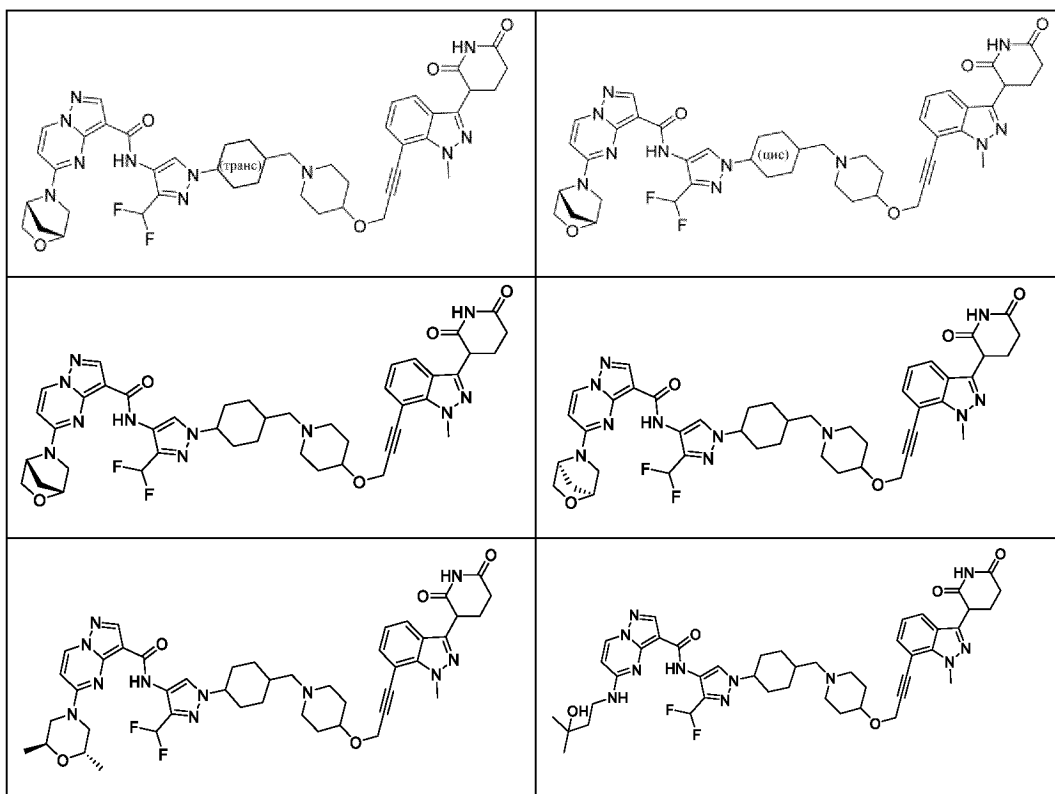


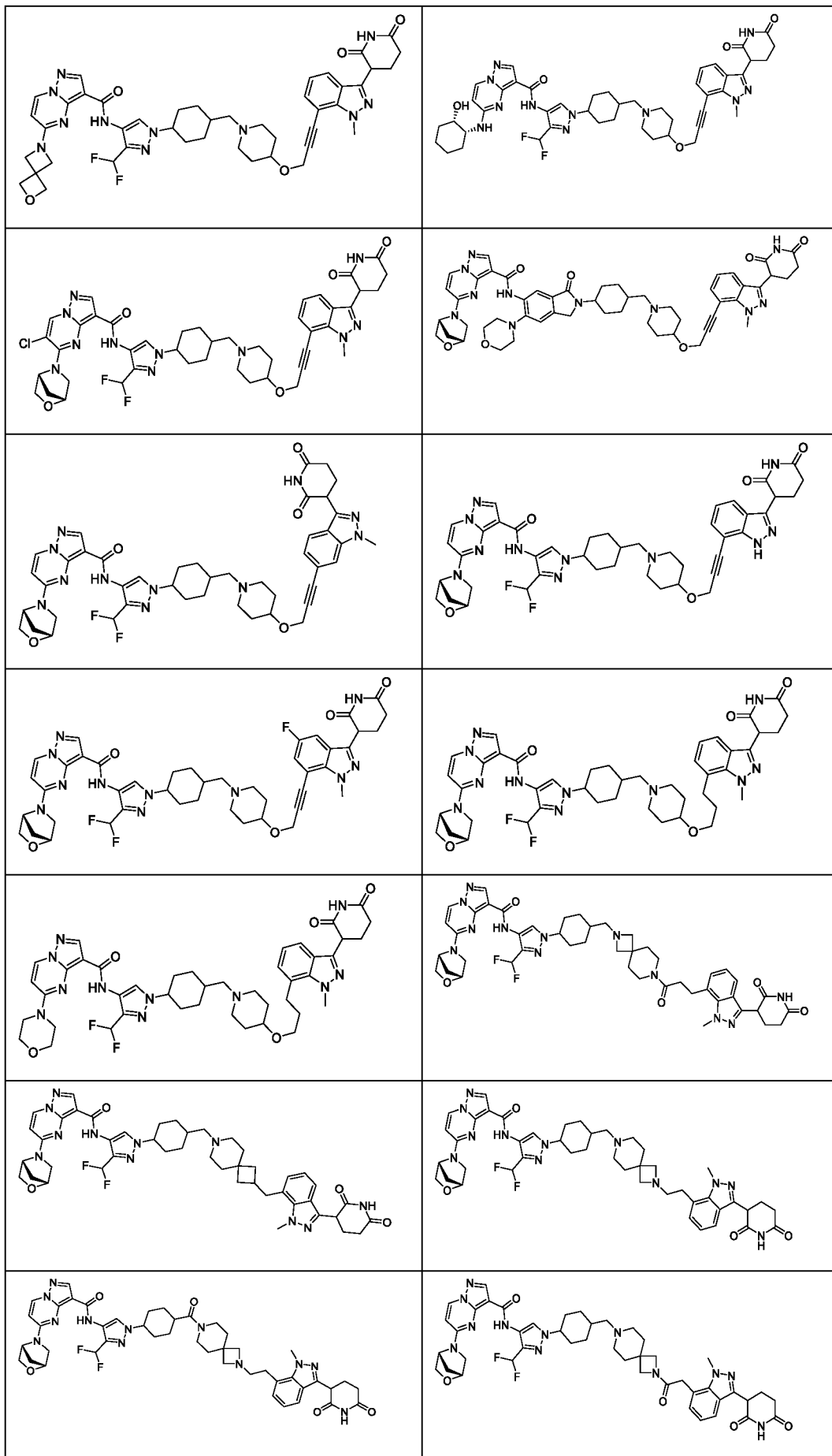


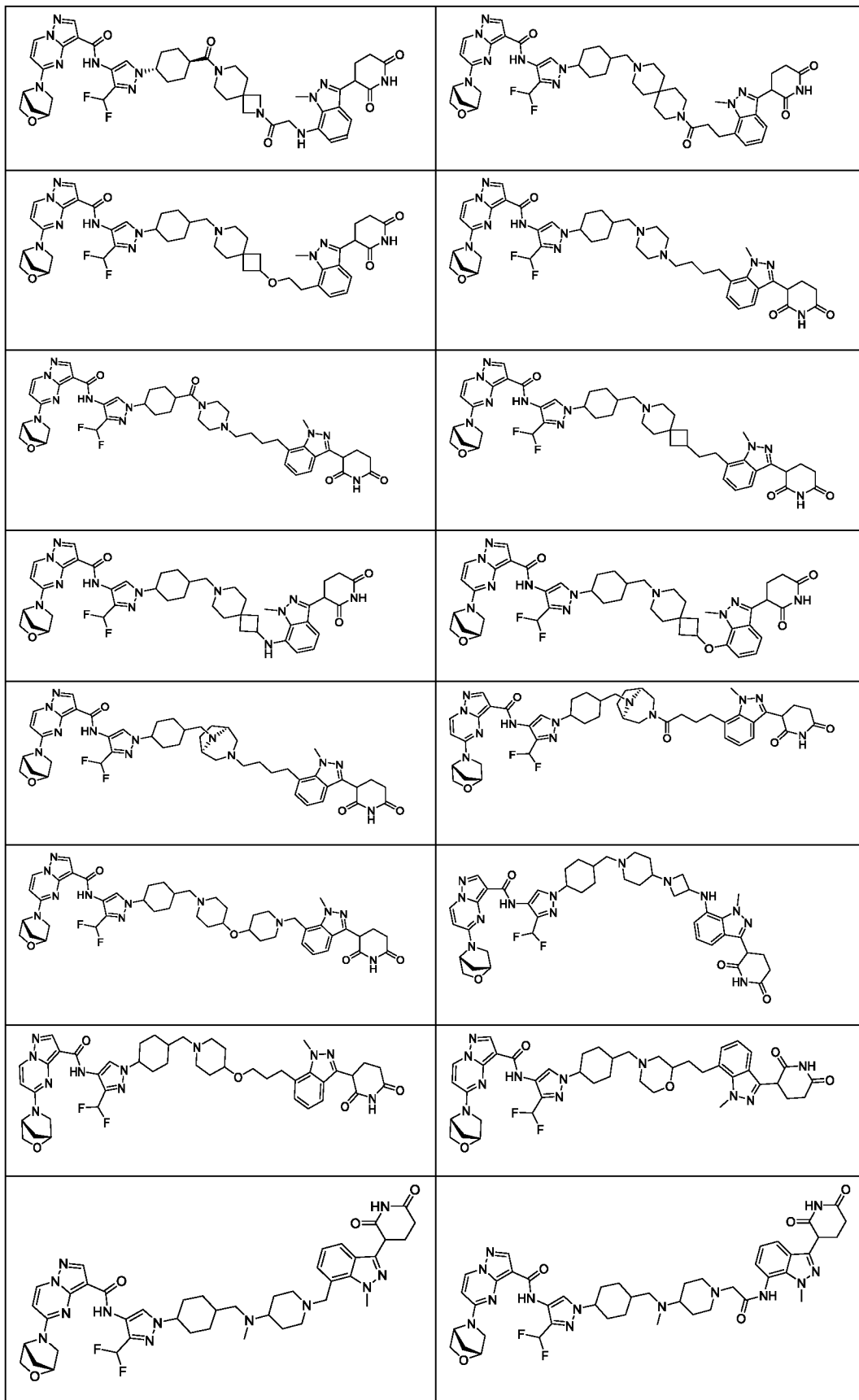
остальные определения являются такими же, как в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом или седьмом варианте осуществления настоящего изобретения.

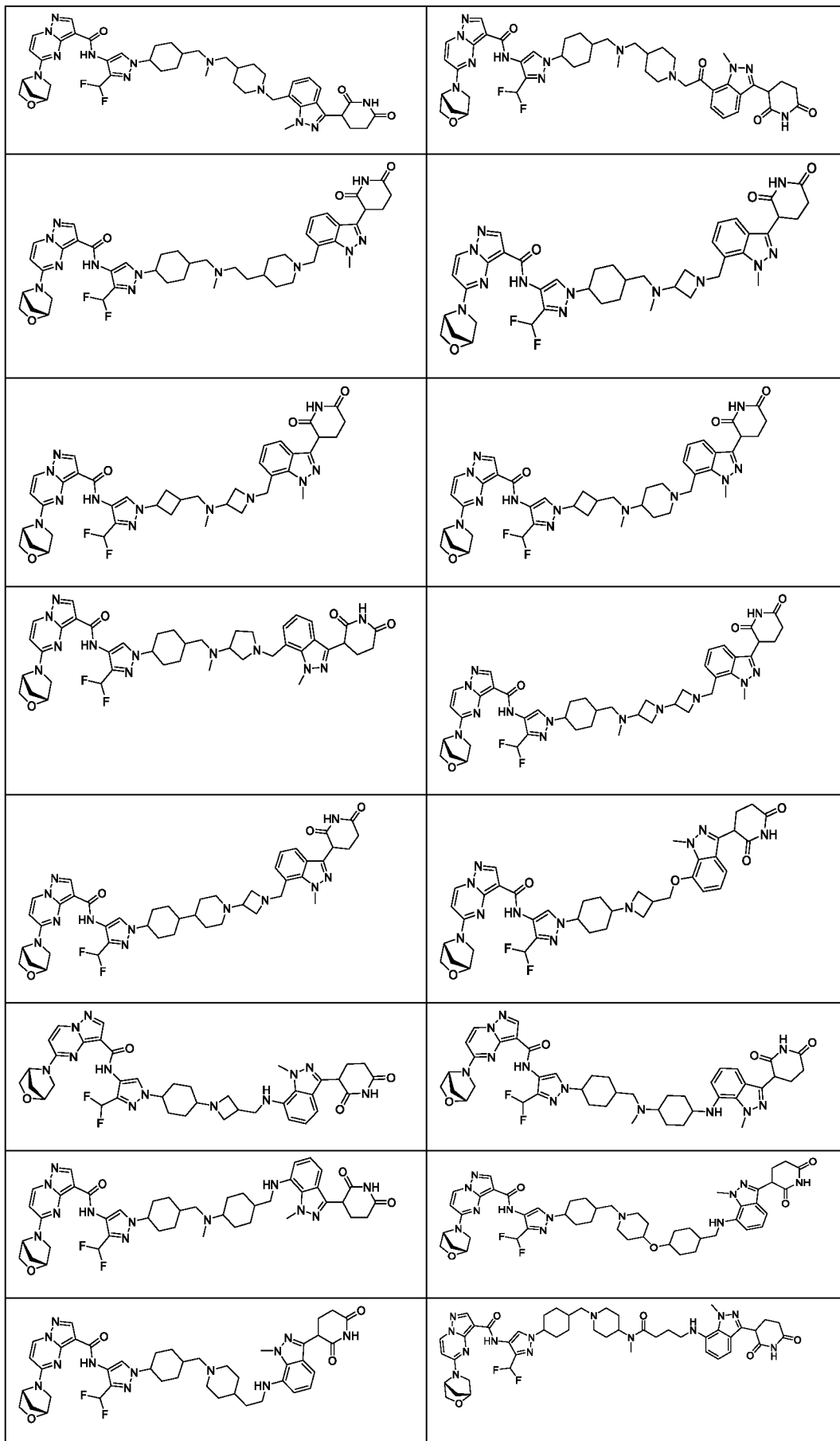
Настоящее изобретение относится к соединению, которое описано ниже, или его стереоизомеру, дейтерированному соединению, сольвату, пролекарству на его основе, его метаболиту, фармацевтически приемлемой соли или эвтектическому кристаллу, где соединение выбрано из одной из структур, представленных в таблице Р-1 ниже.

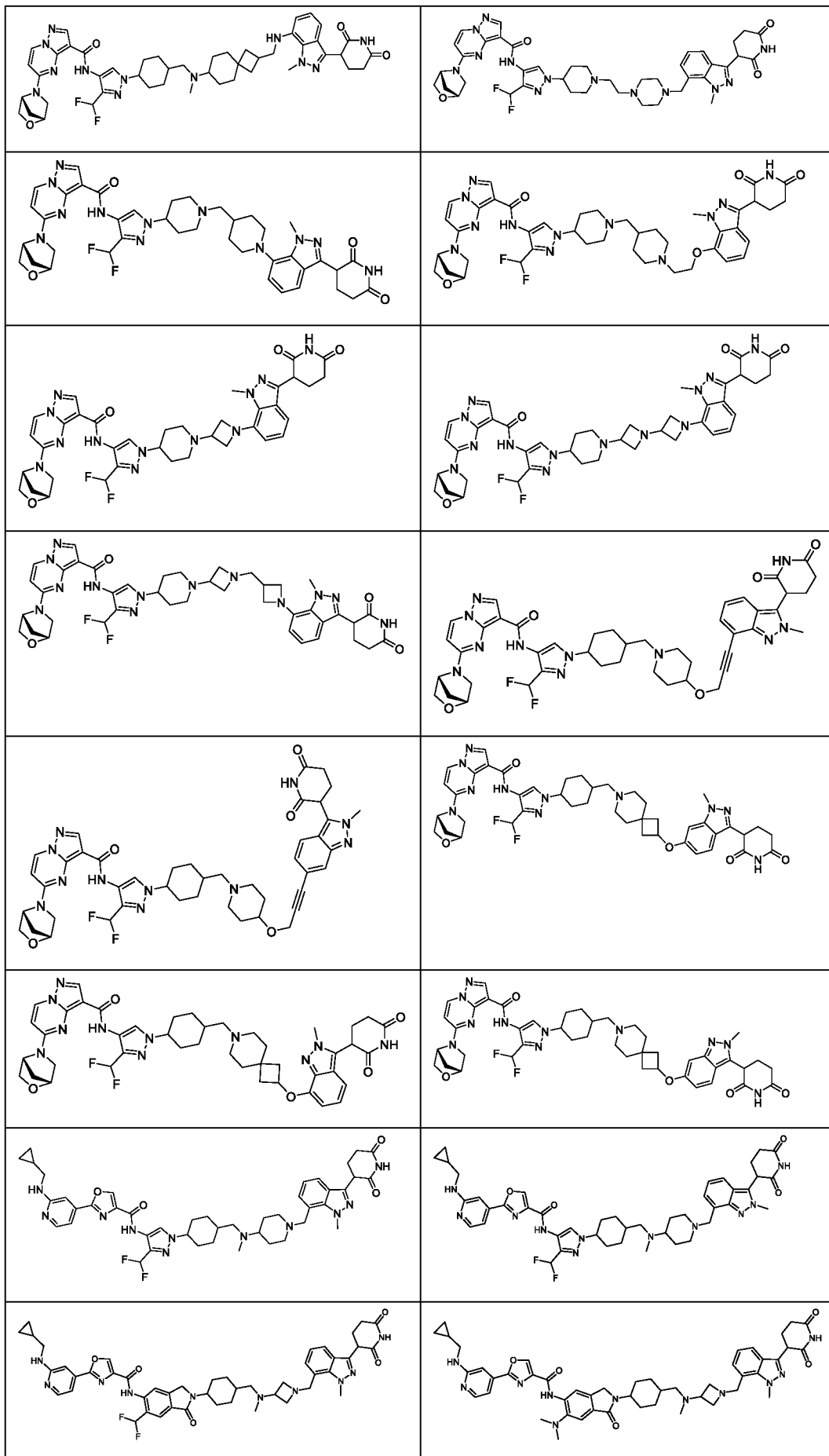
Таблица Р-1. Структуры соединений

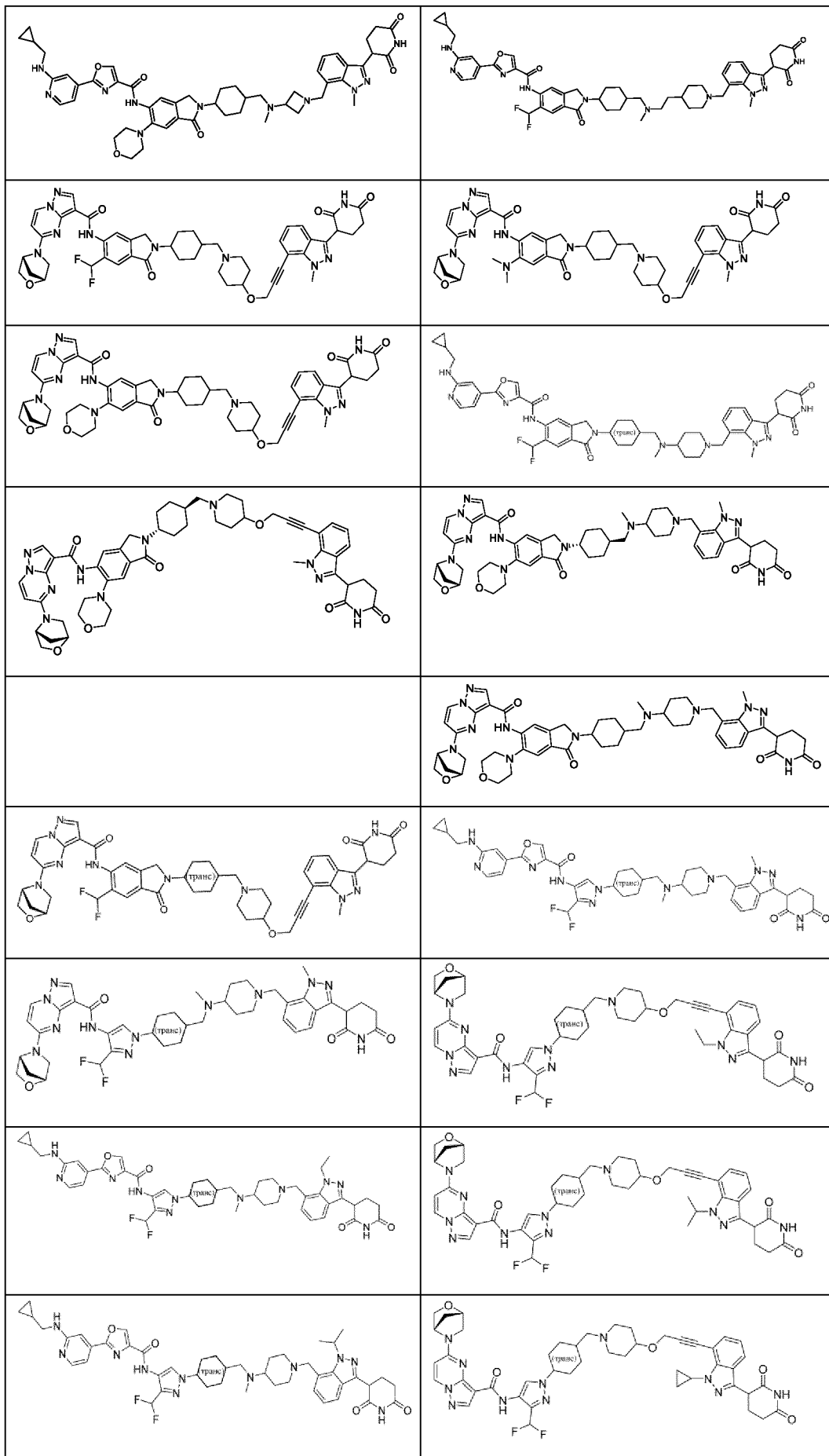


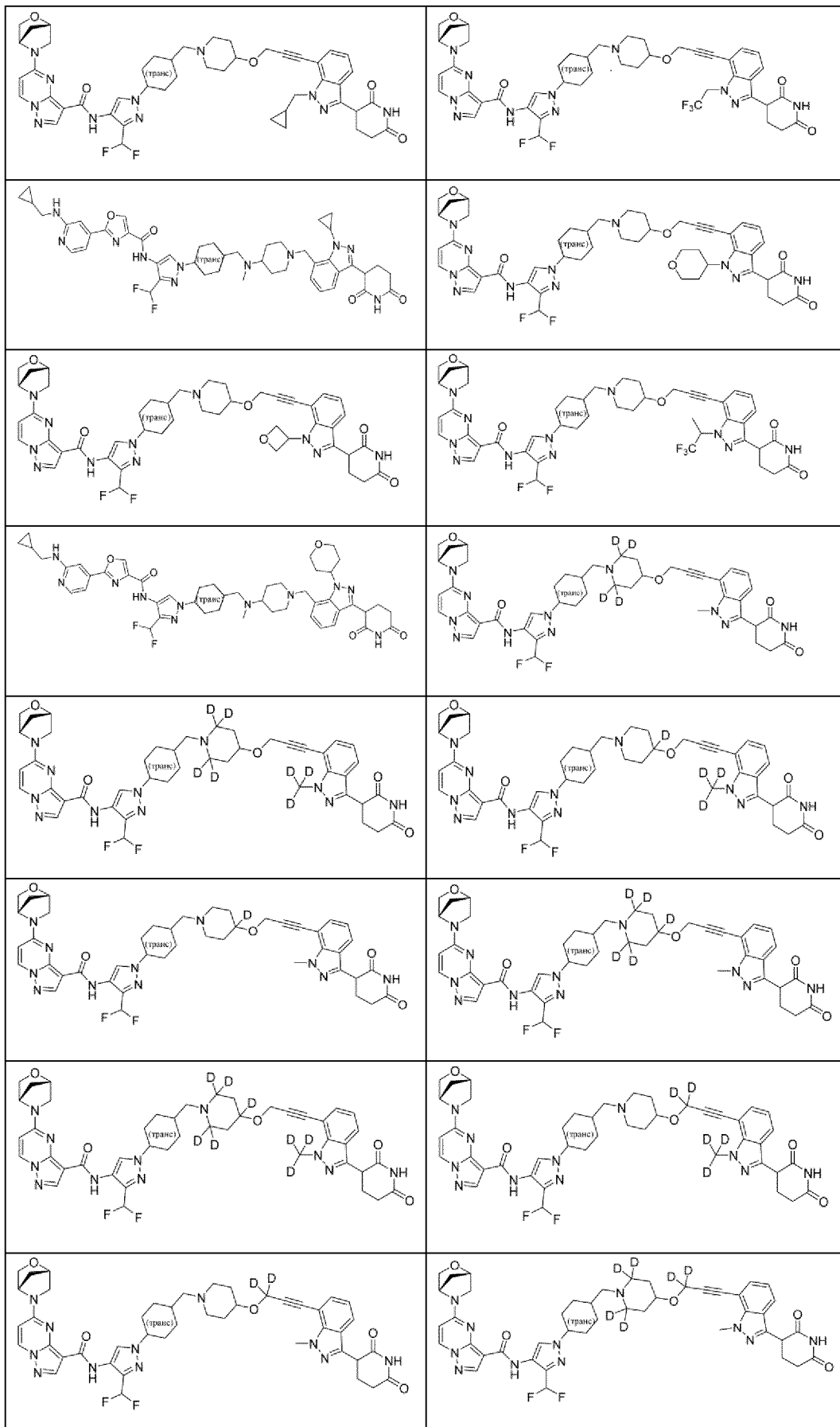


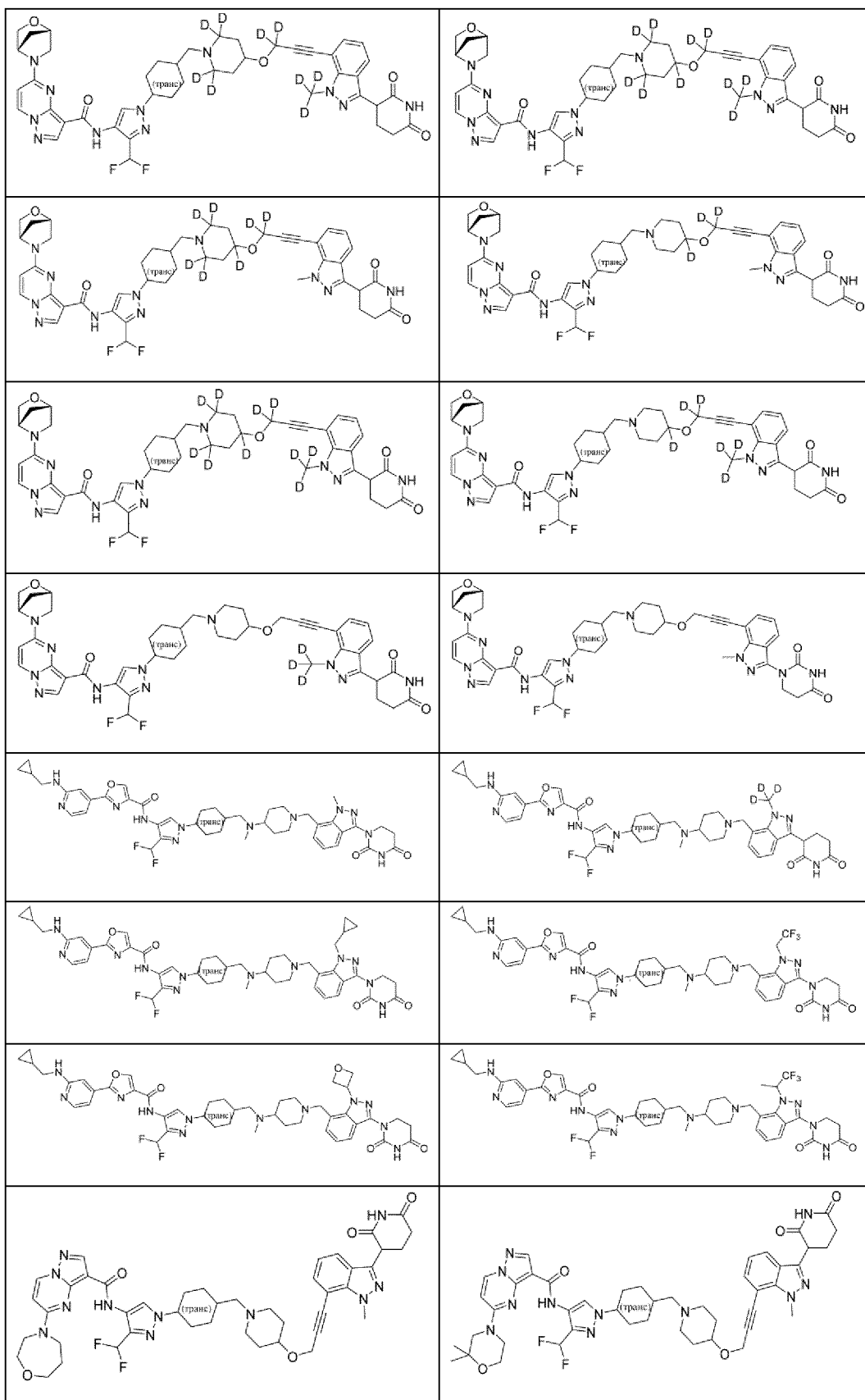


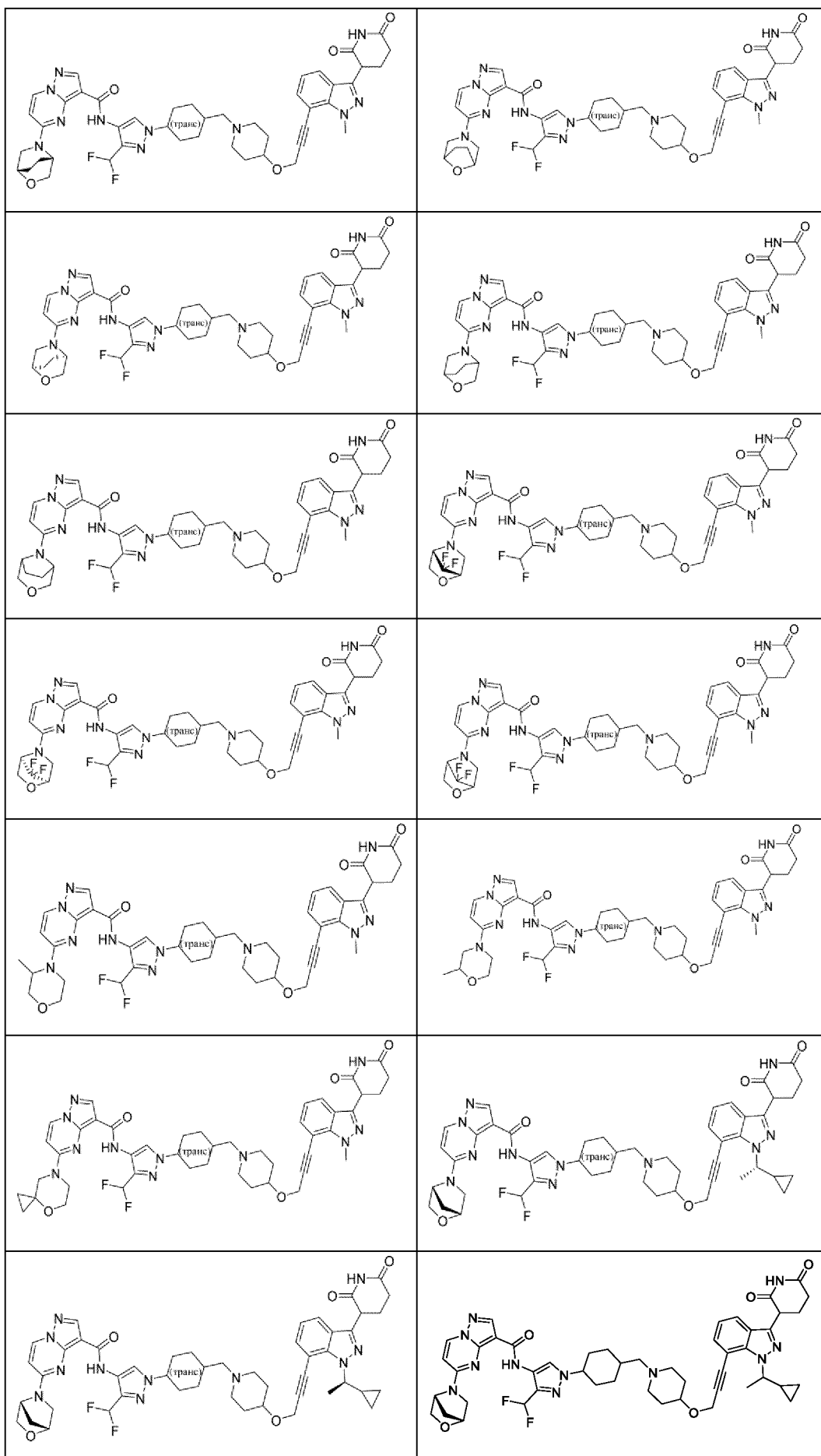


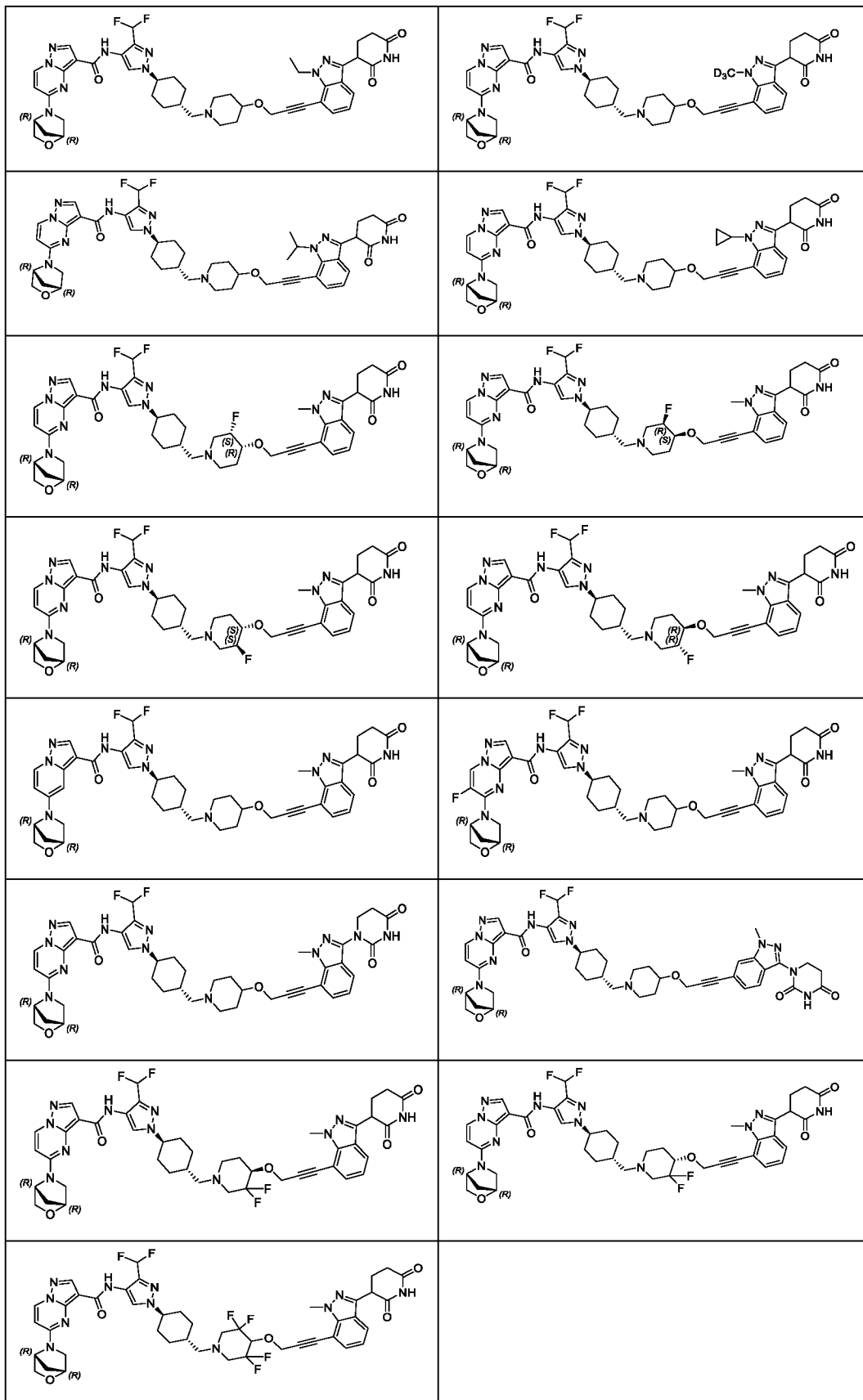


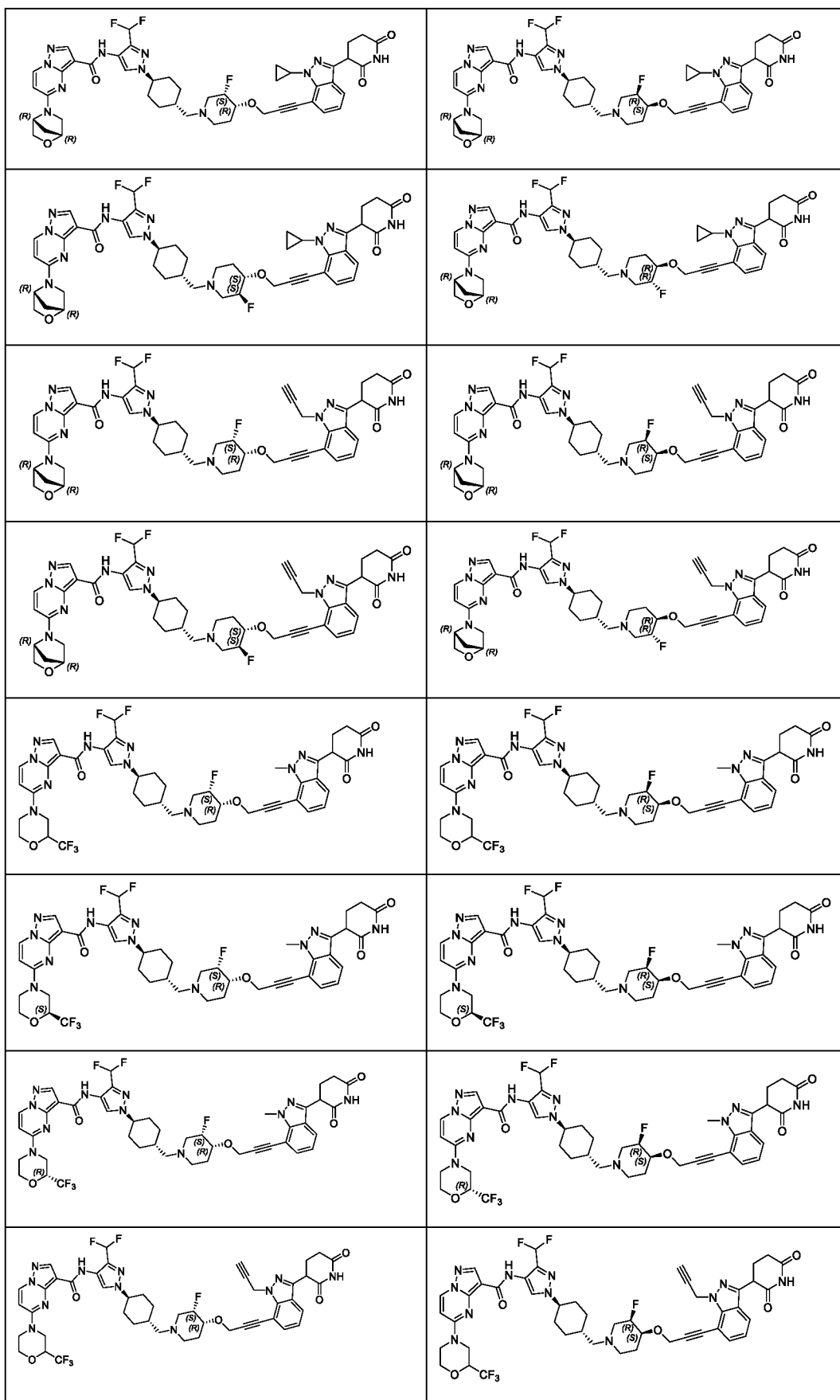


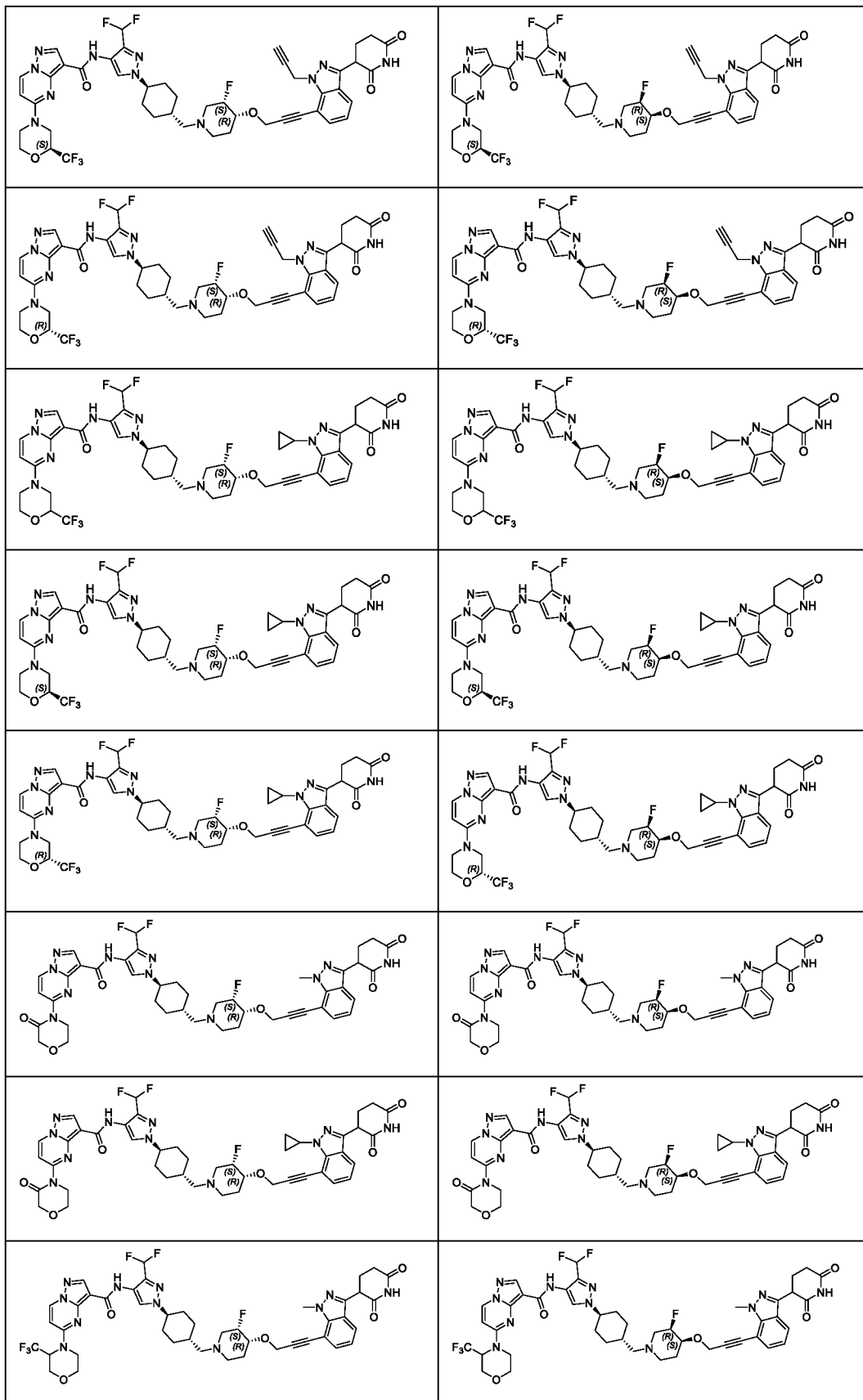


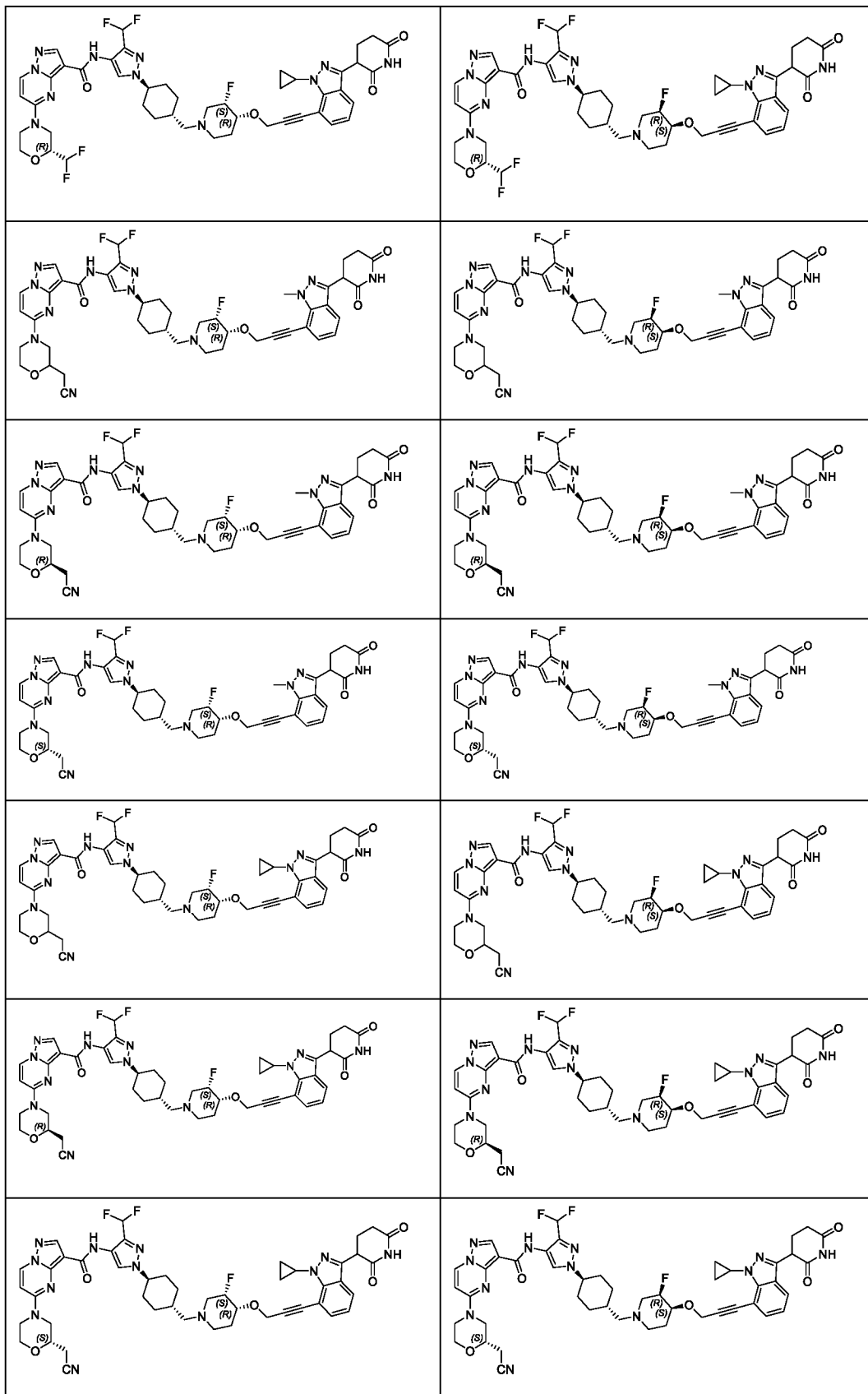


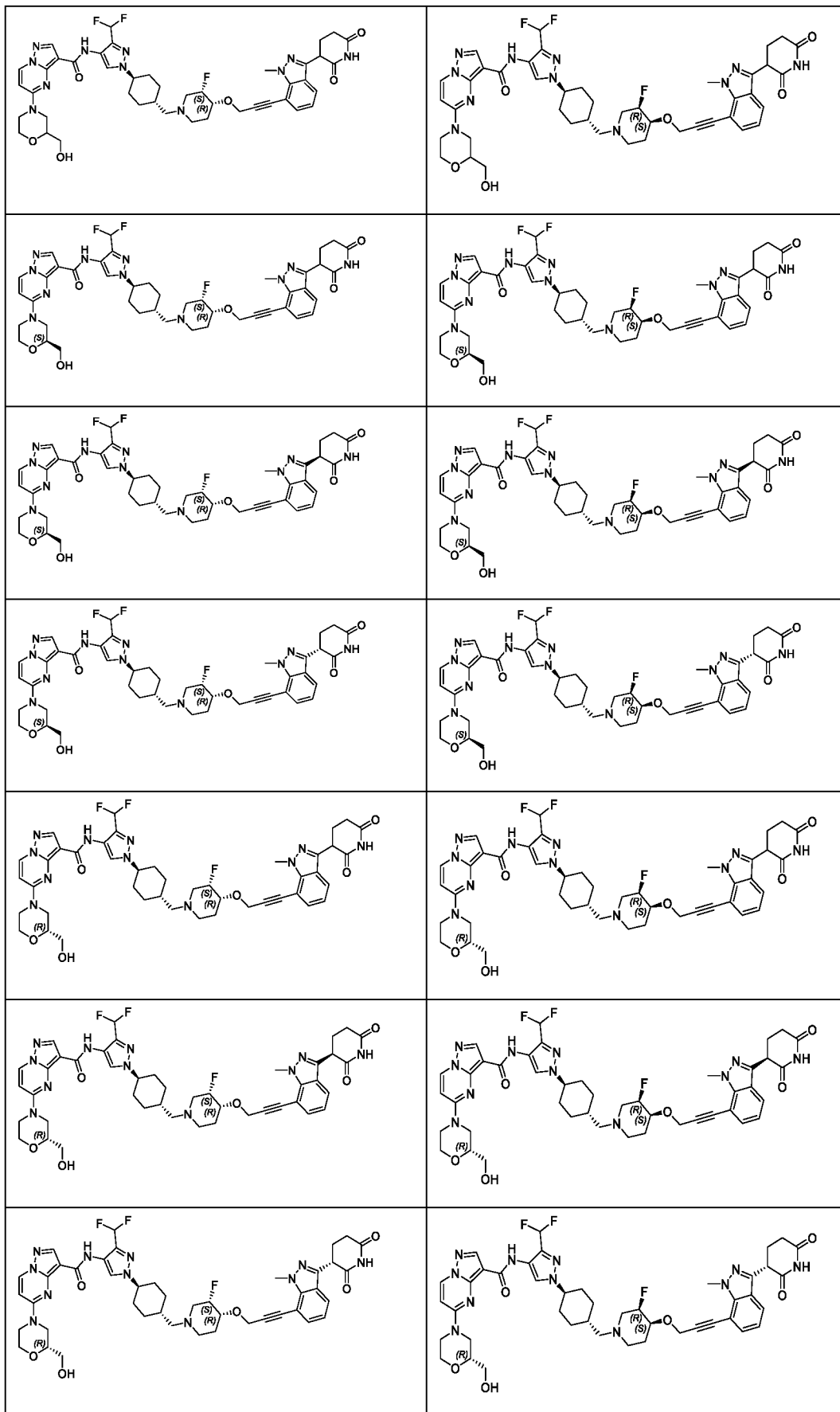


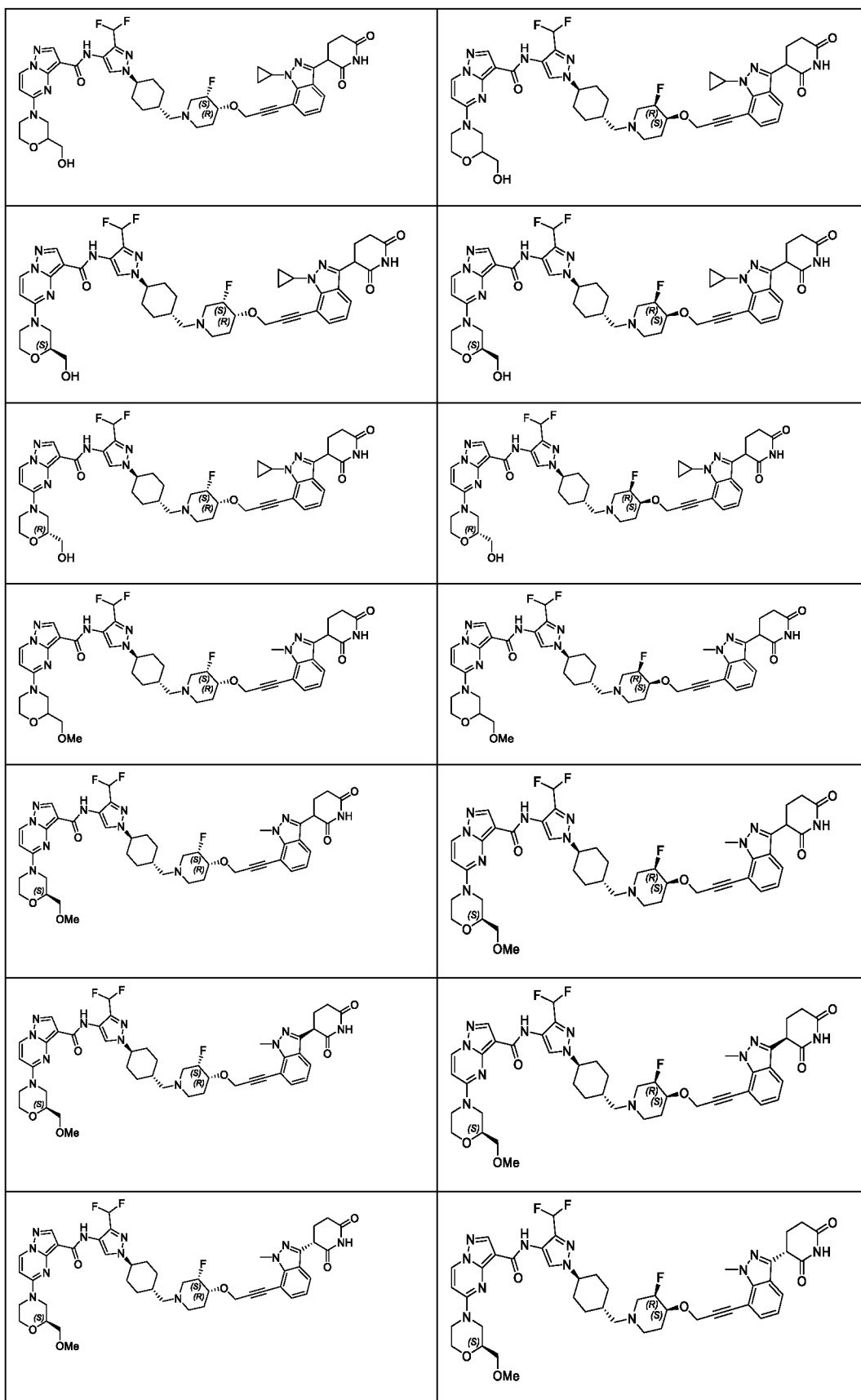


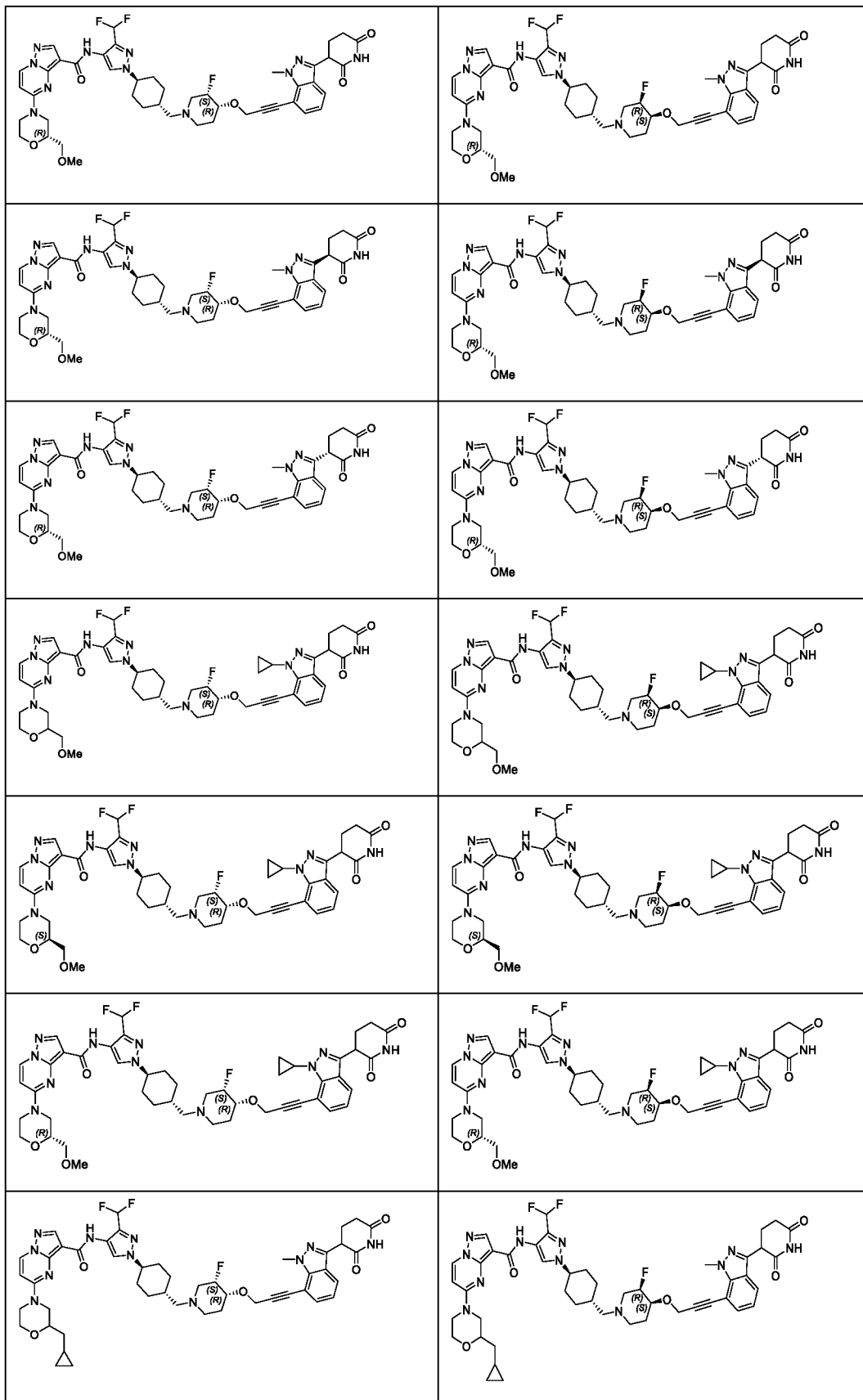


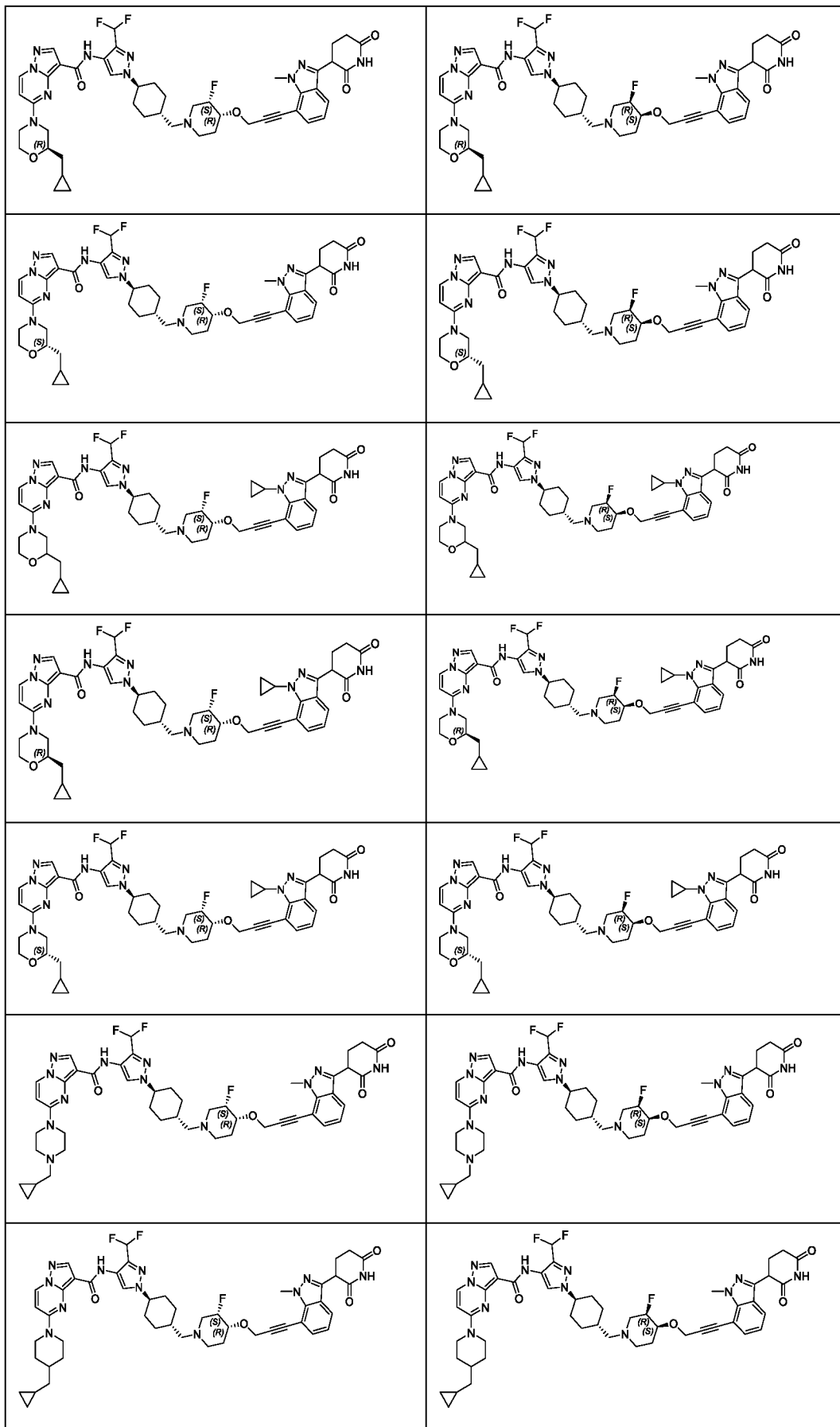


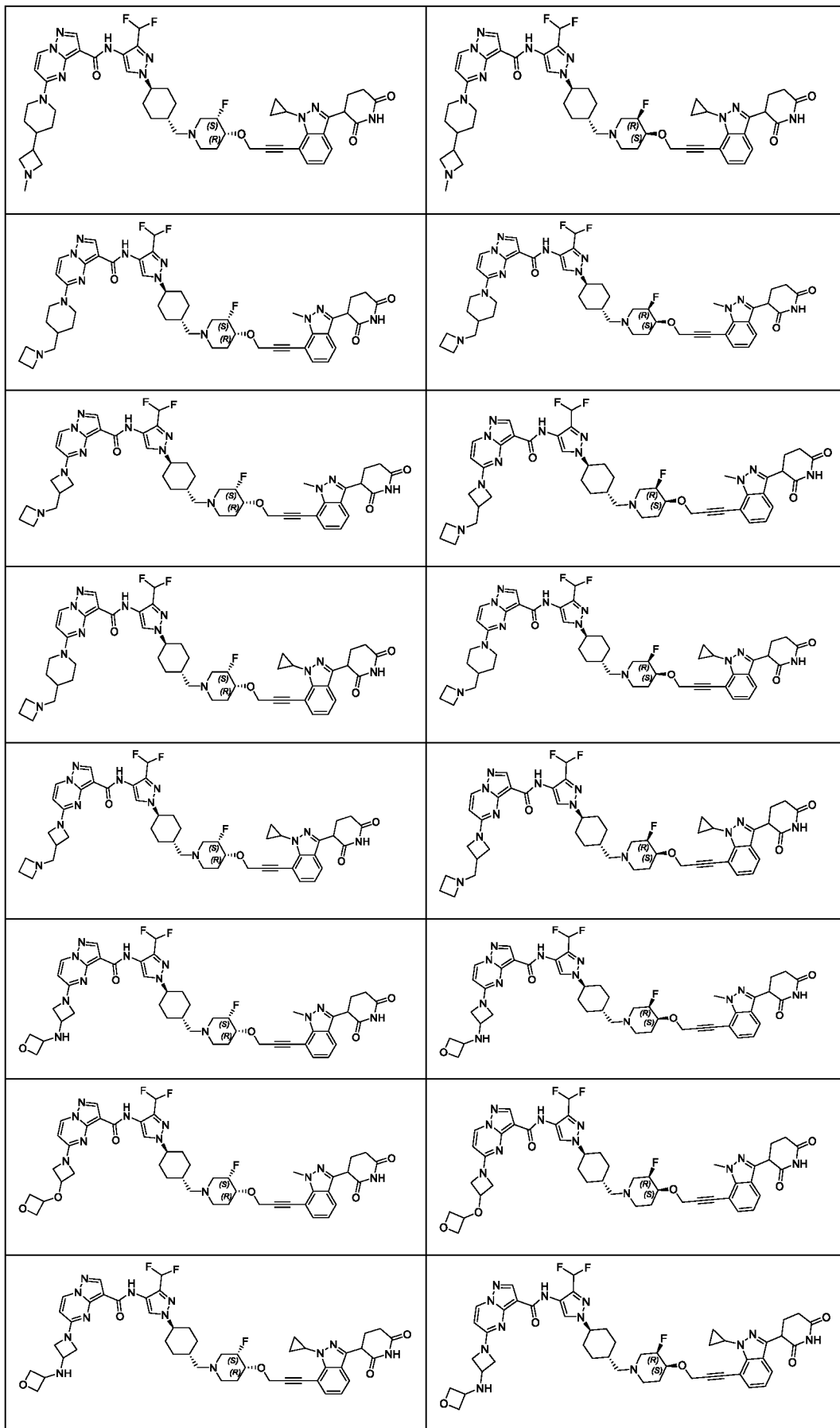


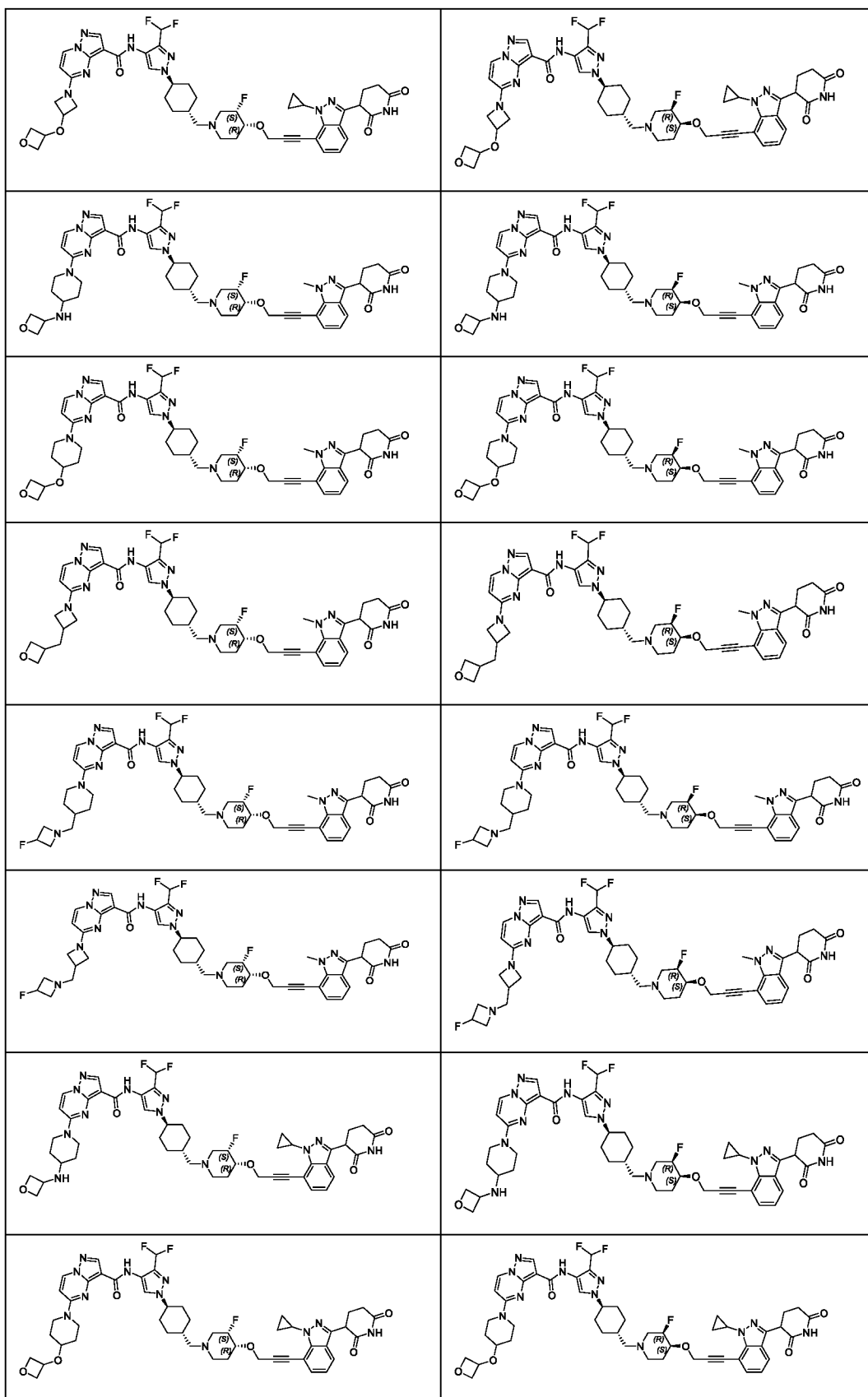


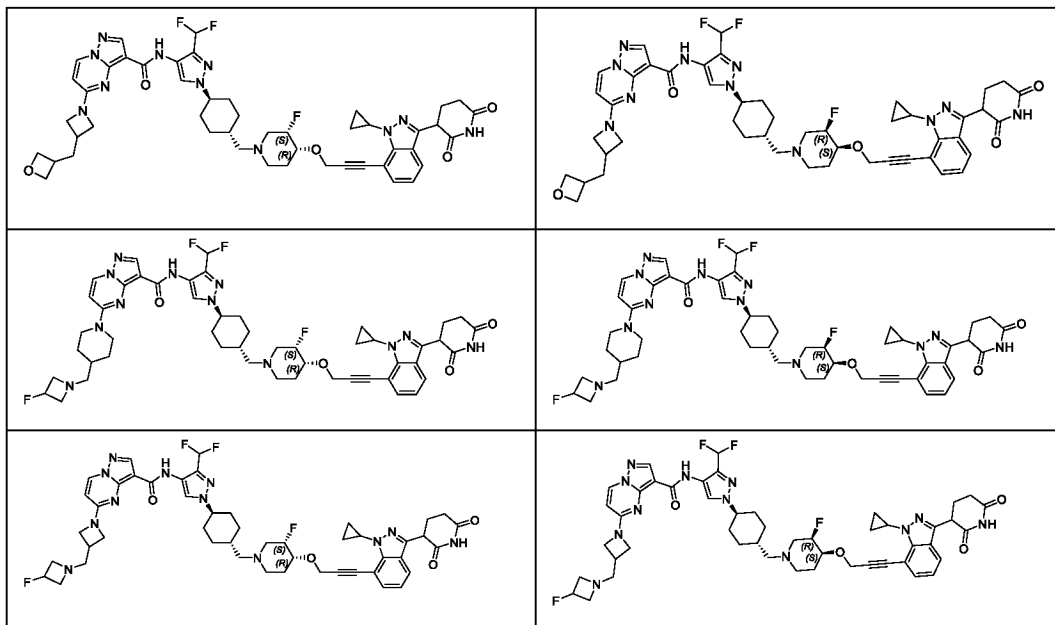












Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вышеуказанное соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла или фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или уровнем экспрессии IRAK4.

Настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла или фармацевтической композиции в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с ингибированием или разрушением IRAK4.

Настоящее изобретение относится к применению вышеуказанного соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла в соответствии с настоящим изобретением, где заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания или рака.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или фармацевтическому препарату, содержащим терапевтически эффективное количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде стандартной формы препарата (количество активного лекарственного средства в стандартном препарате также называется “спецификация препарата”).

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления млекопитающее в соответствии с настоящим изобретением предусматривает людей.

Термин “эффективное количество” или “терапевтически эффективное количество” в соответствии с настоящей заявкой относится к достаточному количеству соединения, раскрытого в настоящей заявке, которое вводят для уменьшения интенсивности проявления, уменьшения до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания или состояния (такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак), подлежащего лечению. В некоторых вариантах осуществления результат представляет собой уменьшение и/или ремиссию признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое необходимое изменение в биологической системе. Например, “эффективное количество” в отношении терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в настоящей заявке, которое требуется для обеспечения клинически значимого уменьшения симптомов заболевания. Примеры терапевтически эффективного количества включают без ограничения 1-1500 мг, 1-1000 мг, 1-900 мг, 1-800 мг, 1-700 мг, 1-600 мг, 2-600 мг, 3-600 мг, 4-600 мг, 5-600 мг, 6-600 мг, 10-600 мг, 20-600 мг, 25-600 мг, 30-600 мг, 40-600 мг, 50-600 мг, 60-600 мг, 70-600 мг, 75-600 мг, 80-600 мг, 90-600 мг, 100-600 мг, 200-600 мг, 1-500 мг, 2-500 мг, 3-500 мг, 4-500 мг, 5-500 мг, 6-500 мг, 10-500 мг, 20-500 мг, 25-500 мг, 30-500 мг, 40-500 мг, 50-500 мг, 60-500 мг, 70-500 мг, 75-500 мг, 80-500 мг, 90-500 мг, 100-500 мг, 125-500 мг, 150-500 мг, 200-500 мг, 250-500 мг, 300-500 мг, 400-500 мг, 5-400 мг, 10-400 мг, 20-400 мг, 25-400 мг, 30-400 мг, 40-400 мг, 50-400 мг, 60-400 мг, 70-400 мг, 75-

400 мг, 80-400 мг, 90-400 мг, 100-400 мг, 125-400 мг, 150-400 мг, 200-400 мг, 250-400 мг, 300-400 мг, 1-300 мг, 2-300 мг, 5-300 мг, 10-300 мг, 20-300 мг, 25-300 мг, 30-300 мг, 40-300 мг, 50-300 мг, 60-300 мг, 70-300 мг, 75-300 мг, 80-300 мг, 90-300 мг, 100-300 мг, 125-300 мг, 150-300 мг, 200-300 мг, 250-300 мг, 1-200 мг, 2-200 мг, 5-200 мг, 10-200 мг, 20-200 мг, 25-200 мг, 30-200 мг, 40-200 мг, 50-200 мг, 60-200 мг, 70-200 мг, 75-200 мг, 80-200 мг, 90-200 мг, 100-200 мг, 125-200 мг, 150-200 мг, 80-1500 мг, 80-1000 мг и 80-800 мг;

в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл в соответствии с настоящим изобретением в количестве, включающем без ограничения 1-1500 мг, 1-1000 мг, 20-800 мг, 40-800 мг, 40-400 мг, 25-200 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг, 160 мг, 170 мг, 180 мг, 190 мг, 200 мг, 210 мг, 220 мг, 230 мг, 240 мг, 250 мг, 300 мг, 320 мг, 400 мг, 480 мг, 500 мг, 600 мг, 640 мг, 840 мг и 1000 мг.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла в соответствии с настоящим изобретением, где терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-1500 мг, и заболевание предпочтительно представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способ лечения заболевания у млекопитающего, при этом способ включает введение субъекту лекарственного препарата, т. е. соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла в соответствии с настоящим изобретением в суточной дозе, составляющей 1-1500 мг/сутки, где суточная доза может представлять собой однократную дозу или разделенные дозы; в некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10-1500 мг/сутки, 10-1000 мг/сутки, 10-800 мг/сутки, 25-800 мг/сутки, 50-800 мг/сутки, 100-800 мг/сутки, 200-800 мг/сутки, 25-400 мг/сутки, 50-400 мг/сутки, 100-400 мг/сутки или 200-400 мг/сутки; в некоторых вариантах осуществления суточная доза включает без ограничения 10 мг/сутки, 20 мг/сутки,

25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 80 мг/сутки, 100 мг/сутки, 125 мг/сутки, 150 мг/сутки, 160 мг/сутки, 200 мг/сутки, 300 мг/сутки, 320 мг/сутки, 400 мг/сутки, 480 мг/сутки, 600 мг/сутки, 640 мг/сутки, 800 мг/сутки, 1000 мг/сутки или 1500 мг/сутки.

Настоящее изобретение относится к набору, где набор может содержать композицию в форме однократной дозы или нескольких доз и содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл в соответствии с настоящим изобретением, и количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла в соответствии с настоящим изобретением является идентичным количеству таковых в вышеуказанной фармацевтической композиции.

В настоящем изобретении количество соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла в соответствии с настоящим изобретением в каждом случае рассчитывают в форме свободного основания.

Если не указано иное, то термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют приведенные значения.

Все атомы углерода, водорода, кислорода, серы, азота или F, Cl, Br, I, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, включают их изотопы, и атомы углерода, водорода, кислорода, серы или азота, входящие в состав групп и соединений по настоящему изобретению, необязательно дополнительно замещены одним или несколькими из их соответствующих изотопов, где изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также известный как тяжелый водород), тритий (T, также известный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl , и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

“CN” относится к циано.

“Галоген” относится к F, Cl, Br или I.

“Галогензамещенный” относится к замещению F, Cl, Br или I, включая без ограничения замещение 1-10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, замещение 1-6 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I, или замещение 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br или I. “Галогензамещенный” упоминается просто как “галоген”.

“Алкил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, в том числе без ограничения алкильной группе из 1-20 атомов углерода, алкильной группе из 1-8 атомов углерода, алкильной группе из 1-6 атомов углерода или алкильной группе из 1-4 атомов углерода. Неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, необутил, трет-бутил, н-пентил, изоамил, неопентил, н-гексил и их различные разветвленные изомеры. Определение “алкила” в данном документе соответствует данному определению. Алкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

“Алкилен” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной двухвалентной насыщенной гидрокарбильной группе, в том числе $-(CH_2)_v-$ (v представляет собой целое число от 1 до 10), и примеры алкилена включают без ограничения метилен, этилен, пропилен, бутилен и т. д.

“Циклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной карбоциклической гидрокарбильной группе, обычно содержащей 3-10 атомов углерода, и неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. д. “Циклоалкил” в данном документе определен выше. Циклоалкил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

“Гетероциклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной содержащей гетероатом циклической гидрокарбильной группе, содержащей без ограничения 3-10 атомов, 3-8 атомов или 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S. N и S, избирательно замещенные в гетероциклоалкильном кольце, могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероциклоалкил может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероциклоалкил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероциклоалкил может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацклопропил, оксацклобутил, азетидинил, тетрагидрофурил, тетрагидро-2*H*-пиранил, диоксоланил, диоксанил, пирролидил, пиперидил, имидазолидинил, оксазолидинил, оксазинанил, морфолинил, гексагидропиримидил или пиперазинил. Гетероциклоалкильная группа может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

“Алкенил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или

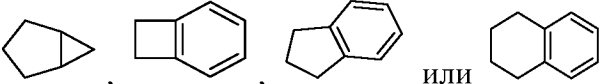
3 углерод-углеродных двойных связей, при этом основная цепь содержит без ограничения 2-10, 2-6 или 2-4 атома углерода. Примеры алкенила включают без ограничения этенил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-метил-1-бутенил, 2-метил-1-бутенил, 2-метил-3-бутенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 1-метил-1-пентенил, 2-метил-1-пентенил, 1-гептенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 1-октенил, 3-октенил, 1-ноненил, 3-ноненил, 1-деценил, 4-деценил, 1,3-бутадиен, 1,3-пентадиен, 1,4-пентадиен, 1,4-гексадиен и т. д. Определение “алкенила” в данном документе соответствует данному определению. Алкенил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

“Алкинил” относится к замещенной или незамещенной линейной или разветвленной ненасыщенной гидрокарбильной группе, содержащей по меньшей мере 1, обычно 1, 2 или 3 углерод-углеродные тройные связи, при этом основная цепь содержит 2-10 атомов углерода, в том числе без ограничения основная цепь содержит 2-6 атомов углерода, или основная цепь содержит 2-4 атома углерода. Примеры алкинила включают без ограничения этинил, пропаргил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-1-бутинил, 2-метил-1-бутинил, 2-метил-3-бутинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил, 1-метил-1-пентинил, 2-метил-1-пентинил, 1-гептинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 1-октинил, 3-октинил, 1-нонинил, 3-нонинил, 1-децинил, 4-децинил и т. д. Алкинил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

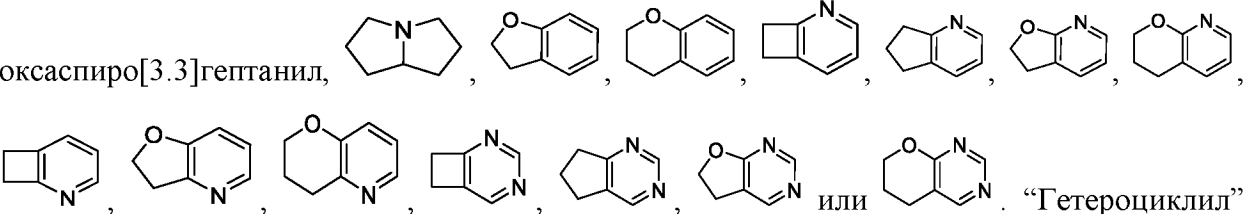
“Алкокси” относится к замещенной или незамещенной -О-алкильной группе. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, н-гексилокси, циклопропокси и циклобутокси.

“Карбоциклил” или “карбоцикл” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой 3-8-членное моноциклическое кольцо, 4-12-членное бициклическое кольцо или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему. Карбоциклил может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо необязательно представляет собой моноциклическое кольцо, кольцо с мостиковой связью или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают

циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, 1-циклопентил-1-енил, 1-циклопентил-2-енил, 1-циклопентил-3-енил, циклогексил, 1-циклогексил-2-енил, 1-циклогексил-3-енил, циклогексенил, бензольное кольцо,

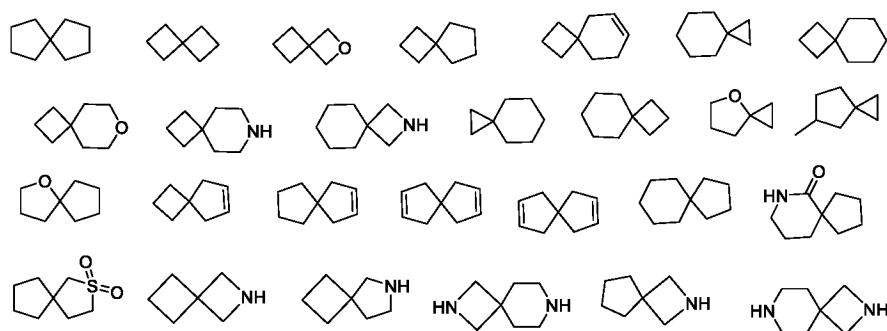
нафталиновое кольцо, . “Карбоцикл” или “карбоцикл” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

“Гетероцикл” или “гетероцикл” относится к замещенному или незамещенному насыщенному или ненасыщенному ароматическому кольцу или неароматическому кольцу, где ароматическое кольцо или неароматическое кольцо может представлять собой 3-8-членное моноциклическое кольцо, 4-12-членное бициклическое кольцо или 10-15-членную трициклическую кольцевую систему и содержит один или несколько (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) гетероатомов, выбранных из N, O или S, и избирательно замещенные N и S в гетероциклическом кольце могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероцикл может быть присоединен к гетероатому или атому углерода; гетероцикл может быть присоединен к ароматическому кольцу или неароматическому кольцу; и гетероцикл может быть присоединен к кольцу с мостиковой связью или спирокольцу. Неограничивающие примеры включают оксиранил, азацклопропил, оксацклобутил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азацклопентил, пиридил, фурил, тиенил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, дигидрофурил, дигидропиранил, дитиоланил, тетрагидрофурил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензопиридил, пирролопиридил, бензодигидрофурил, пирролил, пиразолил, тиазолил, оксазолил, пиразинил, индазолил, бензотиенил, бензофурил, бензопирролил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензопиридил, бензопиримидил, бензопиразинил, пиперазинил, азабицикло[3.2.1]октанил, азабицикло[5.2.0]нонанил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил,

оксаспиро[3.3]гептанил, . “Гетероцикл”

или “гетероцикл” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным.

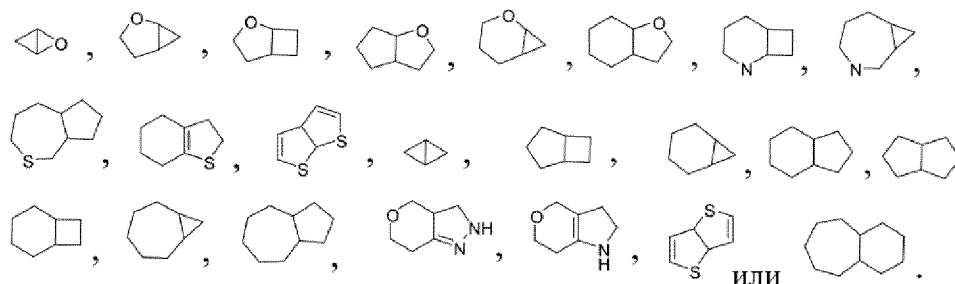
“Спирокольцо” или “спирокольцевая группа” относятся к полициклической группе, которая содержит один атом (называемый спироатомом), являющийся общим для замещенных или незамещенных моноциклических колец. Количество атомов кольца в спирокольцевой системе включает без ограничения 5-20, 6-14, 6-12 или 6-10, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и могут необязательно содержать 0-5 гетероатомов, выбранных из N, O или S(=O)_n (n равняется 0, 1 или 2). Неограничивающие примеры включают:



“Спирокольцо” или “спирокольцевая группа” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

“Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” относятся к полициклической группе, в которой каждое кольцо в системе содержит общую смежную пару атомов с другими кольцами в системе, где одно или несколько колец могут содержать 0 или больше (в том числе без ограничения 1, 2, 3 или 4) двойных связей и могут быть замещенными или незамещенными, и каждое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0-5 гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Количество атомов в кольце в конденсированной кольцевой системе составляет без

ограничения 5-20, 5-14, 5-12 или 5-10. Неограничивающие примеры включают:

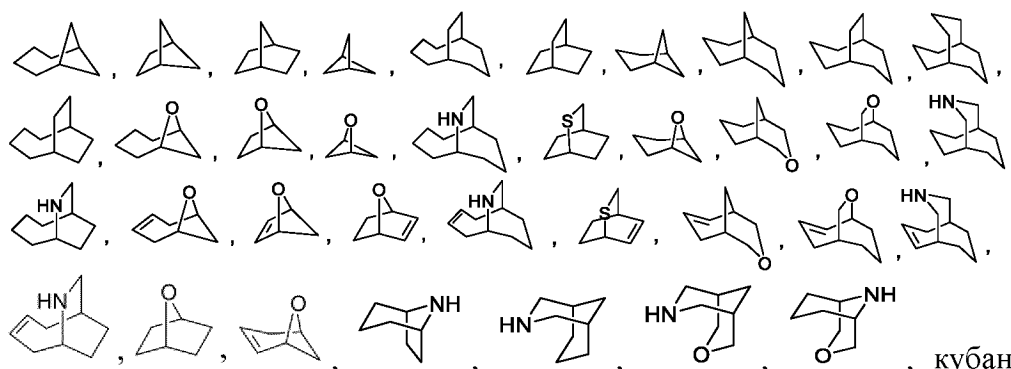


или

”Конденсированное кольцо” или “конденсированная кольцевая группа” может быть одновалентной, двухвалентной, трехвалентной или тетравалентной.

“Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” относится к замещенной или незамещенной полициклической группе, содержащей любые два атома, которые не соединены непосредственно, и которая может содержать 0 или больше двойных связей. Любое кольцо в конденсированной кольцевой системе может содержать 0-5 групп, выбранных из гетероатомов или групп, содержащих гетероатомы (в том числе без ограничения N, S(=O)_n или O, где n равняется 0, 1 или 2). Количество атомов в кольце составляет без ограничения 5-20, 5-14, 5-12 или 5-10. Неограничивающие примеры

включают



, кубан или адамантан.

“Кольцо с мостиковой связью” или “кольцевая группа с мостиковой связью” могут быть одновалентными, двухвалентными, трехвалентными или тетравалентными.

“Карбоспирокольцо”, “спирокольцевой карбоциклил”, “спирокарбоциклил” или “карбоспирокольцевая группа” относятся к “спирокольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоспирокольца”, “спирокольцевого карбоциклила”, “спирокарбоциклила” или “карбоспирокольцевой группы” в данном документе соответствует таковому спирокольца.

“Карбоконденсированное кольцо”, “карбоциклил с конденсированным кольцом”, “конденсированный карбоциклил” или “карбоконденсированная кольцевая группа” относятся к “конденсированному кольцу” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбоконденсированного кольца”, “конденсированного

кольцевого карбоциклила”, “конденсированного карбоциклила” или “карбокondenсированной кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому конденсированного кольца.

“Карбокольцо с мостиковой связью”, “кольцевой карбоциклил с мостиковой связью”, “карбоциклил с мостиковой связью” или “карбокольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью” с кольцевой системой, состоящей только из атомов углерода. Определение “карбокольца с мостиковой связью”, “кольцевого карбоциклила с мостиковой связью”, “карбоциклила с мостиковой связью” или “карбокольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствуют таковому кольца с мостиковой связью.

“Моногетероциклическое кольцо”, “моноциклический гетероциклил” или “моногетероциклическая кольцевая группа” относятся к “гетероциклилу” или “гетероциклу” с моноциклической системой. Определение “гетероциклила”, “моноциклического гетероциклила” или “моногетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому гетероцикла.

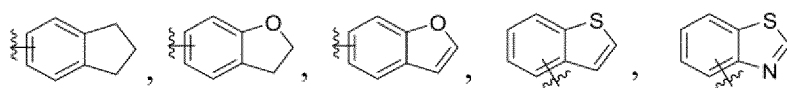
“Конденсированное гетероциклическое кольцо”, “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа”, “гетероциклил с конденсированным кольцом” или “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа” относятся к “конденсированному кольцу”, содержащему гетероатом. Определение “конденсированное гетероциклическое кольцо”, “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа”, “гетероциклил с конденсированным кольцом” или “конденсированная гетероциклическая кольцевая группа” в данном документе соответствует таковому конденсированного кольца.

“Спирогетероциклическое кольцо”, “спирогетероциклическая кольцевая группа”, “спирокольцевой гетероциклил” или “спирогетероциклическая кольцевая группа” относятся к “спирокольцу”, содержащему гетероатом. Определение “спирогетероциклического кольца”, “спирогетероциклической кольцевой группы”, “спирокольцевого гетероциклила” или “спирогетероциклической кольцевой группы” в данном документе соответствует таковому спирокольца.

“Гетероциклическое кольцо с мостиковой связью”, “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью”, “кольцевой гетероциклил с мостиковой связью” или “гетероциклическая кольцевая группа с мостиковой связью” относятся к “кольцу с мостиковой связью”, содержащему гетероатом. Определение “гетероциклического кольца с мостиковой связью”, “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью”,

“кольцевого гетероциклила с мостиковой связью” или “гетероциклической кольцевой группы с мостиковой связью” в данном документе соответствует такому кольцу с мостиковой связью.

“Арил” или “ароматическое кольцо” относятся к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе с моноциклическим кольцом или конденсированным кольцом, где количество атомов в кольце в ароматическом кольце составляет без ограничения 6-18, 6-12 или 6-10 атомов углерода. Арильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой арильное кольцо. Неограничивающие примеры включают бензольное кольцо, нафталиновое кольцо или



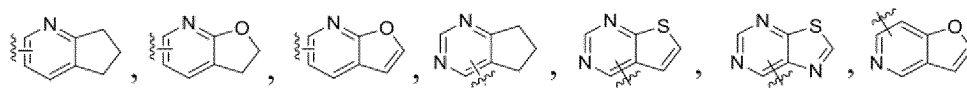
и “арильное” или “ароматическое кольцо” может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на арильном кольце.

“Гетероарил” или “гетероароматическое кольцо” относится к замещенной или незамещенной ароматической гидрокарбильной группе, содержащей 1-5 гетероатомов, или группам, содержащим гетероатомы (в том числе без ограничения N, O или S(=O)_n, где n равняется 0, 1 или 2), где количество атомов в кольце в гетероароматическом кольце составляет без ограничения 5-15, 5-10 или 5-6. Неограничивающие примеры гетероарила включают без ограничения пиридил, фурил, тиенил, пиридил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, бензопиразол, бензоимидазол, бензопиридин, пирролопиридин и т. д. Гетероарильное кольцо может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным карбоциклом или гетероциклом, где кольцо, присоединенное к исходной структуре, представляет собой гетероарильное кольцо.

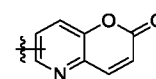
Неограничивающие

примеры

включают



и



Определение “гетероарила” в данном документе соответствует данному определению. Гетероарил может быть одновалентным, двухвалентным, трехвалентным или тетравалентным. В случае двухвалентного, трехвалентного или тетравалентного точка присоединения находится на гетероарильном кольце.

“Замещение” или “замещенный” относится к замещению 1 или несколькими (в том числе без ограничения 2, 3, 4 или 5) заместителями, в том числе без ограничения H, F, Cl,

Br, I, алкилом, циклоалкилом, алкокси, галогеналкилом, меркаптаном, гидроксилом, нитро, меркапто, амино, циано, изоциано, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, кольцевой группой с мостиковой связью, спирокольцевой группой, конденсированной кольцевой группой, гидроксиалкилом, =O, карбонилем, альдегидом, карбоновой кислотой, карбоксилатом, $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$, $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$, $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$, $-(CH_2)_m$ -алкенил- R^a , OR^d или $-(CH_2)_m$ -алкинил- R^a (где m и n равняются 0, 1 или 2), арилтио, тиокарбонилем, силилом или $-NR^bR^c$ и т. д., где R^b и R^c независимо выбраны из H, гидроксила, амино, карбонила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, сульфонила или трифторметилсульфонила. В качестве альтернативы R^b и R^c могут образовывать пяти- или шестичленный циклоалкил или гетероциклил; каждый R^a или R^d независимо выбран из арила, гетероарила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, карбонила, сложноэфирной группы, кольцевой группы с мостиковой связью, спирокольцевой группы или конденсированной кольцевой группы.

“Содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N” относится к содержащему 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

“Замещенный 0-X заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 ... X заместителями, где X выбран из любого целого числа от 1 до 10. Например, “замещенный 0-4 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями. Например, “замещенный 0-5 заместителями” относится к замещенному 0, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Например, “гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0-4 заместителями, выбранными из H или F” означает, что гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещено 0, 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбранными из H или F.

X-Y-членное кольцо (X выбран из целого числа меньше Y и больше или равного 3, и Y выбран из любого целого числа от 4 до 12) включает X-, X+1-, X+2-, X+3-, X+4-, ..., Y-членные кольца. Кольца включают гетероцикл, карбоцикл, ароматическое кольцо, арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью. Например, “4-7-членное моногетероциклическое кольцо” относится к 4-, 5-, 6- или 7-членному моногетероциклическому кольцу, и “5-10-членное конденсированное гетероциклическое кольцо” относится к 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членному конденсированному гетероциклическому кольцу.

Термины “необязательный” или “необязательно” относятся к тому, что события или обстоятельства, описанные далее, могут произойти, но это не обязательно, и описание включает случаи, в которых события или обстоятельства происходят или не происходят. Например, “алкил, необязательно замещенный F” означает, что алкил может быть замещен F, но не обязательно, и описание включает случай, когда алкил замещен F, и случай, когда алкил не замещен F.

“Фармацевтически приемлемая соль” или “его фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения в соответствии с настоящим изобретением, которая сохраняет биологическую эффективность и характеристики свободной кислоты или свободного основания и получена путем осуществления реакции между свободной кислотой и нетоксичным неорганическим основанием или органическим основанием, или осуществления реакции между свободным основанием и нетоксичной неорганической кислотой или органической кислотой.

“Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, дейтерированных соединений, сольватов, пролекарств на их основе, их метаболитов, фармацевтически приемлемых солей или эвтектических кристаллов и других химических компонентов, где “другие химические компоненты” относятся к фармацевтически приемлемым носителям, вспомогательным веществам и/или одному или нескольким другим терапевтическим средствам.

Термин “спецификация препарата” относится к весу активного лекарственного средства, содержащегося в каждом флаконе, таблетке или другой единице препарата.

“Носитель” относится к материалу, который не вызывает значительного раздражения в организме и не ухудшает биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

“Пролекарство” относится к соединению, которое может быть превращено в соединение по настоящему изобретению, обладающее биологической активностью, в ходе метаболизма *in vivo*. Пролекарство по настоящему изобретению получают посредством модификации аминогруппы или карбоксильной группы в соединении по настоящему изобретению, и модификация может быть удалена посредством традиционных операций или *in vivo* с получением исходного соединения. Если пролекарство по настоящему изобретению вводят индивидууму-млекопитающему, то пролекарство расщепляется с образованием свободной аминогруппы или карбоксильной группы.

Термин “эвтектический кристалл” относится к кристаллу, образованному путем комбинирования активного фармацевтического ингредиента (API) и средства для образования эвтектического кристалла (CCF) под действием водородных связей или других нековалентных связей. Как API, так и CCF в чистом состоянии представляют собой твердое вещество при комнатной температуре, причем между различными компонентами существует постоянное стехиометрическое соотношение. Эвтектический кристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, который включает как двухкомпонентный эвтектический кристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и многоэлементный эвтектический кристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

Подразумевается, что термин “животное” включает млекопитающих, таких как люди, животные-компаньоны, животные зоопарка и домашние животные, предпочтительно люди, лошади или собаки.

Термин “стереоизомер” означает изомер, полученный в результате различного пространственного расположения атомов в молекулах, в том числе цис-транс-изомеры, энантиомеры и конформационные изомеры.

“Таутомер” относится к изомеру функциональной группы, образованному путем быстрого движения атома в двух положениях в молекуле, как, например, кето-енольная изомеризация и амид-имино изомеризация спиртов.

“IC₅₀” относится к концентрации лекарственного препарата или ингибитора, необходимой для половинного подавления данного биологического процесса (или компонента процесса, такого как фермент, рецептор и клетка).

Подробное описание вариантов осуществления

Технические решения по настоящему изобретению будут описаны подробно ниже вместе с примерами, при этом объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничен ими.

Соединения, используемые в описанных в данном документе реакциях, получают в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, при этом синтез начинают с коммерчески доступных химических веществ и(или) соединений, описанных в документах по химии. “Коммерчески доступные химические вещества” получают из обычных коммерческих источников, и поставщики включают: Titan Technology Co., Ltd., Energy Chemical Co., Ltd., Shanghai Demo Co., Ltd.,

Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd., Accela ChemBio Co., Ltd., PharmaBlock Sciences (Nanjing), Inc., WuXi Apptec Co., Ltd., J&K Scientific Co., Ltd. и т. д.

Структуры соединений определены посредством ядерного магнитного резонанса (ЯМР) или (и) масс-спектрометрии (MS). Сдвиг в ЯМР (δ) представлен в единицах 10^{-6} (ppm). Данные ЯМР определены с использованием прибора для ядерного магнитного резонанса (Bruker Avance III 400 и Bruker Avance 300); растворители для определения представляют собой дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO- d_6), дейтерированный хлороформ ($CDCl_3$) и дейтерированный метанол (CD_3OD); и внутренний стандарт представляет собой тетраметилсилан (TMS).

Данные MS определены с использованием Agilent 6120B (ESI) и Agilent 6120B (APCI);

данные HPLC определены с использованием Agilent 1260DAD для жидкостной хроматографии высокого давления (Zorbax SB-C18 $100 \times 4,6$ мм, 3,5 мкм).

Пластины со слоем силикагеля Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 использовали как пластины с силикагелем для тонкослойной хроматографии, при этом пластины с силикагелем для тонкослойной хроматографии (TLC) соответствуют параметрам от 0,15 мм до 0,20 мм, и параметры при разделении и очистке продукта посредством тонкослойной хроматографии составляют от 0,4 мм до 0,5 мм;

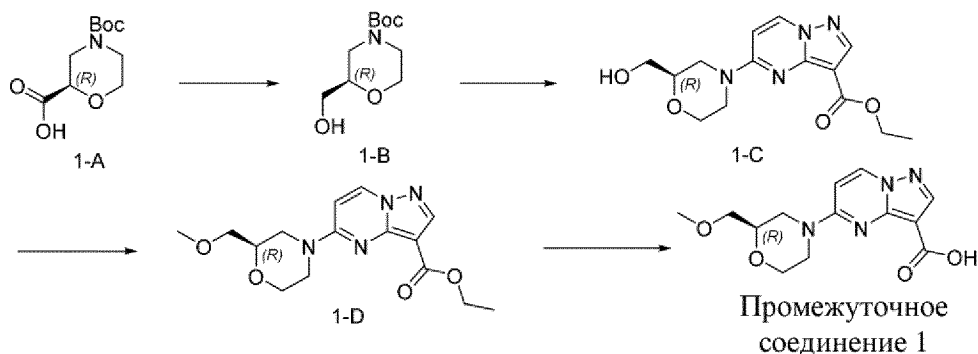
и для колоночной хроматографии, при этом в качестве носителя обычно использовали силикагель Yantai Huanghai, представляющий собой силикагель размером 200-300 меш.

Сокращения названий реагентов и растворителей:

окислитель Десса-Мартина: (1,1,1-триацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он (CAS № 87413-09-0); TBSOTf: трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат; гас-VINAP: 1,1'-бинафтил-2,2'-бис(дифенилфосфин) (CAS № 98327-87-8); $Pd_2(dba)_3$: трис(дибензилиденацетон)дипалладий (CAS № 51364-51-3); DMA: N,N-диметилацетамид; DMF: N,N-диметилформамид; DCM: дихлорметан; MeOH: метанол; NMI: N-метилимидазол;

TCFH: N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат.

Получение промежуточного соединения 1



Стадия 1. Получение соединения 1-B

Соединение 1-A (7,5 г, 32,4 ммоль) растворяли в THF (120 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 1 моль/л раствор борана в тетрагидрофуране (60 мл, 60 ммоль) в атмосфере азота и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до 0°C, добавляли 30 мл смешанного раствора метанола и уксусной кислоты (об./об.) = 9: 1 и смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 130 мл воды и 150 мл этилацетата и выполняли разделение жидкости. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2), а органические фазы объединяли. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (190 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 23:77) с получением соединения 1-B (5,5 г, выход: 78%).

LCMS, масса/заряд = 218,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Получение соединения 1-C

Соединение 1-B (5,5 г, 25,3 ммоль) добавляли в одногорлую колбу объемом 250 мл, и добавляли дихлорметан (80 мл) и трифторуксусную кислоту (20 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли ацетонитрил (100 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,8 г, 75,8 ммоль) и этил-5-хлорпипразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (5,3 г, 23,49 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 12 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 41:59) с получением соединения 1-C (4,6 г, выход: 59%).

LCMS, масса/заряд = 307,1 [M+1]⁺.

Стадия 3. Получение соединения 1-D

Соединение 1-C (2,4 г, 7,8 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл, и добавляли сухой DMF (30 мл) и карбонат калия (3,2 г, 23,15 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли йодметан (2,2 г, 15,5 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 22: 78) с получением соединения 1-D (1,3 г, выход: 52%).

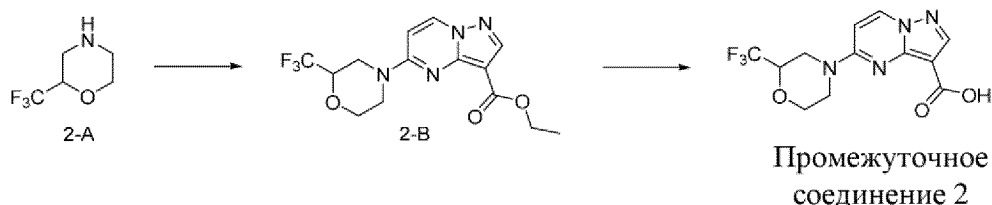
LCMS, масса/заряд = 321,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 1

Соединение 1-D (1,2 г, 3,75 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл, и добавляли метанол (15 мл), воду (5 мл) и гидроксид натрия (760 мг, 19 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 5 с использованием 1 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты и полученное экстрагировали с помощью смешанного растворителя, состоящего из дихлорметана и метанола (об./об.) = 10: 1 (60 мл × 3), органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 1 (1,0 г).

LCMS, масса/заряд = 293,1 [M+1]⁺.

Получение промежуточного соединения 2



Стадия 1. Получение соединения 2-B

Хлористоводородную соль соединения 2-A (1,8 г, 9,4 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл, и добавляли ацетонитрил (30 мл), N,N-диизопропилэтиламин (3,6 г, 27,9 ммоль) и этил-5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбоксилат (2,1 г,

9,31 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 12 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 68: 32) с получением соединения 2-В (2,3 г, выход: 71%).

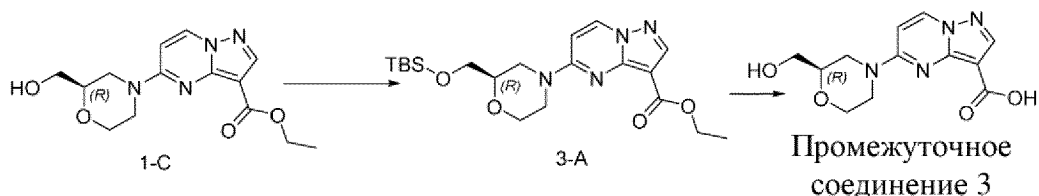
LCMS, масса/заряд = 345,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 2

Соединение 2-В (2,3 г, 6,68 ммоль) добавляли в одностороннюю колбу объемом 250 мл, и добавляли метанол (30 мл), воду (10 мл) и гидроксид натрия (1,3 г, 32,5 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 50°C в течение 16 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, pH регулировали до 5 с использованием 1 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты и полученное экстрагировали с помощью смешанного растворителя, состоящего из хлорметана и метанола (об./об.) = 10: 1 (80 мл × 3), органическую фазу промывали водным насыщенным раствором хлорида натрия (80 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 2 (1,8 г).

LCMS, масса/заряд = 317,1 [M+1]⁺.

Получение промежуточного соединения 3



Стадия 1. Получение соединения 3-А

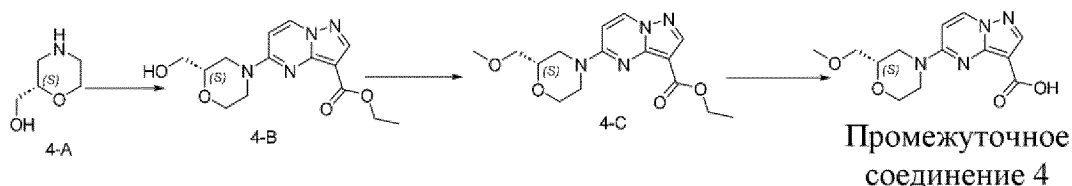
Соединение 1-С (2,3 г, 7,51 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана и добавляли триэтиламин (2,28 г, 22,53 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли TBSCl (1,70 г, 11,28 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 65: 35) с получением соединения 3-А (1,4 г, выход: 44%).

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 3

Соединение 3-А (1,4 г, 3,33 ммоль) растворяли в смешанном растворителе тетрагидрофуран/вода (об./об.) = 4: 1, добавляли гидроксида лития моногидрат (699 мг, 16,66 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в

течение 16 ч. Реакционную систему регулировали до pH 5 с использованием 0,5 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты, экстрагировали с помощью смешанного растворителя дихлорметан/метанол (об./об.) = 10: 1 (50 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 3 (0,57 г).

Получение промежуточного соединения 4



Стадия 1. Получение соединения 4-B

Соединение 4-A (10 г, 85,4 ммоль), этил-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (10,49 г, 46,49 ммоль) и DIPEA (36,04 г, 278,8 ммоль) растворяли в 100 мл ацетонитрила и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 12 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 2: 3) с получением соединения 4-B (10 г, выход: 70%).

LCMS, масса/заряд = 307,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Получение соединения 4-C

Соединение 4-B (6 г, 19,59 ммоль) растворяли в DMF (60 мл) и добавляли 0,95 г 60% NaH при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли йодметан (4,2 г, 29,59 ммоль) при 0°C. Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 1: 4) с получением 4-C (2 г, выход: 32%).

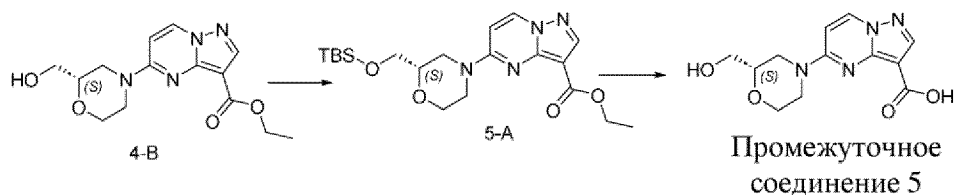
LCMS, масса/заряд = 321,1 [M+1]⁺.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 4

Соединение 4-C (2 г, 6,25 ммоль) и гидроксид лития (0,47 г, 19,62 ммоль) добавляли в одностороннюю колбу объемом 100 мл, добавляли метанол (10 мл) и воду (5 мл) и

обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 4 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли к 50 мл воды, pH регулировали до 2 с использованием 6 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты, и полученное экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3), и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 4 (2 г).

Получение промежуточного соединения 5



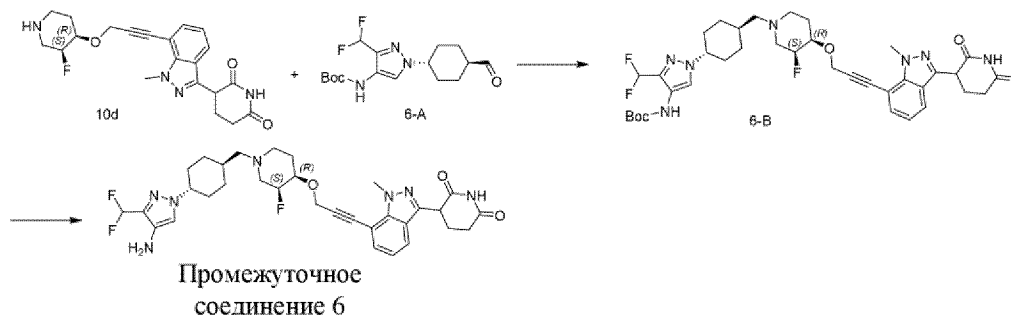
Стадия 1. Получение соединения 5-А

Соединение 4-В (4 г, 13,06 ммоль) и триэтиламин (5,29 г, 52,28 ммоль) растворяли в 50 мл дихлорметана, добавляли TBSCl (3,94 г, 26,14 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 50 мл воды и выполняли разделение жидкости. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 65: 35) с получением соединения 5-А (2 г, выход: 36%).

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 5

Соединение 5-А (1,8 г, 4,28 ммоль) и гидроксид лития (0,32 г, 13,36 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу объемом 100 мл, и добавляли 20 мл метанола и 10 мл воды, и обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 4 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды. pH регулировали до 2 с использованием 1 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 5 (2 г).

Получение хлористоводородной соли промежуточного соединения 6 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 6-B

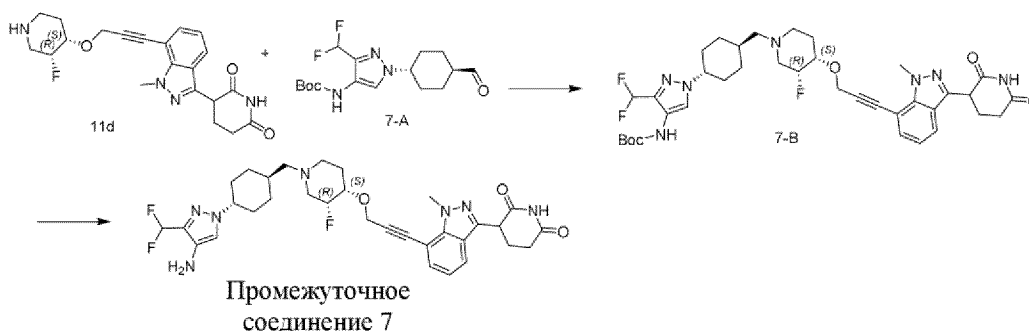
Трифторацетатную соль неочищенного соединения 10d (5,57 г) растворяли в 40 мл DMA и добавляли бикарбонат натрия (1,49 г, 17,74 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли соединение 6-A (3,66 г, 10,66 ммоль) (способ синтеза, см. WO 2021158634), 1,2 мл уксусной кислоты и молекулярные сита 4Å (5 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,77 г, 17,79 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 150 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, полученное экстрагировали с использованием 100 мл дихлорметана, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат (об./об.) = 1: 1) с получением соединения 6-B (3,1 г, выход: 40%).

Стадия 2. Синтез хлористоводородной соли промежуточного соединения 6

Соединение 6-B (600 мг, 0,83 ммоль) растворяли в 10 мл 1,4-диоксана и добавляли 10 мл 4 моль/л раствора хлороводорода в 1,4-диоксане. Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением хлористоводородной соли неочищенного промежуточного соединения 6 (0,65 г).

LCMS, масса/заряд = 626,3 [M+1]⁺.

Получение промежуточного соединения 7 (транс)



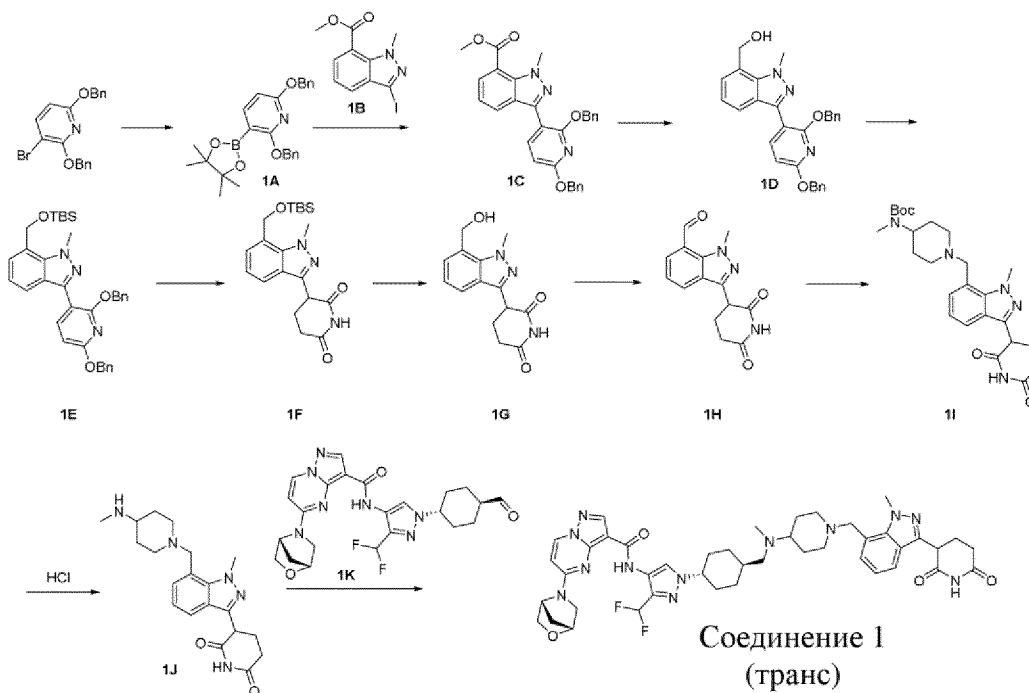
Стадия 1. Получение соединения 7-В

Трифторацетатную соль неочищенного соединения 11d (5,0 г) растворяли в 60 мл DMA и добавляли бикарбонат натрия (1,68 г, 20,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли соединение 7-А (3,29 г, 9,58 ммоль) (способ синтеза см. в WO 2021158634), 1 мл уксусной кислоты и молекулярные сита 4Å (5 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,38 г, 15,95 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 150 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, полученное экстрагировали с использованием 100 мл дихлорметана, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат (об./об.) = 1: 1) с получением соединения 7-В (1,0 г, выход: 14%).

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 7

Соединение 7-В (1,1 г, 1,52 ммоль) добавляли к 30 мл ацетонитрила, и добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,86 г, 4,52 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли 100 мл этилацетата и pH регулировали до 9 с использованием насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного промежуточного соединения 7 (0,9 г).

Пример 1. Получение соединения 1 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 1А

2,6-Бис(бензилокси)-3-бромпиридин (5,0 г, 13,50 ммоль), бис(пинаколато)дибор (5,14 г, 20,24 ммоль) и ацетат калия (2,65 г, 27,0 ммоль) добавляли к сухому 1,4-диоксану (20 мл), и добавляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,10 г, 1,35 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при 100°C в защитной атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакцию жидкость подвергали фильтрации с отсасыванием через целит, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/20) с получением соединения **1А** (4 г, выход: 71%).

LCMS, масса/заряд = 418,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение соединения 1С

В защитной атмосфере азота соединение **1В** (1,5 г, 4,75 ммоль) (синтезированное в соответствии с патентом CN113512025), соединение **1А** (2,97 г, 7,12 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.DCM (CAS: 95464-05-4) (0,78 г, 0,96 ммоль) и карбонат цезия (3,10 г, 9,5 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (45 мл) и воде (10 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 105°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5) с получением соединения **1C** (1,06 г, выход: 46,5%).

LCMS, масса/заряд = 480,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение соединения **1D**

Соединение **1C** (700 мг, 1,46 ммоль) растворяли в безводном THF (20 мл), добавляли тетрагидридоалюминат лития (166 мг, 4,37 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (2 мл) для гашения реакции и реакционную жидкость подвергали фильтрации с отсасыванием через целит, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1) с получением соединения **1D** (580 мг, выход: 88%).

LCMS, масса/заряд = 452,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение соединения **1E**

Соединение **1D** (600 мг, 1,33 ммоль) растворяли в THF (30 мл), добавляли триэтиламин (673 мг, 6,65 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли TBSOTf (879 мг, 3,33 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/5) с получением соединения **1E** (630 мг, выход: 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H), 7,66 – 7,61 (m, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,29 (m, 3H), 7,27 – 7,21 (m, 4H), 6,96 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,43 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Стадия 5. Получение соединения **1F**

Соединение **1E** (630 мг, 1,11 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли палладий на угле (10%) (1 г). Смесь три раза подвергали замене атмосферы водородом и обеспечивали протекание реакции в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную жидкость подвергали фильтрации с отсасыванием через целит, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1/1) с получением соединения **1F** (197 мг, выход: 46%).

LCMS, масса/заряд = 388,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. Получение соединения **1G**

Соединение **1F** (197 мг, 0,51 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли тетрабутиламмония фторид в THF (2,55 мл, 1 моль/л). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **1G**.

LCMS, масса/заряд = 274,1 [M+H]⁺.

Стадия 7. Получение соединения **1H**

Соединение **1G** из предыдущей стадии растворяли в дихлорметане (5 мл), и добавляли периодинан Десса-Мартина (432 мг, 1,02 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость подвергали фильтрации с отсасыванием через целит, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 1/20) с получением соединения **1H** (100 мг, выход за две стадии: 72%).

LCMS, масса/заряд = 272,1 [M+H]⁺.

Стадия 8. Получение соединения **1I**

Соединение **1H** (50 мг, 0,18 ммоль), трет-бутилметил(пиперидин-4-ил)аминокарбоксилат (77 мг, 0,36 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (11 мг, 0,18 ммоль) растворяли в безводном дихлорэтаноле (5 мл), добавляли молекулярное сито 4Å (1 г) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (76 мг, 0,36 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную жидкость подвергали фильтрации с отсасыванием через целит, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины с силикагелем (метанол/дихлорметан (об./об.) = 1/20) с получением **1I** (54 мг, выход: 64%).

LCMS, масса/заряд = 470,3 [M+H]⁺.

Стадия 9. Получение соединения **1J**

Соединение **1I** (52 мг, 0,11 ммоль) растворяли в хлороводороде в диоксане (5 мл, 4 моль/л) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции смесь концентрировали и остаток повторно растворяли в 5 мл диоксана. Добавляли триэтиламин (0,5 мл) и концентрировали с получением неочищенного соединения **1J**.

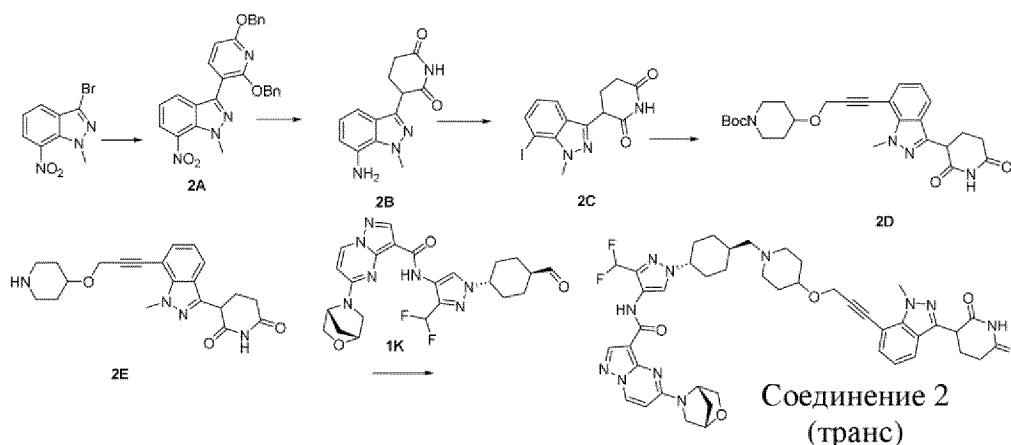
Стадия 10. Получение соединения **1**

Соединение **1K** (54 мг, 0,11 ммоль) (синтезированное в соответствии с патентом WO 2020113233), неочищенное соединение **1J** и ледяную уксусную кислоту (7 мг, 0,11 ммоль) растворяли в безводном DMA (5 мл), добавляли молекулярное сито 4Å (1 г) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (35 мг, 0,17 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (прибор: Waters 2767 для препаративной жидкостной хроматографии; хроматографическая колонка: XBridge@Prep C18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза А: ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты)) и лиофилизировали. Полученное твердое вещество добавляли к дихлорметану (10 мл) для повторного растворения и добавляли воду (5 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (1 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 1** (20 мг, выход: 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (s, 1H), 9,49(d, 1H), 8,78(d, 1H), 8,37(d, 1H), 8,25(d, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,25 – 6,94 (m, 3H), 6,89 – 6,40 (m, 1H), 5,30 – 5,02 (m, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,20 – 4,04 (m, 2H), 3,86 – 3,66 (m, 4H), 3,67 – 3,40 (m, 3H), 3,17(d, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 2H), 2,37 – 2,28 (m, 2H), 2,21 – 2,16 (m, 3H), 2,07 – 1,81 (m, 8H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,41 – 1,32 (m, 2H), 1,08 – 0,91 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 839,4 [M+H]⁺.

Пример 2. Получение соединения 2 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 2A

В защитной атмосфере азота 3-бром-1-метил-7-нитро-1H-индазол (3 г, 11,72 ммоль), соединение 1A (7,3 г, 17,5 ммоль), диоксан (80 мл), воду (20 мл), Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,4 г, 1,71 ммоль) и карбонат цезия (11,5 г, 35,3 ммоль) последовательно добавляли в

одногогорлую колбу объемом 50 мл, и смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом, и обеспечивали протекание реакции в ней при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **2A** (3,3 г, выход: 60%).

LCMS, масса/заряд = 467,1 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение соединения **2B**

Соединение **2A** (1,6 г, 3,43 ммоль), 10% палладий на угле (0,9 г) и 10% гидроксид палладия на угле (1,2 г) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл метанола. Смесь три раза подвергали замене атмосферы водородом и обеспечивали протекание реакции при 30°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали посредством целита. Осадок на фильтре три раза промывали метанолом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и центрифугировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением соединения **2B** (650 мг, выход 73%).

LCMS, масса/заряд = 259,2 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение соединения **2C**

Соединение **2B** (250 мг, 0,97 ммоль), KI (242 мг, 1,46 ммоль), йод (371 мг, 1,46 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли изоамилнитрит (171 мг, 1,46 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 8 ч в защитной атмосфере азота. Добавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **2C** (130 мг, выход 36%).

LCMS, масса/заряд = 370,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение соединения **2D**

Соединение **2C** (130 мг, 0,35 ммоль), трет-бутил-4-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (101 мг, 0,42 ммоль), CuI (13 мг, 0,07 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (25 мг, 0,036 ммоль) и триэтиламин (1 мл) растворяли в DMF (4 мл), и смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом, и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с использованием 5 мл водного раствора и смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали

при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **2D** (91 мг, выход 54%).

LCMS масса/заряд = 381,2 [M-Вос+H]⁺.

Стадия 5. Получение соединения **2E**

Соединение **2D** (91 мг, 0,19 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл), добавляли диоксанный раствор 4*N*-хлороводорода (3 мл), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч, и концентрировали смесь при пониженном давлении. Добавляли 5 мл дихлорметана и 1 мл метанола для повторного растворения остатка, добавляли 2 мл триэтиламина и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **2E**.

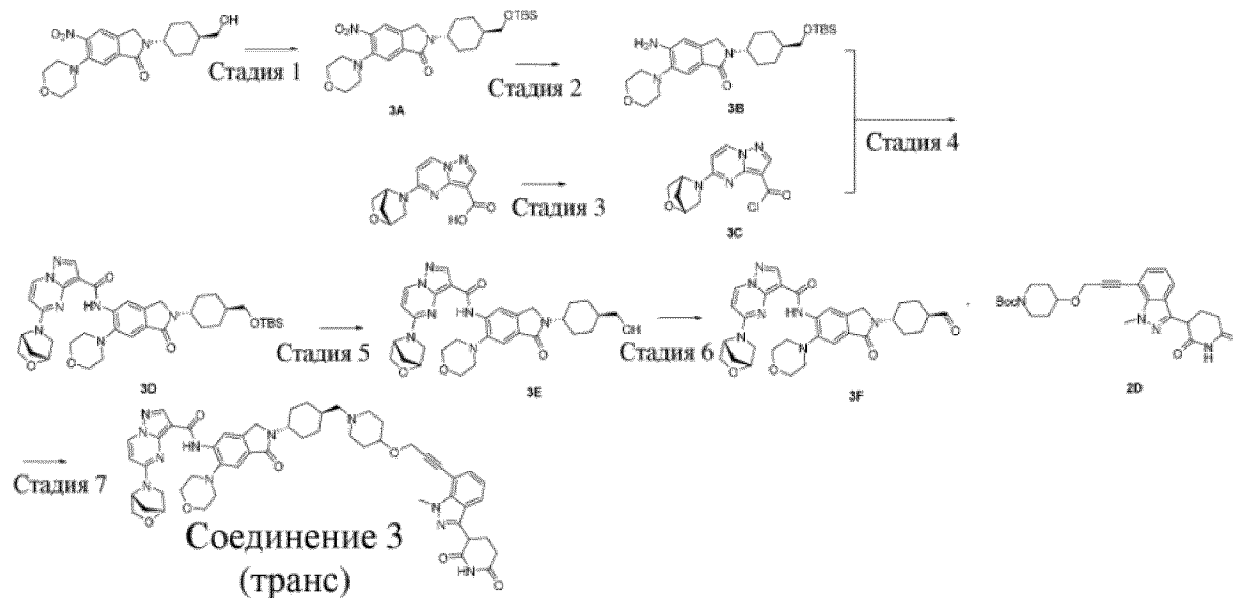
Стадия 6. Получение соединения **2**

Неочищенное соединение **2E** из предыдущей стадии, соединение **1K** (102 мг, 0,21 ммоль), уксусную кислоту (12,6 мг, 0,21 ммоль) последовательно растворяли в DMA (5 мл) и добавляли молекулярное сито 4Å (2 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (57 мг, 0,27 ммоль) и полученную смесь вводили в реакцию в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагировали с использованием 20 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза: DCM/MeOH (об./об.) = 100/1 - 20/1) с получением соединения **2** (30 мг, выход за две стадии: 19%).

LCMS масса/заряд = 850,4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,42 (m, 1H), 5,31 – 5,03 (m, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,41 (dd, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 3,87 – 3,40 (m, 5H), 2,80 – 2,56 (m, 4H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,27 – 1,82 (m, 13H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,41 (m, 3H), 1,14 – 0,96 (m, 2H).

Пример 3. Получение соединения **3** (транс)



Стадия 1. Получение соединения 3А

2-(4-(Гидроксиметил)циклогексил)-6-морфолинил-5-нитроизоиндолин-1-он (500 мг, 1,33 ммоль) (стадию его синтеза см. в патенте WO 2020264499) и триэтиламин (540 мг, 5,34 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и охлаждали до 0°C; медленно по каплям добавляли TBSOTf (700 мг, 2,65 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси в течение 2 ч при комнатной температуре в защитной атмосфере азота. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **3А** (521 мг, выход 80%).

LCMS, масса/заряд = 490,2 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение соединения 3В

Соединение **3А** (521 мг, 1,06 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли смесь хлорида аммония (280 мг, 5,23 ммоль) и железного порошка (300 мг, 5,37 ммоль) и полученное перемешивали при 80°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с использованием 50 мл дихлорметана. К фильтрату добавляли 10 мл насыщенного солевого раствора. Выполняли разделение жидкости и органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **3В** (440 мг).

LCMS масса/заряд = 460,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение соединения 3С

5-((1R,4R)-2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 3,84 ммоль) растворяли в тионилхлориде (30 мл) и полученное перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **3C** (1,1 г).

Стадия 4. Получение соединения **3D**

В атмосфере азота соединение **3B** (440 мг, 0,96 ммоль) и пиридин (150 мг, 1,9 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл) и охлаждали до 0°C. Неочищенное соединение **3C** (500 мг) растворяли в безводном дихлорметане (4 мл), полученное медленно добавляли по каплям в систему и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **3D** (600 мг, выход 89%).

LCMS, масса/заряд = 702,3 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение соединения **3E**

Соединение **3D** (600 мг, 0,85 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и охлаждали до 0°C, и медленно добавляли TBAF (1 M, 1,71 мл), и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **3E** (372 мг, выход 74%).

LCMS, масса/заряд = 588,2 [M+H]⁺.

Стадия 6. Получение соединения **3F**

Соединение **3E** (370 мг, 0,63 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (530 мг, 1,25 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (10 мл) и полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **3F** (350 мг, выход 95%).

LCMS, масса/заряд = 586,3 [M+H]⁺.

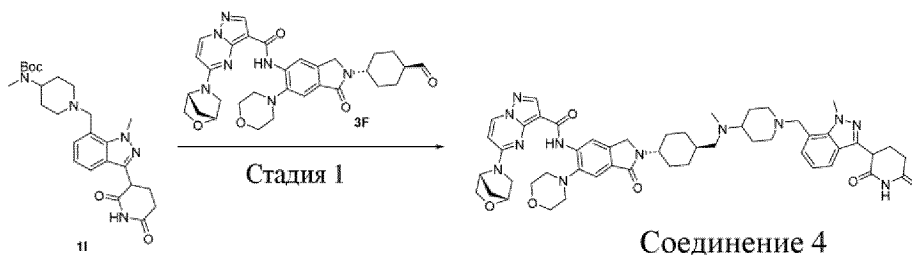
Стадия 7. Получение соединения **3**

Соединение **2D** (100 мг, 0,21 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли 10 мл дихлорметана с повторным растворением остатка. Добавляли 3 мл триэтиламина с доведением раствора до щелочного состояния. Смесь концентрировали

при пониженном давлении с получением соединения. Остаток растворяли в DMA (6 мл) и добавляли соединение **3F** (120 мг, 0,20 ммоль) и молекулярное сито 4Å (2 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (58 мг, 0,27 ммоль); и обеспечивали протекание реакции в полученной смеси в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагировали с использованием 20 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана, органический слой концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (подвижная фаза: DCM/MeOH(об./об.) = 20/1) с получением **соединения 3** (93 мг, выход: 49%).

LCMS масса/заряд = 950,4 [M+H]⁺.

Пример 4. Получение трифторацетатной соли **соединения 4** (транс)

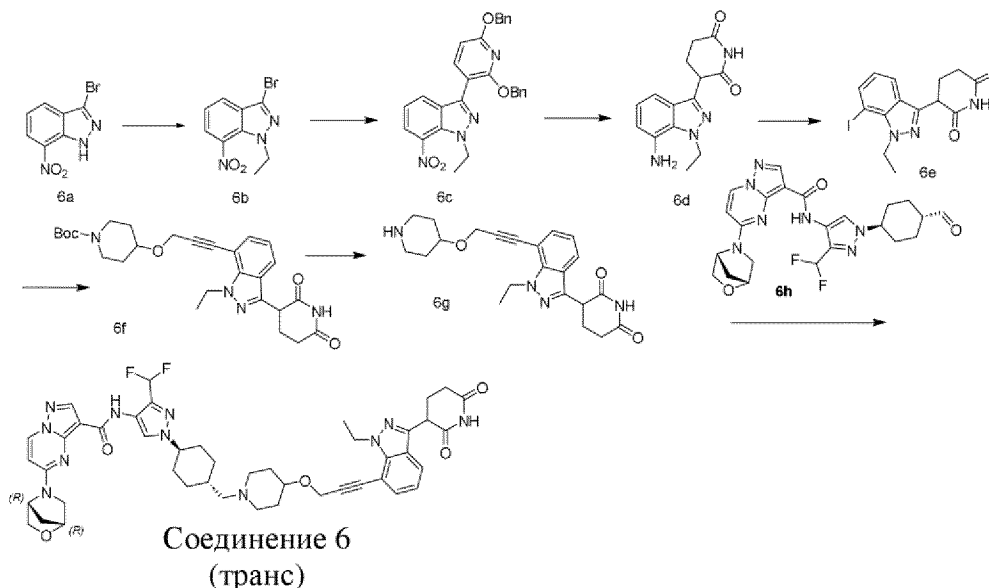


Соединение **II** (131 мг, 0,28 ммоль) растворяли в хлороводороде в диоксане (5 мл, 4 моль/л) и обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток повторно растворяли в 5 мл диоксана. Добавляли триэтиламин (0,5 мл) и смесь концентрировали под вакуумом. К этому концентрату добавляли соединение **3F**, ледяную уксусную кислоту (17 мг, 0,28 ммоль), безводный DMA (5 мл) и молекулярные сита (2 г). После реакции при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (119 мг, 0,56 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) для гашения реакции. Реакционную жидкость экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2 × 20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали посредством препаративной пластины с силикагелем (DCM: MeOH = 10:1). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (прибор: Waters 2767 для препаративной жидкостной хроматографии; хроматографическая колонка: XBridge@PrepC18 (30 мм × 150 мм); состав подвижных фаз: подвижная фаза A:

ацетонитрил, и подвижная фаза В: вода (с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты)) и лиофилизировали с получением трифторацетата **соединения 4** (17 мг).

LCMS, масса/заряд = 470,4 [(M+2H)/2]⁺.

Пример 6. Получение соединения 6 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 6b

Соединение 6a (6 г, 24,79 ммоль) растворяли в 30 мл ацетона; добавляли гидроксид калия (2,09 г, 37,25 ммоль) при 0°C и полученное перемешивали при 0°C в течение 15 мин; добавляли по каплям йодэтан (3,87 г, 24,81 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при 20°C в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и добавляли 50 мл этилацетата и 100 мл воды. Выполняли разделение жидкости и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1:20) с получением соединения 6b (1,40 г, выход 21%).

LCMS, масса/заряд = 270,0 [M+1]⁺.

Стадия 2. Получение соединения 6c

В защитной атмосфере азота соединение 6b (1,3 г, 4,81 ммоль), соединение 1A (3,01 г, 7,21 ммоль), 1,4-диоксан (60 мл), воду (20 мл), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,39 г, 0,48 ммоль) и карбонат цезия (4,70 г, 14,43 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу объемом 50 мл, и смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом, и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и выливали в 30 мл воды. Смесь три раза экстрагировали с

использованием 200 мл этилацетата и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1:5) с получением соединения бс (1,5 г, выход 65%).

LCMS, масса/заряд = 481,1 [M+1]⁺.

Стадия 3. **Получение** соединения бd

Соединение бс (1,5 г, 3,12 ммоль), 10% палладий на угле (0,8 г) и 10% гидроксид палладия на угле (1,0 г) растворяли в 30 мл тетрагидрофурана и 30 мл метанола. Смесь три раза подвергали замене атмосферы водородом и обеспечивали протекание реакции при 30°C в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и фильтровали посредством целита. Осадок на фильтре три раза промывали с использованием 50 мл метанола и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения бd (800 мг).

LCMS, масса/заряд = 273,2 [M+1]⁺.

Стадия 4. **Получение** соединения бe

Вышеуказанное неочищенное соединение бd (400 мг), KI (0,37 г, 2,23 ммоль), CuI (0,406 г, 2,13 ммоль) и йод (560 мг, 2,21 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли изоамилнитрит (260 мг, 2,21 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 6 ч в защитной атмосфере азота. К реакционной жидкости добавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали с использованием 50 мл дихлорметана. Выполняли разделение жидкости и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2: 1 - 1: 1) с получением соединения бe (200 мг, выход за две стадии из соединения бс: 33%).

LCMS, масса/заряд = 384,1 [M+1]⁺.

Стадия 5. **Получение** соединения бf

Соединение бe (100 мг, 0,26 ммоль), трет-бутил-4-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (способ синтеза см. в WO 2021247899) (75 мг, 0,313 ммоль), CuI (10 мг, 0,0525 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (26 мг, 0,037 ммоль) и триэтиламин (0,13 г, 1,28 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом и

обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл воды и смесь экстрагировали с использованием 50 мл дихлорметана. Выполняли разделение жидкости и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 2: 1 - 1: 1) с получением соединения 6f (90 мг, выход: 70%).

Стадия 6. 6 г трифторацетатной соли

Соединение 6f (90 мг, 0,18 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением 6 г неочищенной трифторацетатной соли (0,1 г).

LCMS, масса/заряд = 395,2 [M+1]⁺.

Стадия 7. **Получение** соединения 6

Вышеуказанные 6 г неочищенной трифторацетатной соли (100 мг) растворяли в 5 мл DMA и добавляли бикарбонат натрия (30 мг, 0,36 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли соединение 6h (100 мг, 0,21 ммоль), 0,04 мл уксусной кислоты и молекулярное сито 4Å (2 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (76 мг, 0,36 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли 20 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана, выполняли разделение жидкости и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1 - 20: 1). Полученный неочищенный продукт затем подвергали хиральной препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением соединения 6 (78,5 мг, выход: 43%).

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak Column;

система подвижной фазы: sCO₂ (сверхкритический CO₂)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила, изократическое элюирование: sCO₂/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила = 2: 3; скорость потока: 100 мл/мин.

Хиральный способ анализа для целевых соединений:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; технические характеристики: 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: sCO₂

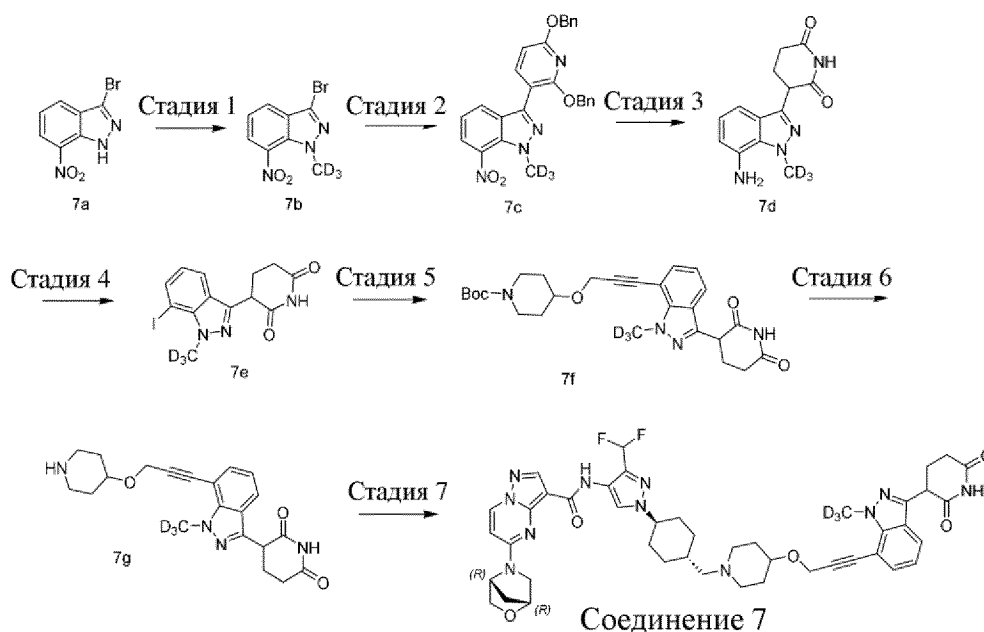
(сверхкритический CO₂); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 2: 3; время удерживания целевых соединений: 0,875 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,55 – 9,45 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 – 8,34 (m, 1H), 8,29 – 8,21 (m, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 1H), 7,30 – 6,93 (m, 2H), 6,92 – 6,40 (m, 1H), 5,35 – 5,00 (m, 1H), 4,84 – 4,66 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 1H), 3,90 – 3,38 (m, 5H), 2,80 – 2,56 (m, 4H), 2,45 – 2,30 (m, 1H), 2,25 – 1,83 (m, 13H), 1,83 – 1,65 (m, 2H), 1,64 – 1,44 (m, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,13 – 0,94 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 864,3 [M+1]⁺.

Пример 7. Получение соединения 7 (транс)

Транс-5-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(3-(дифторметил)-1-(4-((4-((3-(3-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-(метил-d3)-1H-индазол-7-ил)проп-2-ин-1-ил)окси)пиперидин-1-ил)метил)циклогексил)-1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамид



Соединение 7 получали с применением дейтерированного йодметана в качестве исходного материала и ссылаясь на способ синтеза из примера 6 с получением соединения 7.

Стадия 1. Получение соединения 7b

Соединение 7a (6,00 г, 24,79 ммоль) растворяли в 30 мл ацетона; добавляли гидроксид калия (2,09 г, 37,25 ммоль) при 0°C и полученное перемешивали при 0°C в

течение 15 мин; добавляли по каплям дейтерированный йодметан (3,60 г, 24,83 ммоль) и обеспечивали протекание реакции при 20°C в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и добавляли 50 мл этилацетата и 100 мл воды. Выполняли разделение жидкости и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1:20) с получением соединения 7b (4,90 г, выход 76%).

Стадия 2. Получение соединения 7c

В защитной атмосфере азота соединение 7b (1,5 г, 5,79 ммоль), соединение 1A (3,62 г, 8,67 ммоль), 1,4-диоксан (60 мл), воду (20 мл), Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,47 г, 0,578 ммоль) и карбонат цезия (5,66 г, 17,37 ммоль) последовательно добавляли в одnogорлую колбу объемом 50 мл, и смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом, и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и выливали в 30 мл воды. Смесь три раза экстрагировали с использованием 200 мл этилацетата и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 1:10) с получением соединения 7c (1,6 г, выход 59%).

LCMS, масса/заряд = 470,2 [M+1]⁺.

Стадия 3. Получение соединения 7d

Соединение 7c (1,6 г, 3,41 ммоль), 10% палладий на угле (0,8 г) и 10% гидроксид палладия на угле (1,0 г) растворяли в 30 мл тетрагидрофурана и 30 мл метанола. Смесь три раза подвергали замене атмосферы водородом и обеспечивали протекание реакции при 30°C в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в течение 5 мин и фильтровали посредством целита. Осадок на фильтре три раза промывали с использованием 50 мл метанола и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 7d (850 мг).

LCMS, масса/заряд = 262,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. Получение соединения 7e

Вышеуказанное неочищенное соединение 7d (380 мг), KI (0,37 г, 2,23 ммоль), CuI (0,406 г, 2,13 ммоль) и йод (560 мг, 2,21 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли изоамилнитрит (260 мг, 2,21 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 6 ч в защитной атмосфере азота. К реакционной жидкости добавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали с использованием 50 мл дихлорметана. Выполняли разделение жидкости и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1 - 1:1) с получением соединения 7e (220 мг, выход за две стадии из 7с: 39%).

Стадия 5. Получение соединения 7f

Соединение 7e (100 мг, 0,27 ммоль), трет-бутил-4-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (78 мг, 0,326 ммоль), CuI (10 мг, 0,0525 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (20 мг, 0,0285 ммоль) и триэтиламин (0,14 г, 1,38 ммоль) растворяли в DMF (5 мл), смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом и обеспечивали протекание реакции в смеси при 60°C в течение 6 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл воды и смесь экстрагировали с использованием 50 мл дихлорметана. Выполняли разделение жидкости и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 2: 1 - 1: 1) с получением соединения 7f (110 мг, выход: 84%).

Стадия 6. Получение 7 г трифторацетатной соли

Соединение 7f (110 мг, 0,23 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением 7 г неочищенной трифторацетатной соли (0,12 г).

Стадия 7. Получение соединения 7

Вышеуказанные 7 г неочищенной трифторацетатной соли (120 мг) растворяли в 5 мл DMA и добавляли бикарбонат натрия (37 мг, 0,44 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли соединение 6h (130 мг, 0,273 ммоль), 0,04 мл уксусной кислоты и молекулярное сито 4Å (2 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (97 мг, 0,458 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной жидкости добавляли 20 мл водного насыщенного раствора

бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана, выполняли разделение жидкости и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1 - 20: 1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением соединения 7 (57,1 мг, выход: 25%).

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak Column;

система подвижной фазы: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила, изократическое элюирование: $s\text{CO}_2$ /смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила = 2: 3; скорость потока: 100 мл/мин.

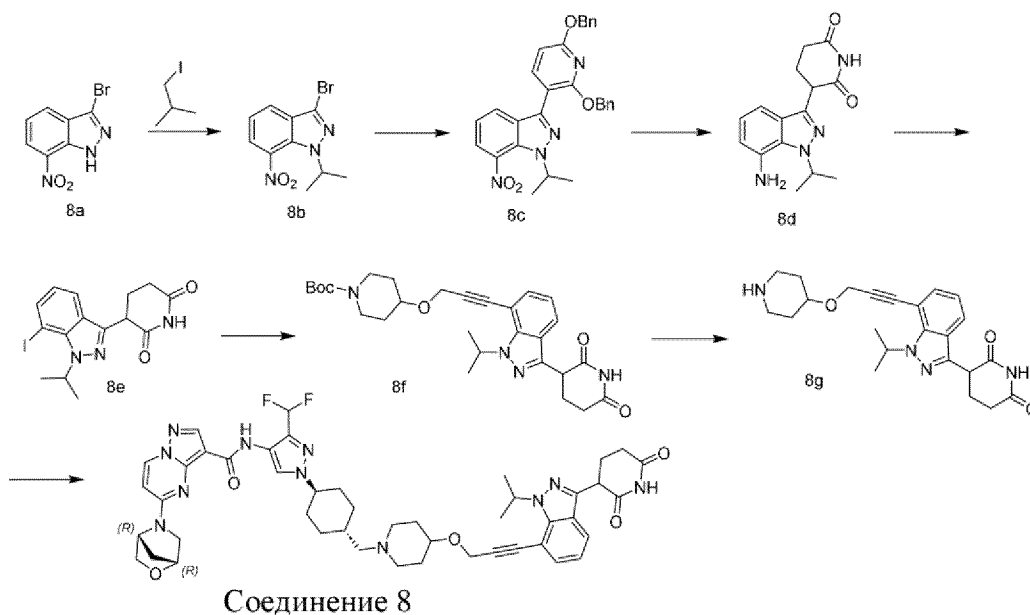
Хиральный способ анализа для соединения 7:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; технические характеристики: $50 \times 4,6$ мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 2: 3; время удерживания соединения 7: 0,989 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,29 – 8,22 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29 – 6,93 (m, 2H), 6,90 – 6,40 (m, 1H), 5,33 – 5,02 (m, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,41 (dd, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 3,97 – 3,40 (m, 5H), 2,80 – 2,56 (m, 4H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,27 – 1,82 (m, 13H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,66 – 1,41 (m, 3H), 1,14 – 0,96 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 853,4 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 8. Получение соединения 8 (транс)



Соединение 8 получали с использованием соединения 8а с йодизопропиллом в качестве исходного материала и ссылаясь на способ синтеза из примера 6.

Способ очистки неочищенного соединения 8: неочищенный продукт сперва подвергали хиральному получению, а затем традиционному получению и лиофилизировали с получением хирального изомера 1 (6,3 мг, выход: 4%) и хирального изомера 2 (9,6 мг, выход: 6%) соединения 8.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak Column;

система подвижной фазы: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила, изократическое элюирование: $s\text{CO}_2$ /смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила = 65: 35; скорость потока: 140 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; технические характеристики: $50 \times 4,6$ мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C ; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А:В = 3: 2; время удерживания хирального изомера 1 соединения 8: 2,086 мин; время удерживания хирального изомера 2 соединения 8: 2,687 мин.

Традиционный способ получения:

прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная насадочная колонка модели C18. Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 0,225% муравьиной кислоты). Способ градиентного элюирования: градиент от 30% ацетонитрила до 60% ацетонитрила (время элюирования 15 мин).

ЯМР хирального изомера 1 соединения 8:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,42 (m, 1H), 5,80 – 5,63 (m, 1H), 5,33 – 5,01 (m, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 1H), 3,96 – 3,40 (m, 5H), 2,80 – 2,56 (m, 3H), 2,45 – 1,65 (m, 17H), 1,65 – 1,41 (m, 9H), 1,15 – 0,95 (m, 2H).

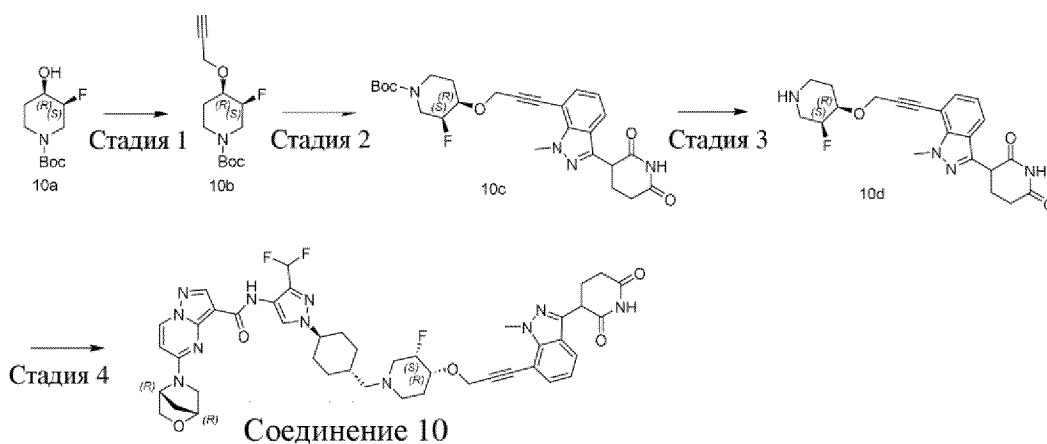
Хиральный изомер 1 соединения 8 со значением масса/заряд согласно LCMS, составляющим 878,4 $[\text{M}+1]^+$.

ЯМР хирального изомера 2 соединения 8:

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,88 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,28 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,40 (m, 1H), 5,80 – 5,63 (m, 1H), 5,33 – 5,01 (m, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,66 – 4,48 (m, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,30 – 4,10 (m, 1H), 3,96 – 3,40 (m, 5H), 2,80 – 2,56 (m, 3H), 2,45 – 1,65 (m, 17H), 1,65 – 1,41 (m, 9H), 1,15 – 0,95 (m, 2H).

Хиральный изомер 2 соединения 8 со значением масса/заряд согласно LCMS, составляющим 878,4 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 10. Получение соединения 10 (транс)



Соединение 10 (20,5 мг, выход: 11%) получали из трет-бутил-(3S,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (10a) в качестве исходного материала со ссылкой на способ синтеза из примера 12.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak OD Column;

система подвижной фазы: sCO₂ (сверхкритический CO₂)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,1% водного аммиака), изократическое элюирование: sCO₂/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,1% водного аммиака) = 3: 7; скорость потока: 100 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak OD-3; технические характеристики: 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: sCO₂ (сверхкритический CO₂); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 2: 3; время удерживания целевых соединений: 2,329 мин.

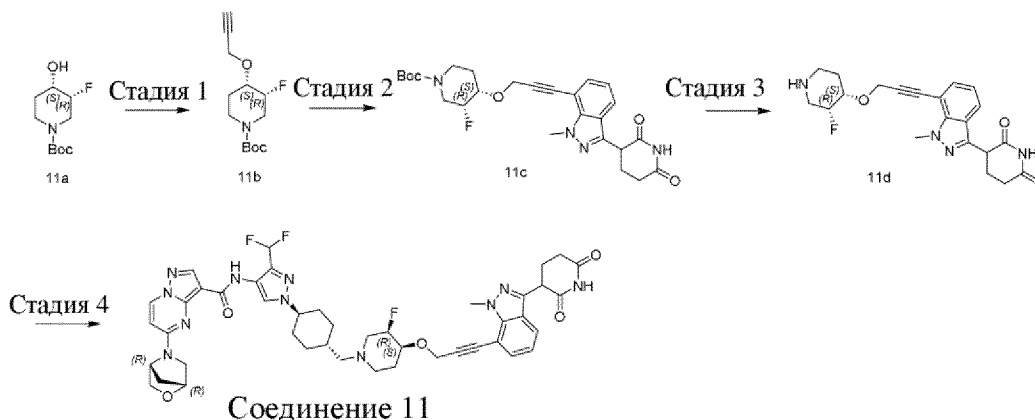
Традиционный способ получения:

прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Phenomenex C18. Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиент от 50% ацетонитрила до 80% ацетонитрила (время элюирования 10 мин).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,42 (m, 1H), 5,33 – 5,01 (m, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,95 – 2,55 (m, 4H), 2,45 – 1,65 (m, 16H), 1,65 – 1,45 (m, 1H), 1,11 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 868,3 [M+1]⁺.

Пример 11. Получение соединения 11 (транс)



Используя 11a и 3-бромпроп-1-ин в качестве исходных материалов и ссылаясь на способ синтеза из примера 12, получали соединение 11 (25,7 мг).

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak Column;

система подвижной фазы: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,1% водного аммиака), изократическое элюирование: $s\text{CO}_2$ /смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,1% водного аммиака) = 3: 7; скорость потока: 100 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak OD-3; технические характеристики: $50 \times 4,6$ мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C ; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 2: 3; время удерживания целевых соединений: 2,263 мин.

Традиционный способ получения:

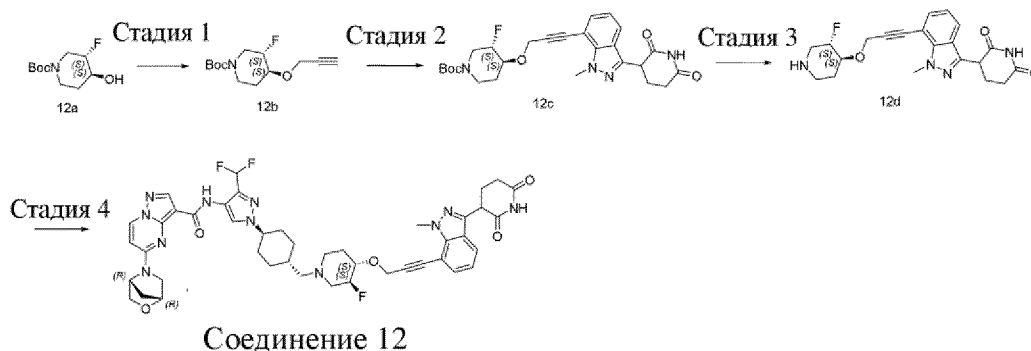
прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Phenomenex C18. Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиент от 40% ацетонитрила до 70% ацетонитрила (время элюирования 10 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,42 (m,

1H), 5,33 – 5,01 (m, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,95 – 2,55 (m, 4H), 2,45 – 1,65 (m, 16H), 1,65 – 1,45 (m, 1H), 1,11 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 868,3 [M+1]⁺.

Пример 12. Получение соединения 12 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 12b

Соединение 12a (1,3 г, 5,93 ммоль) добавляли к 50 мл тетрагидрофурана и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли 0,22 г гидрида натрия и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли 3-бромпроп-1-ин (0,77 г, 6,48 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 12 ч. В реакционную систему добавляли 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью 100 мл этилацетата. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4:1) с получением соединения 12b (1,1 г, выход: 72%).

Стадия 2. Получение соединения 12c

Соединение 12b (0,07 г, 0,27 ммоль) и 3-(7-йод-1-метил-1H-индазол-3-ил)пиперидин-2,6-дион (2C) (0,1 г, 0,27 ммоль) добавляли к 5 мл DMF и добавляли 1 мл триэтиламина, CuI (0,02 г, 0,1 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (0,035 г, 0,05 ммоль). Смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 4 ч в защитной атмосфере азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, добавляли 30 мл этилацетата и органическую фазу промывали с использованием 50 мл очищенной воды. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1 - 1:1) с получением соединения 12c (0,09 г, выход: 67%).

Стадия 3. Получение трифторацетатной соли соединения 12d

Соединение 12c (0,09 г, 0,18 ммоль) добавляли к 3 мл дихлорметана, и добавляли 1 мл трифторуксусной кислоты, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетатной соли неочищенного соединения 12d (0,1 г).

LCMS, масса/заряд = 399,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. Получение соединения 12

К вышеуказанной трифторацетатной соли (0,1 г) неочищенного соединения 12d добавляли 2 мл триэтиламина и 5 мл DMA для ее растворения. Затем добавляли соединение 6h (0,087 г, 0,18 ммоль), и после перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,042 г, 0,2 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную жидкость фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт сперва подвергали хиральному получению, а затем традиционному получению и лиофилизировали с получением соединения 12 (22 мг, выход: 14%).

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak Column;

система подвижной фазы: sCO₂ (сверхкритический CO₂)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила, изократическое элюирование: sCO₂/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила = 2:3; скорость потока: 100 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; технические характеристики: 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: sCO₂ (сверхкритический CO₂); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А:В = 2:3; время удерживания целевых соединений: 1,16 мин.

Традиционный способ получения:

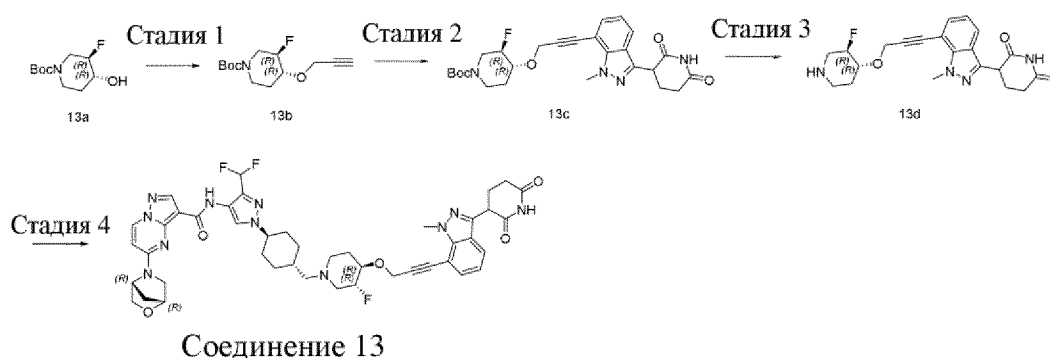
прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Phenomenex C18. Способ

получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 0,05% бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиент от 45% ацетонитрила до 75% ацетонитрила (время элюирования 15 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,42 (m, 1H), 5,33 – 5,01 (m, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,78 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 1,37 (m, 17H), 1,11 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 434,8 $[\text{M}/2+1]^+$.

Пример 13. Получение соединения 13 (транс)



Используя соединение 13а с 3-бромпроп-1-ином в качестве исходного материала и ссылаясь на способ синтеза из примера 12, получали соединение 13 (10,6 мг).

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Waters 150 SFC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak AD Column;

система подвижной фазы: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2)/смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,1% водного аммиака), изократическое элюирование: $s\text{CO}_2$ /смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,1% водного аммиака) = 2:3; скорость потока: 100 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: SHIMADZU LC-30AD sf; хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; технические характеристики: $50 \times 4,6$ мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: $s\text{CO}_2$ (сверхкритический CO_2); подвижная фаза В: смешанный растворитель из изопропанола и ацетонитрила (с содержанием 0,05% диэтиламина); температура колонки: 35°C ; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое

элюирование: подвижная фаза А:В = 1:1; время удерживания целевых соединений: 2,345 мин.

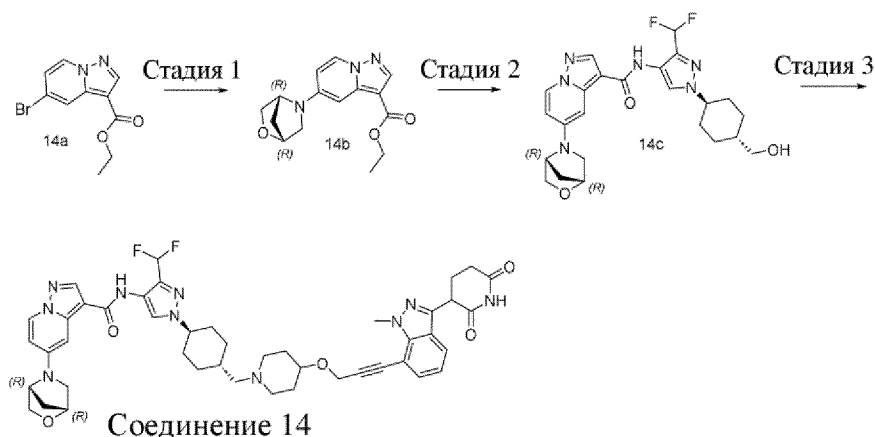
Традиционный способ получения:

прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Phenomenex C18. Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиент от 40% ацетонитрила до 70% ацетонитрила (время элюирования 15 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,56 – 9,42 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,42 – 8,35 (m, 1H), 8,28 – 8,22 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 – 6,42 (m, 1H), 5,33 – 5,01 (m, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,78 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 1,37 (m, 17H), 1,11 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 868,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 14. Получение трифторацетатной соли соединения 14 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 14b

Соединение 14а (1,1 г, 4,09 ммоль), (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан (0,49 г, 4,94 ммоль), *rac*-BINAP (0,25 г, 0,40 ммоль), карбонат цезия (4,0 г, 12,3 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,75 г, 0,82 ммоль) растворяли в 30 мл диоксана. Смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 20 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, медленно добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на

силикагеле (этилацетат/петролейный эфир (об./об.) = 0:1 - 7:3) с получением соединения 14b (0,40 г, выход: 34%).

LCMS, масса/заряд = 288,1 [M+1]⁺.

Стадия 2. Получение соединения 14c

Соединение 14b (400 мг, 1,39 ммоль) и гидроксида лития моногидрат (290 мг, 6,91 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и воде (20 мл) и обеспечивали протекание реакции в смеси при 70°C в течение 20 ч. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 20 мл воды, pH регулировали до 5 с использованием 1 моль/л водного раствора хлористоводородной кислоты и смесь экстрагировали с помощью 50 мл дихлорметана. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (200 мг). Вышеуказанный неочищенный продукт (170 мг), транс-(4-(4-амино-3-(дифторметил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексил)метанол (способ синтеза см. в WO 2021247897) (160 мг, 0,65 ммоль) и N-метилимидазол (190 мг, 2,31 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл), и затем добавляли TCFH (270 мг, 0,96 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0: 1 - 1: 9) с получением соединения 14c (150 мг, выход: 47%).

LCMS, масса/заряд = 487,2 [M+1]⁺.

Стадия 3. Получение трифторацетатной соли соединения 14

Соединение 14c (200 мг, 0,41 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и добавляли окислитель Десса-Мартина (340 мг, 0,80 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0: 1 - 1: 9) с получением промежуточного соединения 14A (100 мг). Вышеуказанное неочищенное соединение **2E** (46 мг) растворяли в DMA (3 мл) и добавляли промежуточное соединение 14A (60 мг) и 0,1 мл уксусной кислоты. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31 мг, 0,146 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной жидкости медленно добавляли 10 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и смесь дважды экстрагировали с использованием 20 мл этилацетата.

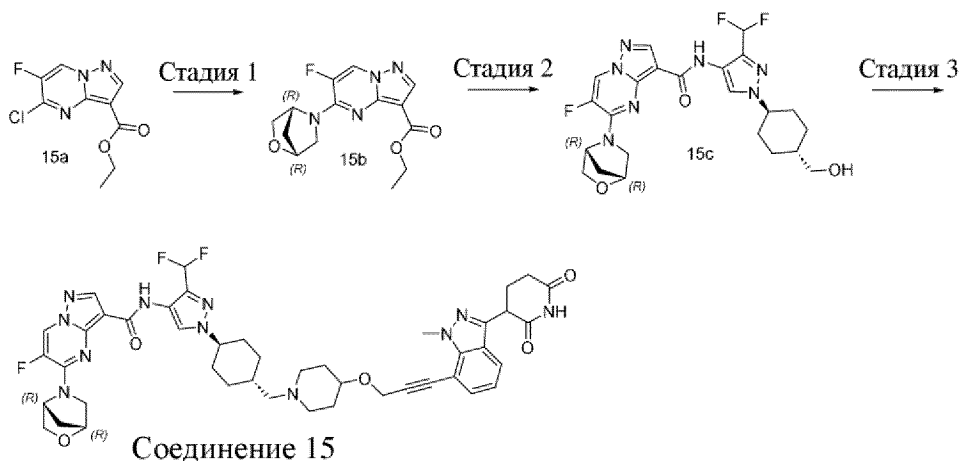
Органические фазы объединяли, промывали с использованием 30 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0: 1 - 1: 9). Полученный неочищенный продукт затем подвергали традиционному получению и лиофилизировали с получением трифторацетатной соли соединения 14 (9 мг).

Традиционный способ получения:

прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Phenomenex C18. Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты). Способ градиентного элюирования: градиент от 25% ацетонитрила до 40% ацетонитрила (время элюирования 16 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,58 – 8,42 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 – 6,93 (m, 3H), 6,78 – 6,66 (m, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,42 (dd, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 3H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,05 – 3,76 (m, 2H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,65 – 3,33 (m, 3H), 3,18 – 2,93 (m, 5H), 2,77 – 2,57 (m, 2H), 2,45 – 1,60 (m, 15H), 1,30 – 1,09 (m, 2H). LCMS масса/заряд = 849,2 [M+1] $^+$.

Пример 15. Получение трифторацетатной соли **соединения 15** (транс)



Используя соединение 15а с (1R, 4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептаном в качестве исходного материала и ссылаясь на способ синтеза из примера 14, получали трифторацетатную соль соединения 15 (10 мг).

Способ очистки: неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (об./об.) = 0:1 - 1:9) и

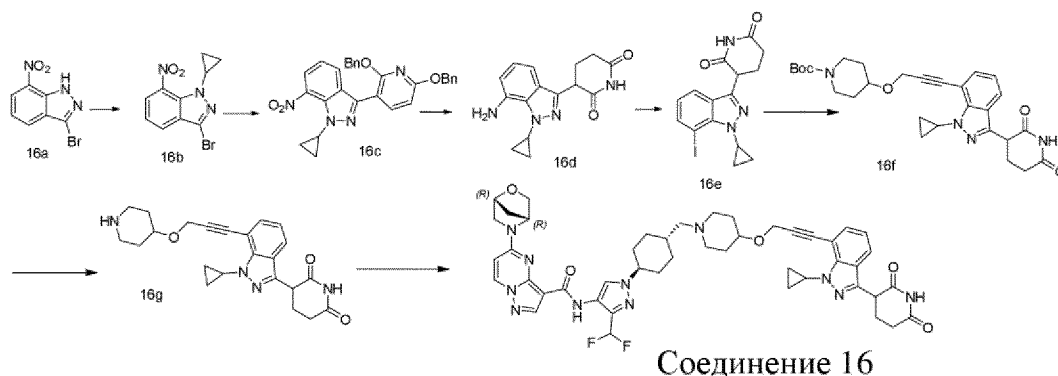
полученный неочищенный продукт подвергали традиционному получению, препаративный раствор доводили до кислотного состояния с использованием трифторуксусной кислоты и лиофилизировали с получением трифторацетатной соли соединения 15 (10 мг).

Традиционный способ получения:

прибор и препаративная колонка: SHIMADZU LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Phenomenex C18. Способ получения: неочищенный продукт растворяли с помощью ацетонитрила и воды с получением раствора образца. Система подвижной фазы: ацетонитрил/вода (с содержанием 10 ммоль/л бикарбоната аммония). Способ градиентного элюирования: градиент от 30% ацетонитрила до 60% ацетонитрила (время элюирования 10 мин).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,35 – 9,17 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,30 – 6,93 (m, 2H), 5,33 – 5,12 (m, 1H), 4,77 – 4,70 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,47 – 4,37 (m, 1H), 4,35 – 4,15 (m, 4H), 4,07 – 3,65 (m, 5H), 3,63 – 3,32 (m, 2H), 3,15 – 2,92 (m, 4H), 2,78 – 2,55 (m, 2H), 2,46 – 1,65 (m, 15H), 1,28 – 1,10 (m, 2H). LCMS масса/заряд = 868,3 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 16. Получение соединения 16 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 16b

Соединение 16a (4,0 г, 16,53 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (4,28 г, 49,83 ммоль), карбонат натрия (5,28 г, 49,82 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3,00 г, 16,52 ммоль) и 2,2'-бипиридин (2,60 г, 16,65 ммоль) растворяли в 60 мл DCE. Смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом и обеспечивали протекание реакции при 80°C в течение 6 ч в защитной атмосфере азота. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 5: 1) с получением соединения 16b (1,7 г, выход: 36%).

Стадия 2. Получение соединения 16c

В защитной атмосфере азота соединение 16b (1,5 г, 5,32 ммоль), соединение 1A (3,33 г, 7,98 ммоль), диоксан (60 мл), воду (20 мл), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (CAS: 95464-05-4) (0,43 г, 0,53 ммоль) и карбонат цезия (5,20 г, 15,96 ммоль) последовательно добавляли в одногорлую колбу объемом 100 мл. Смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом и обеспечивали протекание реакции при 100°C в течение 12 ч в защитной атмосфере азота. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, выливали в 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3) и органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 5:1) с получением соединения 16c (1,8 г, выход: 69%).

LCMS, масса/заряд = 493,1 [M+1]⁺.

Стадия 3. Получение соединения 16d

Соединение 16c (1,7 г, 3,45 ммоль) и 10% Pd/C (0,8 г) растворяли в 30 мл тетрагидрофурана и 30 мл метанола, и смесь три раза подвергали замене атмосферы водородом, и обеспечивали протекание реакции при 30°C в течение 16 ч. Реакционную систему фильтровали с использованием целита, осадок на фильтре промывали метанолом (30 мл × 3), фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения 16d (850 мг).

LCMS, масса/заряд = 285,1 [M+1]⁺.

Стадия 4. Получение соединения 16e

Вышеуказанное неочищенное соединение 16d (400 мг), KI (0,35 г, 2,11 ммоль), CuI (0,40 г, 2,10 ммоль) и I₂ (0,54 г, 2,13 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли изоамилнитрит (250 мг, 2,13 ммоль). Обеспечивали протекание реакции в смеси при 30°C в течение 6 ч в защитной атмосфере азота. В реакционную систему добавляли 10 мл водного насыщенного раствора хлорида аммония, смесь экстрагировали с использованием 50 мл дихлорметана и органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 2: 1 - 1: 1) с получением соединения 16e (220 мг, выход за две стадии из соединения 16c: 34%).

LCMS, масса/заряд = 396,0 [M+1]⁺.

Стадия 5. Получение соединения 16f

Соединение 16e (150 мг, 0,38 ммоль), трет-бутил-4-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат (0,11 г, 0,46 ммоль), CuI (14 мг, 0,074 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (27 мг, 0,0385 ммоль) и TEA (0,19 г, 1,88 ммоль) растворяли в 5 мл DMF, и смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом, и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 6 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл воды и смесь экстрагировали с использованием 30 мл дихлорметана. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 2: 1 - 1: 1) с получением соединения 16f (130 мг, выход: 68%).

Стадия 6. Получение соединения 16g из трифторацетатной соли

Соединение 16f (120 мг, 0,24 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана, и добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 16g из неочищенной трифторацетатной соли (0,13 г).

LCMS, масса/заряд = 407,2 [M+1]⁺.

Стадия 7. Получение соединения 16

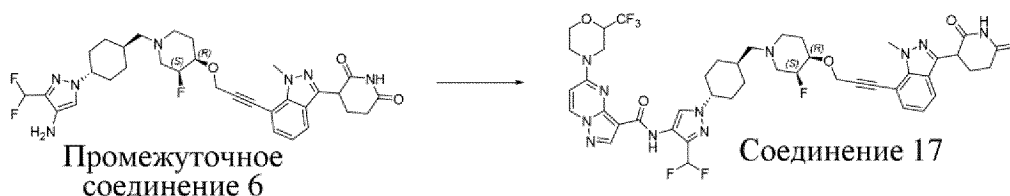
Соединение 16g из неочищенной трифторацетатной соли (130 мг) растворяли в 5 мл DMA и добавляли бикарбонат натрия (40 мг, 0,48 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли соединение 6h (140 мг, 0,29 ммоль), 0,04 мл уксусной кислоты и молекулярное сито 4Å (2 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (102 мг, 0,48 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной жидкости добавляли 20 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана, выполняли разделение жидкости и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100:1 - 20:1). Полученный неочищенный продукт подвергали очистке посредством HPLC с получением соединения 16 (50,4 мг, выход: 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,55 – 9,45 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,92 (m, 2H), 6,90 – 6,40 (m, 1H), 5,33 –

5,02 (m, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,23 – 4,01 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,78 – 2,55 (m, 4H), 2,44 – 1,40 (m, 19H), 1,30 – 0,94 (m, 6H).

LCMS, масса/заряд = 876,3 [M+1]⁺.

Пример 17. Получение соединения 17 (транс)



Хлористоводородную соль вышеуказанного неочищенного промежуточного соединения 6 (130 мг) растворяли в 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 2 (61 мг) и TCFH (67 мг, 0,24 ммоль), и добавляли NMI (0,11 г, 1,34 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с использованием 5 мл воды, растворяли в 10 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 12:1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (37,5 мг, выход за две стадии из соединения 2-В: 18%) и хирального изомера 2 (18,4 мг, выход за две стадии из соединения 2-В: 9%) соединения 17 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 3,368 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 – 8,29 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 – 6,90 (m, 3H), 4,94 – 4,72 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,04 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,13 – 0,94 (m, 2H).

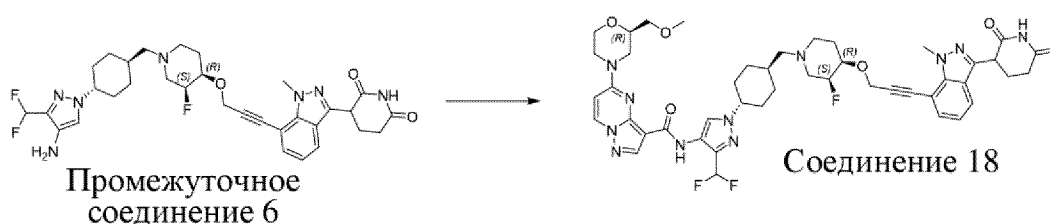
LCMS, масса/заряд = 924,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 4,029 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 – 8,29 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 – 6,90 (m, 3H), 4,94 – 4,72 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,04 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,13 – 0,94 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 924,4 [M+1]⁺.

Пример 18. Получение соединения 18 (транс)



Хлористоводородную соль вышеуказанного неочищенного промежуточного соединения 6 (130 мг) растворяли в 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 1 (56 мг) и TCFH (67 мг, 0,24 ммоль), и добавляли NMI (0,11 г, 1,34 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с использованием 5 мл воды, растворяли в 10 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 12: 1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (17,8 мг, выход за две стадии из соединения 1-D: 9%) и хирального изомера 2 (16,2 мг, выход за две стадии из соединения 1-D: 9%) соединения 18 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений: прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 6,469 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

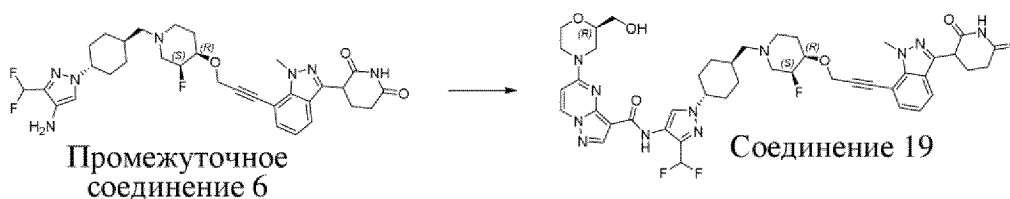
LCMS, масса/заряд = 900,5 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 7,967 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 900,4 [M+1]⁺.

Пример 19. Получение соединения 19 (транс)



Хлористоводородную соль вышеуказанного неочищенного промежуточного соединения 6 (130 мг) растворяли в 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 3 (53 мг) и TCFH (67 мг, 0,24 ммоль), и

добавляли NMI (0,11 г, 1,34 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с использованием 5 мл воды, растворяли в 10 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 12: 1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (18,2 мг, выход за две стадии из соединения 3-А: 7%) и хирального изомера 2 (12,5 мг, выход за две стадии из соединения 3-А: 5%) соединения 19 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1:1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 5,313 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 6,457 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30

(m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Полученный хиральный изомер 2 подвергали кислотной препаративной хроматографии с получением трифторацетатной соли хирального изомера 2.

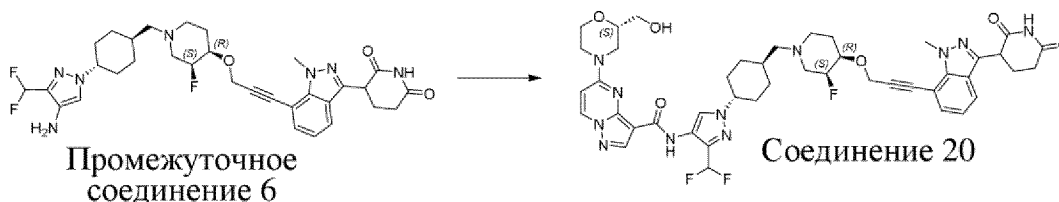
Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-20AP для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Welch Xtimate C18; система подвижной фазы: вода (с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил, градиентное элюирование: вода (с содержанием 0,1% трифторуксусной кислоты)/ацетонитрил = 18:82 - 48:52; скорость потока: 25 мл/мин.

Данные ЯМР для трифторацетатной соли хирального изомера 2:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,27 – 7,07 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,90 – 4,56 (m, 3H), 4,53 – 3,82 (m, 10H), 3,65 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,08 (m, 2H), 3,07 – 2,90 (m, 2H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 2,45 – 1,68 (m, 14H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,34 – 1,10 (m, 2H).

Пример 20. Получение соединения 20 (транс)



Хлористоводородную соль вышеуказанного неочищенного промежуточного соединения 6 (130 мг) растворяли в 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 5 (53 мг) и TCFH (67 мг, 0,24 ммоль), и добавляли NMI (0,11 г, 1,34 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с использованием 5 мл воды, растворяли в 10 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 12: 1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (10,3 мг, выход за две стадии из соединения 5-А: 4%) и хирального изомера 2 (9,8 мг, выход за две стадии из соединения 5-А: 4%) соединения 20 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А:В = 3:7;

время удерживания хирального изомера 1: 5,229 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,94 (m, 2H).

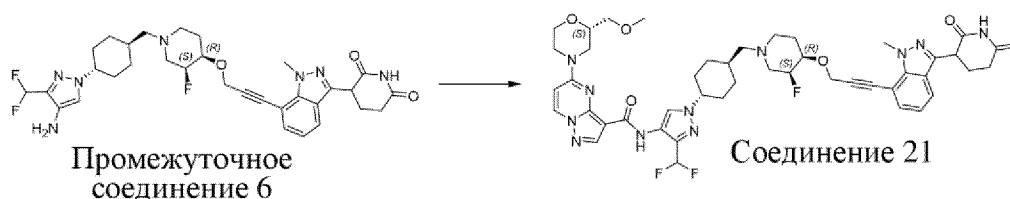
LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 6,378 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,94 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Пример 21. Получение соединения 21 (транс)



Хлористоводородную соль вышеуказанного неочищенного промежуточного соединения 6 (130 мг) растворяли в 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 4 (56 мг) и TCFH (67 мг, 0,24 ммоль), и добавляли NMI (0,11 г, 1,34 ммоль), и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 10 мл воды и смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с использованием 5 мл воды, растворяли в 10 мл DCM, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 12: 1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (18,3 мг, выход за две стадии из соединения 4-С: 5%) и хирального изомера 2 (20,3 мг, выход за две стадии из соединения 4-С: 6%) соединения 21 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1:1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 6,563 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

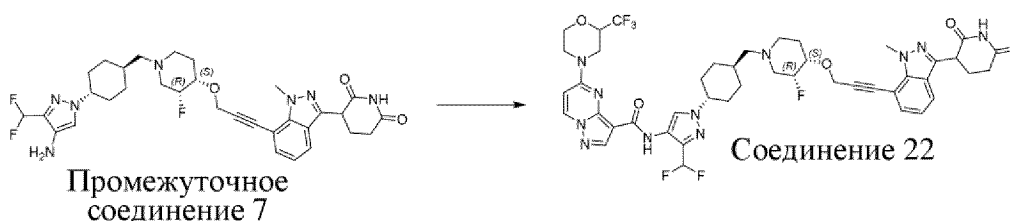
LCMS, масса/заряд = 900,4 [M+1]⁺.

время удерживания хирального изомера 2: 8,07 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 900,4 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 22. Получение соединения 22 (транс)



Вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 7 (0,12 г) добавляли к 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 2 (0,08 г) и TCFH (0,084 г, 0,3 ммоль), и добавляли NMI (0,08 г, 0,97 ммоль) при 0°C , и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (21,6 мг, выход: 8%) и хирального изомера 2 (22,7 мг, выход: 8%) соединения 22 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250×30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1:1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: $150 \times 4,6$ мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C ; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7; время удерживания хирального изомера 1: 3,449 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,90 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 – 8,29 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 – 6,90 (m, 3H), 4,94 – 4,72 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,58 –

4,48 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,04 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,13 – 0,94 (m, 2H).

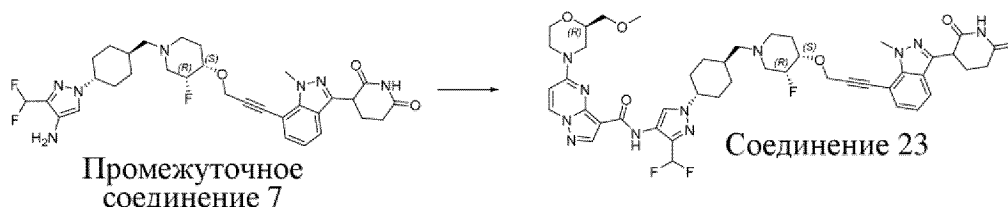
LCMS, масса/заряд = 924,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 4,165 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,38 – 8,29 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 – 6,90 (m, 3H), 4,94 – 4,72 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 3H), 4,29 (s, 3H), 4,24 – 4,04 (m, 2H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,46 – 2,26 (m, 2H), 2,24 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,13 – 0,94 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 924,4 [M+1]⁺.

Пример 23. Получение соединения 23 (транс)



Вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 7 (0,12 г) добавляли к 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 1 (0,073 г) и TCFH (0,084 г, 0,3 ммоль), и добавляли NMI (0,08 г, 0,97 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (20,5 мг, выход за две стадии из соединения 1-D: 8%) и хирального изомера 2 (17,8 мг, выход за две стадии из соединения 1-D: 7%) соединения 23 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1:1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура

колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 6,645 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

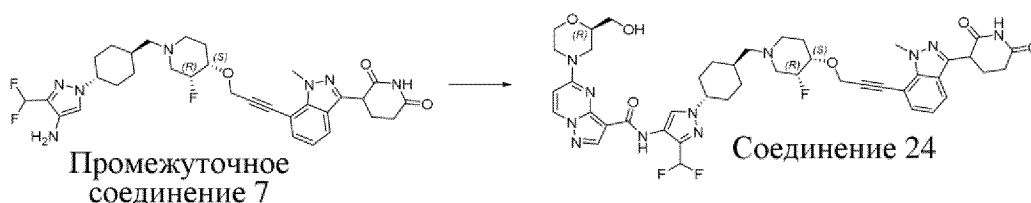
LCMS, масса/заряд = 900,5 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 8,228 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 900,4 [M+1]⁺.

Пример 24. Получение соединения 24 (транс)



Вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 7 (0,12 г) добавляли к 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 3 (0,07 г) и TCFH (0,084 г, 0,3 ммоль), и добавляли NMI (0,08 г, 0,97 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (30,5 мг, выход за две стадии из соединения 3-А: 8%) и хирального изомера 2 (28 мг, выход за две стадии из соединения 3-А: 8%) соединения 24 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм,

10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7; время удерживания хирального изомера 1: 5,434 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

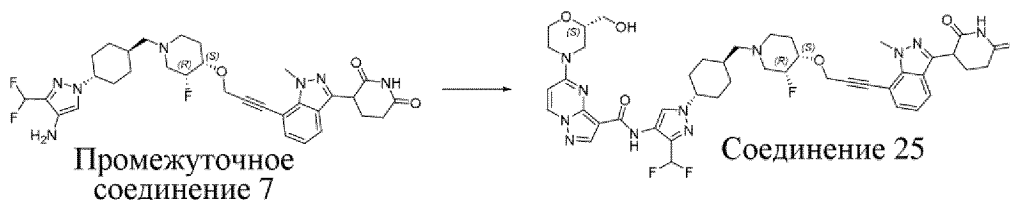
LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 6,706 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Пример 25. Получение соединения 25 (транс)



Вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 7 (0,12 г) добавляли к 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 5 (0,07 г) и TCFH (0,084 г, 0,3 ммоль), и добавляли NMI (0,08 г, 0,97 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали

хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (25 мг, выход за две стадии из соединения 5-А: 19%) и хирального изомера 2 (26,4 мг, выход за две стадии из соединения 5-А: 20%) соединения 25 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1:1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;
время удерживания хирального изомера 1: 5,364 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,94 (m, 2H).

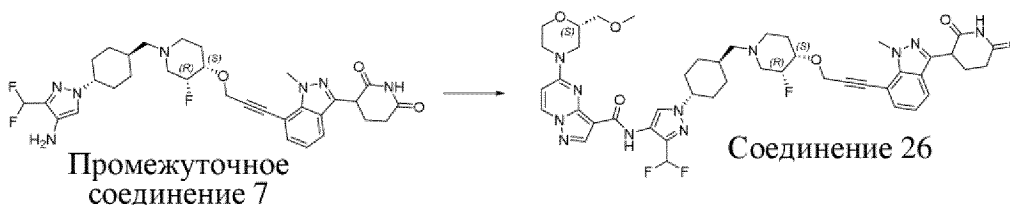
LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 6,619 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 – 6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,93 – 4,72 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,52 – 4,10 (m, 7H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,87 – 3,70 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 4H), 3,20 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,44 – 2,30 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,66 (m, 6H), 1,65 – 1,50 (m, 1H), 1,12 – 0,94 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 886,4 [M+1]⁺.

Пример 26. Синтез соединения 26 (транс)



Вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 7 (0,12 г) добавляли к 5 мл ацетонитрила, и добавляли вышеуказанное неочищенное промежуточное соединение 4 (0,073 г) и TCFH (0,084 г, 0,3 ммоль), и добавляли NMI (0,08 г, 0,97 ммоль) при 0°C, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (25,2 мг, выход за две стадии из соединения 4-С: 12%) и хирального изомера 2 (18,9 мг, выход за две стадии из соединения 4-С: 9%) соединения 26 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм; программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 6,733 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

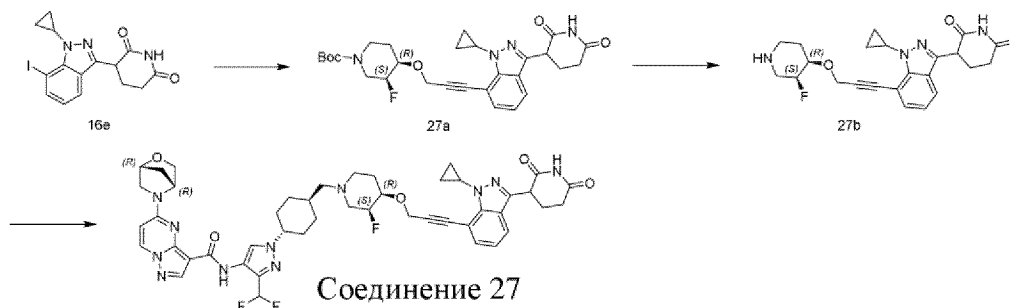
LCMS, масса/заряд = 900,4 [M+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 8,385 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,89 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,28 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,94 – 4,71 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 – 4,24 (m, 6H), 4,24 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,87 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,21 – 3,07 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,76 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,45 – 2,25 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,65 (m, 6H), 1,65 – 1,49 (m, 1H), 1,12 – 0,95 (m, 2H).

LCMS, масса/заряд = 900,5 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 27. Получение соединения 27 (транс)



Стадия 1. Получение соединения 27а

Соединение 16e (600 мг, 1,52 ммоль), соединение 10b (470 мг, 1,83 ммоль), CuI (58 мг, 0,30 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (110 мг, 0,157 ммоль) и TEA (0,77 г, 7,61 ммоль) растворяли в 20 мл DMF, и смесь три раза подвергали замене атмосферы азотом, и обеспечивали протекание реакции при 60°C в течение 5 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли 80 мл воды и смесь экстрагировали с использованием 100 мл этилацетата. Органическую фазу промывали с использованием 50 мл воды, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением соединения 27а (550 мг, выход: 69%).

Стадия 2. Получение трифторацетатной соли соединения 27b

Соединение 27а (500 мг, 0,95 ммоль) растворяли в 10 мл дихлорметана, и добавляли 4 мл трифторуксусной кислоты, и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную систему концентрировали при пониженном давлении с получением трифторацетатной соли неочищенного соединения 27b (0,65 г).

LCMS, масса/заряд = 425,2 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3. Синтез соединения 27

Вышеуказанную трифторацетатную соль неочищенного соединения 27b (650 мг) растворяли в 20 мл DMA и добавляли бикарбонат натрия (160 мг, 1,90 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли соединение 6h (560 мг, 1,16 ммоль), 0,15 мл уксусной кислоты и молекулярное сито 4Å (2 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (410 мг, 1,93 ммоль) и обеспечивали протекание реакции в смеси при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную систему добавляли 40 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и 20 мл дихлорметана, выполняли разделение жидкости и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1 - 20: 1). Полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (270 мг, выход: 26%) и хирального изомера 2 (200 мг, выход: 19%) соединения 27 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 5,139 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,49 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 – 6,93 (m, 2H), 6,90 – 6,40 (m, 1H), 5,35 – 5,02 (m, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,02 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,95 – 2,54 (m, 4H), 2,45 – 1,45 (m, 17H), 1,27 – 0,94 (m, 6H).

LCMS, масса/заряд = 894,5 [M+1]⁺.

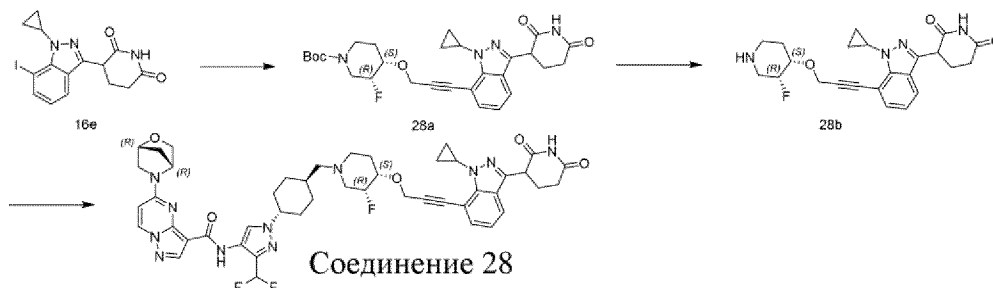
Время удерживания хирального изомера 2: 5,982 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,49 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 – 6,93 (m, 2H), 6,90 – 6,40 (m, 1H), 5,35 – 5,02 (m,

1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,02 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,95 – 2,54 (m, 4H), 2,45 – 1,45 (m, 17H), 1,27 – 0,94 (m, 6H).

LCMS, масса/заряд = 894,5 [M+1]⁺.

Пример 28. Получение соединения 28 (транс)



Используя трет-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-(проп-2-ин-1-илокси)пиперидин-1-карбоксилат с соединением 16e в качестве исходного материала и ссылаясь на способ синтеза из примера 27, получали соединение 28.

Способ очистки: неочищенный продукт разделяли и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100: 1 - 20: 1) и полученный неочищенный продукт подвергали хиральной препаративной хроматографии с получением хирального изомера 1 (290 мг, выход: 24%) и хирального изомера 2 (250 мг, выход: 21%) соединения 28 соответственно.

Хиральный способ получения:

прибор и препаративная колонка: Shimadzu LC-A HPLC для препаративной жидкостной хроматографии, препаративная колонка модели Chiralpak IE, 250 × 30 мм, 10 мкм; система подвижной фазы: ацетонитрил/метанол, изократическое элюирование: ацетонитрил/метанол = 1: 1; скорость потока: 80 мл/мин.

Аналитические методы для целевых соединений:

прибор: Shimadzu LC-20AB с детектором с фотодиодной матрицей; хроматографическая колонка: Chiralpak IE-3; технические характеристики: 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил; подвижная фаза В: метанол; температура колонки: 35°C; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 220 нм;

программа элюирования: изократическое элюирование: подвижная фаза А: В = 3: 7;

время удерживания хирального изомера 1: 5,277 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,49 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 – 6,93 (m, 2H), 6,90 – 6,40 (m, 1H), 5,35 – 5,02 (m, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,02 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,95 – 2,54 (m, 4H), 2,45 – 1,45 (m, 17H), 1,27 – 0,94 (m, 6H).

LCMS масса/заряд = 447,9 [M/2+1]⁺.

Время удерживания хирального изомера 2: 6,017 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,50 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,28 – 6,93 (m, 2H), 6,90 – 6,40 (m, 1H), 5,35 – 5,02 (m, 1H), 4,95 – 4,70 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,02 (m, 2H), 3,88 – 3,40 (m, 5H), 2,95 – 2,54 (m, 4H), 2,45 – 1,45 (m, 17H), 1,27 – 0,94 (m, 6H).

LCMS, масса/заряд = 894,5 [M+1]⁺.

Примеры биологических исследований

Пример исследования 1. Исследование разрушающей активности в отношении IRAK4 в клетках hPBMC (24 часа)

Клетки hPBMC представляют собой мононуклеарные клетки периферической крови человека. У здоровых добровольцев отбирали периферическую венозную кровь и выделяли hPBMC посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла (Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, кат. № 17-1140-02). Условия культивирования: RPMI-1640 + 10% FBS + 1% раствор пенициллина и стрептомицина. Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Клетки высевали в 24-луночный планшет при 1 × 10⁶ клеток/луночка. После высевания добавляли соединения в разных концентрациях и клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 часов. После завершения культивирования клетки собирали и добавляли буфер для лизиса RIPA (Beuotime, кат. № P0013B). Клетки подвергали лизису на льду в течение 20 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин и 4°C в течение 10 минут. Собирали надосадочную жидкость в качестве образца белка, определяли количество белка с использованием набора BCA (Beuotime, кат. № P0009), а затем белок разбавляли до 1 мг/мл. Определяли уровни экспрессии IRAK4 (CST, кат. № 4363S) и внутреннего стандарта кофилина (CST, кат. № 5175S) с использованием полностью автоматизированного анализатора для проведения количественного вестерн-блоттинга (Proteinsimple). Уровень экспрессии IRAK4 относительно внутреннего стандарта рассчитывали с использованием программного обеспечения Compass. Оставшийся белок IRAK4, % IRAK4, относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с использованием формулы (1), а разрушение белка IRAK4 относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с применением формулы (2), где IRAK4_{введение} представляло собой уровень экспрессии IRAK4 в группах введения при разных дозах, а IRAK4_{среда-носитель} представляло собой уровень экспрессии IRAK4 в контрольной группе со средой-носителем. Строили кривую зависимости разрушения

IRAK4 от концентрации лекарственного средства с использованием программного обеспечения Graphpad Prism 8 и рассчитывали DC₅₀.

$$\% \text{ IRAK4} = \text{IRAK4}_{\text{введение}} / \text{IRAK4}_{\text{среда-носитель}} \times 100\% \quad \text{формула 1}$$

$$\text{Разрушение IRAK4, \%} = 100\% - \% \text{ IRAK4} \quad \text{формула 2}$$

Таблица 1. Разрушающая активность исследуемых соединений в отношении белка IRAK4 в клетках hPBMC при 100 нМ

Номер соединения	Оставшийся белок IRAK4, % IRAK4
Соединение 1	В
Соединение 2	А
Соединение 6	А
Соединение 7	А
Хиральный изомер 1 соединения 8	В
Соединение 10	А
Соединение 11	А
Соединение 12	В
Соединение 13	В
Трифторацетатная соль соединения 15	В
Соединение 16	А

Примечания: в таблице 1 А ≤ 10%, 10% < В ≤ 50% и 50% < С.

Таблица 2. DC₅₀ исследуемых соединений в отношении разрушения белка IRAK4 в клетках hPBMC

Номер соединения	DC ₅₀ (нМ)
Хиральный изомер 1 соединения 19	< 20
Хиральный изомер 2 соединения 19	< 20
Хиральный изомер 1 соединения 20	< 20
Хиральный изомер 2 соединения 20	< 20
Хиральный изомер 2	< 20

соединения 23	
Хиральный изомер 1 соединения 24	< 20
Хиральный изомер 1 соединения 25	< 20
Хиральный изомер 2 соединения 25	< 20

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают некоторый разрушающий эффект в отношении белка IRAK4 в клетках hPBMC через 24 ч.

Пример исследования 2. Фармакокинетическое исследование на мышах

Подопытные животные: самцы мышей ICR, приблизительно 25 г, 6 мышей/соединение, приобретены у Chengdu Ddossy Experimental Animals Co., Ltd.

План исследования: в день проведения эксперимента 6 мышей ICR группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12-14 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения.

Таблица 2.1. Информация о введении

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самец	Исследуемое соединение	Доза вводимого соединения (мг/кг)	Концентрация вводимого соединения (мг/мл)	Объем вводимого соединения (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	3	Соединение по настоящему изобретению или контрольное	2,5	0,5	5	Плазма крови	Внутривенное введение

		соединени е					
G2	3	Соединени е по настоящем у изобретен ию или контрольн ое соединени е	10	1	10	Плазма крови	Внутриже лудочное введение

Среда-носитель для внутривенного введения: 5% DMA + 5% солютола + 90% солевого раствора;

среда-носитель для внутрижелудочного введения: 5% DMSO + 30% PEG400 + 65% (20% SBE-CD);

(DMSO: диметилсульфоксид; DMA: диметилацетамид; солютол: полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; PEG400: полиэтиленгликоль 400; SBE-β-CD: сульфобутил-β-циклодекстрин; солевой раствор: физиологический солевой раствор).

До и после введения из глазных орбит животных под анестезией изофлураном отбирали 0,15 мл крови и помещали ее в центрифужную пробирку с EDTAK2. Кровь центрифугировали при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин для сбора плазмы. Временные точки забора крови для группы внутривенного введения и группы внутрижелудочного введения были следующими: 0 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч и 24 ч. До проведения анализа и обнаружения все образцы хранили при -60°C. Количественный анализ образцов выполняли посредством LC-MS/MS.

Таблица 2.2. Фармакокинетические параметры соединений по настоящему изобретению в плазме крови мышей

Исследуемое соединение	Режим введения*	AUC ₀₋₁ (нг/мл·ч)
Соединение 10	в/ж (10 мг/кг)	17480±5264
Соединение 11	в/ж (10 мг/кг)	8748±4649
Хиральный изомер 1 соединения 19	в/ж (10 мг/кг)	13407±4034

Трифторацетатная соль хирального изомера 2 соединения 19	в/ж (10 мг/кг)	8304±2852
Хиральный изомер 2 соединения 20	в/ж (10 мг/кг)	3938±1106
Контрольное соединение 1	в/ж (10 мг/кг)	2322±146

*Примечание: в/ж (внутрижелудочное) введение соединения.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются эффективной абсорбцией при пероральном введении у мышей.

Пример исследования 3. Исследование влияния на калиевый ионный канал hERG

Экспериментальная платформа: электрофизиологическая ручная система фиксации потенциала

Клеточная линия: клеточная линия яичника китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующая калиевый ионный канал hERG

Способ проведения эксперимента: в отношении клеток CHO (яичника китайского хомячка), стабильно экспрессирующих калиевый канал hERG, использовали методику локальной фиксации потенциала в конфигурации "целая клетка" для регистрации тока в калиевом канале hERG при комнатной температуре. Стекланный микроэлектрод получали из заготовки для стекланных электродов (BF150-86-10, Sutter) с помощью пуллера. Сопротивление на острие после заполнения жидкостью электрода составляло приблизительно 2-5 МΩ. Стекланный микроэлектрод может быть присоединен к усилителю фиксации потенциала путем вставки стеклнного микроэлектрода в зонд-усилитель. Фиксацию потенциала и регистрацию данных контролировали и записывали посредством программного обеспечения pClamp 10 с помощью компьютера. Частота отбора проб составляла 10 кГц, и частотная фильтрация составляла 2 кГц. После того, как получали данные для целых клеток, клетки фиксировали при -80 мВ, и шаговое напряжение, которое индуцировало ток в калиевом канале hERG (I_{hERG}), деполяризовали от -80 мВ до +20 мВ в течение 2 с, затем реполяризовали до -50 мВ и возвращали к -80 мВ через 1 с. Данную стимуляцию напряжением осуществляли каждые 10 с и процесс введения начинали после того, как было подтверждено, что ток в калиевом канале hERG является стабильным (по меньшей мере 1 минуту). Соединение вводили в течение по меньшей мере 1 минуты для каждой исследуемой концентрации и по меньшей мере 2 клетки ($n \geq 2$) тестировали в случае каждой концентрации.

Обработка данных. Обработку аналитических данных проводили с применением программного обеспечения pClamp 10, GraphPad Prism 5 и Excel. Степень ингибирования тока в калиевом канале hERG (максимальное значение следового тока hERG индуцировалось при -50 мВ) при разных концентрациях соединения рассчитывали с помощью следующей формулы:

$$\text{Ингибирование, \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%,$$

где "Ингибирование, %" представляет собой процентную долю ингибирования тока в калиевом канале hERG соединением, и I и I_0 представляют собой амплитуду тока калия в hERG после введения и до него соответственно.

Соединение IC_{50} рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5 путем аппроксимации в соответствии со следующим уравнением:

$$Y = \text{Нижнее значение} + (\text{Верхнее значение} - \text{Нижнее значение}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{угловой коэффициент Хилла}))},$$

где X представляет собой значение Log исследуемой концентрации исследуемого образца, Y представляет собой процентную долю ингибирования при соответствующей концентрации, а Нижнее значение и Верхнее значение представляют собой минимальную и максимальную процентные доли ингибирования соответственно.

Таблица 3. Значения IC_{50} исследуемых соединений в отношении ингибирования тока в калиевом канале hERG

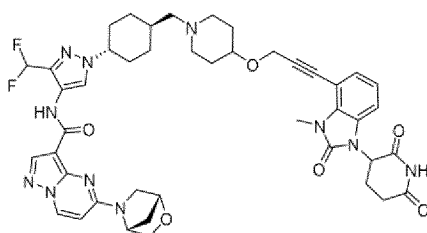
Соединение	IC_{50} (мкМ)
Соединение 10	> 30
Соединение 11	> 30
Хиральный изомер 1 соединения 19	> 20
Трифторацетатная соль хирального изомера 2 соединения 19	> 40
Соединение 12	> 30
Соединение 2	В
Хиральный изомер 1 соединения 20	> 40
Хиральный изомер 2 соединения 20	> 40
Хиральный изомер 2 соединения 23	> 40
Хиральный изомер 1 соединения 24	> 40
Хиральный изомер 1 соединения 25	> 40
Хиральный изомер 2 соединения 25	> 40

Контрольное соединение 1	0,6421
--------------------------	--------

Примечания: в таблице 3 $1 < B \leq 30$.

Вывод: соединения по настоящему изобретению не демонстрируют очевидный ингибирующий эффект в отношении калиевых каналов hERG.

Контрольное соединение 1 имеет следующую структуру и синтезировано со ссылкой на патент WO 2020113233 A1.



**Контрольное
соединение 1**

Пример исследования 4. Фармакокинетическое исследование на крысах

Подопытные животные: самцы крыс SD, приблизительно 200 г, возраст 6-8 недель, 6 крыс/соединение, приобретены у Chengdu Ddossy Experimental Animals Co., Ltd.

План исследования: В день проведения эксперимента 6 крыс SD группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 12-14 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения.

Таблица 4.1. Информация о введении

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самец	Исследуемое соединение	Доза вводимого соединения (мг/кг)	Концентрация вводимого соединения (мг/мл)	Объем вводимого соединения (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	3	Соединение по настоящему изобретению или	2,5	0,5	5	Плазма крови	Внутривенное введение

		контрольное соединение					
G2	3	Соединение по настоящему изобретению или контрольное соединение	10	1	10	Плазма крови	Внутрижелудочное введение

Среда-носитель для внутривенного введения: 5% DMA + 5% солютота + 90% солевого раствора;

среда-носитель для внутрижелудочного введения: 5% DMSO + 30% PEG400 + 65% (20% SBE-CD);

(DMSO: диметилсульфоксид; DMA: диметилацетамид; солютот: полиэтиленгликоль-15-гидроксистеарат; PEG400: полиэтиленгликоль 400; SBE-β-CD: сульфобутил-β-циклодекстрин; солевой раствор: физиологический солевой раствор).

До и после введения из глазных орбит животных под анестезией изофлураном отбирали 0,15 мл крови и помещали ее в центрифужную пробирку с EDTAK2. Кровь центрифугировали при 6000 об/мин и 4°C в течение 5 мин для сбора плазмы. Временные точки забора крови для группы внутривенного введения и группы внутрижелудочного введения были следующими: 0 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 24 ч. До проведения анализа и обнаружения все образцы хранили при -60°C. Количественный анализ образцов выполняли посредством LC-MS/MS.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются эффективной абсорбцией при пероральном введении у крыс.

Пример исследования 5. Фармакокинетическое исследование на собаках породы бигль

Подопытные животные: самцы собак породы бигль, приблизительно 8-11 кг, 6 собак породы бигль/соединение, приобретены у Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.

Способ проведения эксперимента: в день проведения эксперимента 6 собак породы бигль группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 14-18 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения.

Таблица 5.1. Информация о введении

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самец	Исследуемое соединение	Доза вводимого соединения (мг/кг)	Концентрация вводимого соединения (мг/мл)	Объем вводимого соединения (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	3	Соединение по настоящему изобретению или контрольное соединение	1	1	1	Плазма крови	Внутривенное введение
G2	3	Соединение по настоящему изобретению или контрольное соединение	5	1	5	Плазма крови	Внутрижелудочное введение

Среда-носитель для внутривенного введения: 10% DMA + 5% солютола + 85% солевого раствора;

среда-носитель для внутрижелудочного введения: 5% DMSO + 30% PEG400 + 65% (20% SBE-CD);

до и после введения образец крови объемом 1 мл отбирали из яремных вен или вен конечностей и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Кровь центрифугировали при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин для сбора плазмы. Временные точки забора крови для группы внутривенного введения и группы внутрижелудочного введения были следующими: 0 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 24 ч. До

проведения анализа и обнаружения все образцы хранили при -60°C . Количественный анализ образцов выполняли посредством LC-MS/MS.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются эффективной абсорбцией при пероральном введении у собак.

Пример исследования 6. Фармакокинетическое исследование на обезьянах

Подопытные животные: самцы яванских макак, приблизительно 3-5 кг, возраст 3-6 лет, 6 обезьян/соединение, приобретены у Suzhou Xishan Biotechnology Inc.

Способ проведения эксперимента: в день проведения эксперимента 6 обезьян группировали произвольным образом в зависимости от их массы тела. Животных лишали пищи при сохранении доступа к воде в течение 14-18 ч за один день до введения и кормили через 4 ч после введения.

Таблица 6.1. Информация о введении

Группа	Номер	Информация о введении					
	Самец	Исследуемое соединение	Доза вводимого соединения (мг/кг)	Концентрация вводимого соединения (мг/мл)	Объем вводимого соединения (мл/кг)	Собранные образцы	Способ введения
G1	3	Соединение по настоящему изобретению или контрольное соединение	1	1	1	Плазма крови	Внутривенное введение
G2	3	Соединение по настоящему изобретению или	5	1	5	Плазма крови	Внутрижелудочное введение

		контрольно е соединение					
--	--	-------------------------------	--	--	--	--	--

Среда-носитель для внутривенного введения: 10% DMA + 5% солютола + 85% солевого раствора;

среда-носитель для внутрижелудочного введения: 5% DMSO + 30% PEG400 + 65% (20% SBE-CD);

до и после введения образец крови объемом 1 мл отбирали из вен конечностей и помещали в центрифужную пробирку с EDTAK2. Кровь центрифугировали при 5000 об/мин и 4°C в течение 10 мин для сбора плазмы. Временные точки забора крови для группы внутривенного введения и группы внутрижелудочного введения были следующими: 0 мин, 5 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч и 24 ч. До проведения анализа и обнаружения все образцы хранили при -60°C. Количественный анализ образцов выполняли посредством LC-MS/MS.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются эффективной абсорбцией при пероральном введении у обезьян.

Пример исследования 7. Исследование стабильности в микросомах печени

В этом эксперименте микросомы печени пяти видов, включающих человека, обезьяну, собаку, крысу и мышь, использовали в качестве моделей *in vitro* для оценки метаболической стабильности исследуемого соединения.

При 37°C 1 мкМ исследуемого соединения инкубировали совместно с микросомальным белком и коферментом NADPH. В заданные моменты времени реакции (5 мин, 10 мин, 20 мин, 30 мин и 60 мин) реакцию останавливали добавлением ледяного ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт. Для измерения концентрации исследуемого соединения в образце использовали способ LC-MS/MS. Рассчитывали $T_{1/2}$ с использованием натурального логарифма (\ln) остаточного содержания лекарственного средства в инкубационной системе и время инкубации. Кроме того, дополнительно рассчитывали внутренний клиренс в микросомах печени $CL_{int(mic)}$ и внутренний клиренс в печени $CL_{int(Liver)}$.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей стабильностью в микросомах печени.

Пример исследования 8. Исследование ингибирования фермента CYP450

Цель данного исследования заключалась в оценке воздействия исследуемого соединения на активность пяти изоферментов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и

CYP3A4) микросомального цитохрома P450 (CYP) печени человека с использованием системы испытания *in vitro*. Специфические маркерные субстраты для изоферментов CYP450 инкубировали с микросомами печени человека и исследуемыми соединениями в разных концентрациях, а для инициации реакции добавляли восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH). После завершения реакции образец обрабатывали и использовали жидкостную хроматографию с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) для количественного определения метаболитов, продуцируемых специфическими субстратами, определяли изменения активности фермента CYP и рассчитывали значение IC₅₀ для оценки ингибирующего потенциала исследуемого соединения в отношении каждого подтипа фермента CYP.

Вывод: соединения по настоящему изобретению не демонстрируют очевидный ингибирующий эффект в отношении подтипов фермента CYP450.

Пример исследования 9. Исследования в отношении проницаемости с использованием CaCO₂

В эксперименте использовали монослой клеток Caco-2, инкубируемых в трех повторностях в 96-луночном планшете Transwell. Раствор буфера для переноса (HBSS, 10 mM HEPES, pH 7,4 ± 0,05), содержащий соединение по настоящему изобретению (2 мкМ) или контрольные соединения – дигоксин (10 мкМ), надолол (2 мкМ) и метопролол (2 мкМ), добавляли в крайнюю ячейку для осуществления введения с апикальной стороны или с базальной стороны. DMSO-содержащий раствор буфера для переноса добавляли в соответствующую принимающую крайнюю ячейку. После инкубирования в течение 2 часов при 37 ± 1°C планшет с клетками убирали и соответствующее количество образцов отбирали с апикальной стороны и базальной стороны и переносили в новый 96-луночный планшет. Затем добавляли внутренний стандарт, содержащий ацетонитрил, для осаждения белка. Образцы анализировали с использованием LC-MS/MS и определяли концентрации соединений по настоящему изобретению и контрольных соединений. Данные о концентрации использовали для расчета коэффициентов кажущейся проницаемости при переносе от апикальной стороны к базальной стороне и от базальной стороны к апикальной стороне клеточного монослоя и, соответственно, для расчета коэффициента эффлюкса. Целостность клеточного монослоя после 2 ч инкубирования оценивали по утечке Люцифера желтого.

Вывод: соединения по настоящему изобретению характеризуются надлежащей проницаемостью CaCO₂.

Пример исследования 10. Исследование разрушающей активности в отношении Ikaros в клетках hPBMC (24 часа)

Клетки hPBMC представляют собой мононуклеарные клетки периферической крови человека. У здоровых добровольцев отбирали периферическую венозную кровь и выделяли hPBMC посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла (Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, кат. № 17-1140-02). Условия культивирования: RPMI-1640 + 10% FBS + 1% раствор пенициллина и стрептомицина. Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Клетки высевали в 24-луночный планшет при 1 × 10⁶ клеток/луночка. После высевания добавляли соединения в разных концентрациях и клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 часов. После завершения культивирования клетки собирали и добавляли буфер для лизиса RIPA (Beyotime, кат. № P0013B). Клетки подвергали лизису на льду в течение 20 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин и 4°C в течение 10 минут. Собирали надосадочную жидкость в качестве образца белка и определяли количество белка с использованием набора BCA (Beyotime, кат. № P0009), а затем белок разбавляли до 1 мг/мл. Определяли уровни экспрессии Ikaros (CST, кат. № 14859S) и внутреннего стандарта β-актина (CST, кат. № 4970S) с использованием полностью автоматизированного анализатора для проведения количественного вестерн-блоттинга (Proteinsimple). Уровень экспрессии Ikaros относительно внутреннего стандарта рассчитывали с использованием программного обеспечения Compass. Оставшийся белок Ikaros относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с применением формулы (3), а разрушение белка Ikaros относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с использованием формулы (4) с получением максимального уровня разрушения (D_{max}) белка Ikaros лекарственным средством.

Оставшийся Ikaros, % = $Ikaros_{\text{соединение}}/Ikaros_{\text{среда-носитель}} \times 100\%$ формула (3)

Разрушение Ikaros, % = 100% - формула (3) формула (4)

Вывод: соединения по настоящему изобретению не демонстрируют очевидное разрушающее воздействие в отношении белка Ikaros в клетках hPBMC.

Пример исследования 11. Исследование разрушающей активности в отношении Aiolos в клетках hPBMC (24 часа)

Клетки hPBMC представляют собой мононуклеарные клетки периферической крови человека. У здоровых добровольцев отбирали периферическую венозную кровь и выделяли hPBMC посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла (Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, кат. № 17-1140-02). Условия культивирования: RPMI-

1640 + 10% FBS + 1% раствор пенициллина и стрептомицина. Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Клетки высевали в 24-луночный планшет при 1 × 10⁶ клеток/лунка. После высевания добавляли соединения в разных концентрациях и клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 24 часов. После завершения культивирования клетки собирали и добавляли буфер для лизиса RIPA (Beyotime, кат. № P0013B). Клетки подвергали лизису на льду в течение 20 минут и затем центрифугировали при 12000 об/мин и 4°C в течение 10 минут. Собирали надосадочную жидкость в качестве образца белка и определяли количество белка с использованием набора BCA (Beyotime, кат. № P0009), а затем белок разбавляли до 1 мг/мл. Определяли уровни экспрессии Aiolos (CST, кат. № 15103) и внутреннего стандарта β-актина (CST, кат. № 5175S) с использованием полностью автоматизированного анализатора для проведения количественного вестерн-блоттинга (Proteinsimple). Уровень экспрессии Aiolos относительно внутреннего стандарта рассчитывали с использованием программного обеспечения Compass. Оставшийся белок Aiolos относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с использованием формулы (5), а разрушение белка Aiolos относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с использованием формулы (6) с получением максимального уровня разрушения (D_{max}) белка Aiolos лекарственным средством.

Оставшийся Aiolos, % = $Aiolos_{\text{соединение}}/Aiolos_{\text{среда-носитель}} \times 100\%$ формула (5)

Разрушение Aiolos, % = 100% - формула (5) формула (6)

Вывод: соединения по настоящему изобретению не демонстрируют очевидное разрушающее воздействие в отношении белка Aiolos в клетках hPBMC.

Пример исследования 12. Исследование разрушающей активности в отношении IRAK4 в клетках hPBMC (4 часа)

Клетки hPBMC представляют собой мононуклеарные клетки периферической крови человека. У здоровых добровольцев отбирали периферическую венозную кровь и выделяли hPBMC посредством центрифугирования в градиенте плотности фиколла (Ficoll-Paque™ PLUS 1.077, GE, кат. № 17-1140-02). Условия культивирования: RPMI-1640 + 10% FBS + 1% раствор пенициллина и стрептомицина. Клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂. Клетки высевали в 24-луночный планшет при 1 × 10⁶ клеток/лунка. После высевания добавляли соединения в разных концентрациях и клетки культивировали в инкубаторе при 37°C и 5% CO₂ в течение 4 часов. После завершения культивирования клетки собирали и добавляли буфер для лизиса RIPA (Beyotime, кат. № P0013B). Клетки подвергали лизису на льду в течение 20 минут и затем

центрифугировали при 12000 об/мин и 4°C в течение 10 минут. Собирали надосадочную жидкость в качестве образца белка и определяли количество белка с использованием набора BCA (Beyotime, кат. № P0009), а затем белок разбавляли до 1 мг/мл. Определяли уровни экспрессии IRAK4 (CST, кат. № 4363S) и внутреннего стандарта кофилина (CST, кат. № 5175S) с использованием полностью автоматизированного анализатора для проведения количественного вестерн-блоттинга (Proteinsimple). Уровень экспрессии IRAK4 относительно внутреннего стандарта рассчитывали с использованием программного обеспечения Compass. Оставшийся белок IRAK4 относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с использованием формулы (7), а разрушение белка IRAK4 относительно контрольной группы со средой-носителем при разных дозах рассчитывали с использованием формулы (8), где $IRAК4_{\text{соединение}}$ представляло собой уровень экспрессии IRAK4 в группах введения при разных дозах, а $IRAК4_{\text{среда-носитель}}$ представляло собой уровень экспрессии IRAK4 в контрольной группе со средой-носителем. Строили кривую зависимости разрушения IRAK4 от концентрации лекарственного средства с использованием программного обеспечения Graphpad Prism 8 и рассчитывали DC_{50} .

Оставшийся IRAK4, % = $IRAК4_{\text{соединение}}/IRAК4_{\text{среда-носитель}} \times 100\%$ формула (7)

Разрушение IRAK4, % = $100\% - \text{формула (7)}$ формула (8)

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают заданное разрушающее воздействие в отношении белка IRAK4 в клетках hPBMC через 4 ч.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл, где соединение представляет собой соединение, представленное общей формулой (I),

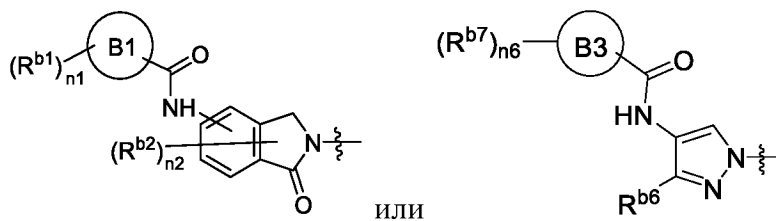
В-L-К (I),

где L выбран из -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-;

каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из $-(\text{CH}_2)_q-$, O, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^L-$, $\text{NR}^L\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{ONR}^L$, $\text{C}=\text{O}$, $-\text{R}^L\text{C}=\text{CR}^L-$, $\text{C}\equiv\text{C}$ или связи;

R^L выбран из H или C_{1-6} алкила;

каждый из Cy1, Cy2, Cy3 и Cy4 независимо выбран из связи, 4-7-членного моногетероциклического кольца, 4-10-членного конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного спирогетероциклического кольца, 7-10-членного гетероциклического кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где арил, гетероарил, циклоалкил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, CN, NH_2 , $=\text{O}$, C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкила, гидроксилзамещенного C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероарил, моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, спирогетероциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо с мостиковой связью содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;



В выбран из

каждый из B1 и B3 независимо выбран из C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, $=\text{O}$, OH, NH_2 , CN, CF_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, CHF_2 , C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{b21}$, $-\text{OR}^{b21}$, $-\text{N}(\text{R}^{b21})_2$,

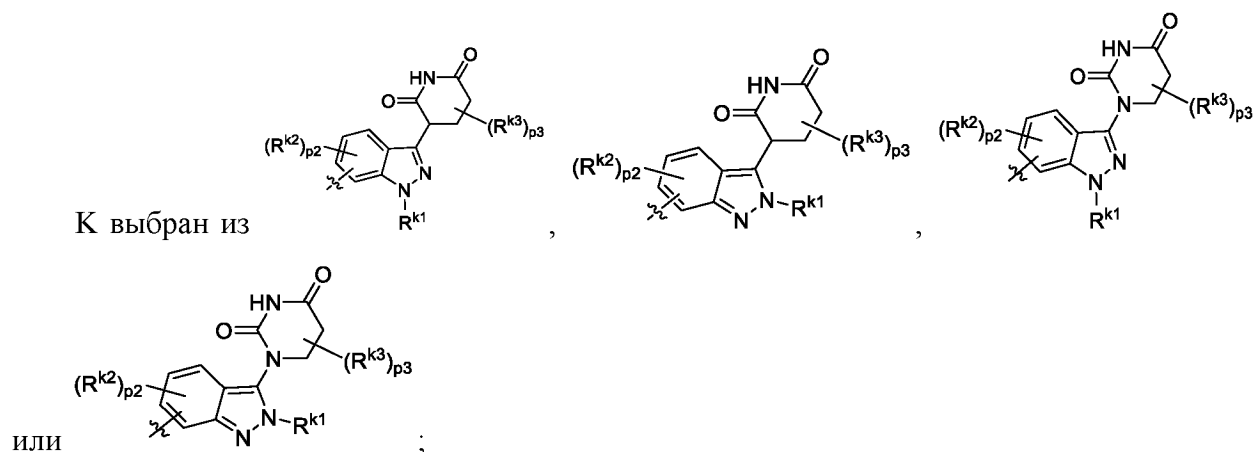
С₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, -N(R^{b21})₂, CN, CF₃, C(=O)OH, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₃₋₆циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклила или R^{b7a}, и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

R^{b7a} выбран из С₁₋₄алкила, -С₃₋₆циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, -С₁₋₄алкилен-С₃₋₆циклоалкила, -С₁₋₄алкилен-4-10-членного гетероциклила, -О-С₃₋₆циклоалкила, -О-4-10-членного гетероциклила, -NH-С₃₋₆циклоалкила, -NH-4-10-членного гетероциклила, -N(С₁₋₄алкил)-С₃₋₆циклоалкила или -N(С₁₋₄алкил)-4-10-членного гетероциклила, где R^{b7a} необязательно замещен 1-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, -N(R^{b21})₂, CN, CF₃, C(=O)OH, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₃₋₆циклоалкила или 4-10-членного гетероциклила, и гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{b2} и R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, -C(=O)N(R^{b21})₂, -N(R^{b21})₂, CN, CF₃, C(=O)OH, CHF₂, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₃₋₆циклоалкила, -(CH₂)_n-R^{b21}, -OR^{b21}, С₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, CF₃, C(=O)OH, С₁₋₄алкила, С₁₋₄алкокси, С₃₋₆циклоалкила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый R^{b21} независимо выбран из H, С₁₋₆алкила, С₁₋₄алкокси, С₃₋₆циклоалкила, С₆₋₁₀арила, 5-10-членного гетероарила или 4-10-членного гетероциклила, где алкил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CN, CF₃, C(=O)OH, С₁₋₄алкила, С₃₋₆циклоалкила или С₁₋₄алкокси, и гетероарил или гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

n выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;



каждый R^{k1} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, где алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CF_3 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или C_{3-6} циклоалкила;

каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CF_3 , CN, $C(=O)OH$, $C(=O)NH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, где алкил или алкокси необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH_2 ;

или два R^{k3} вместе с атомами углерода или остовами кольца, к которым они непосредственно присоединены, образуют 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл, где карбоцикл или гетероцикл необязательно дополнительно замещен 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH_2 , CN, $C(=O)OH$, $C(=O)NH_2$, C_{1-4} алкила или C_{1-4} алкокси, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

q выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из n_1 , n_2 и n_6 независимо выбран из 0, 1, 2 или 3;

каждый из p_2 и p_3 независимо выбран из 0, 1, 2, 3 или 4;

необязательно 0-50 атомов H соединения, представленного общей формулой (I), заменены 0-50 атомами D.

2. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 1, где

каждый из Cu_1 , Cu_2 , Cu_3 и Cu_4 независимо выбран из связи, 4-7-членного азотсодержащего моногетероциклического кольца, 4-10-членного азотсодержащего конденсированного гетероциклического кольца, 5-12-членного азотсодержащего спирогетероциклического кольца, 7-10-членного азотсодержащего гетероциклического

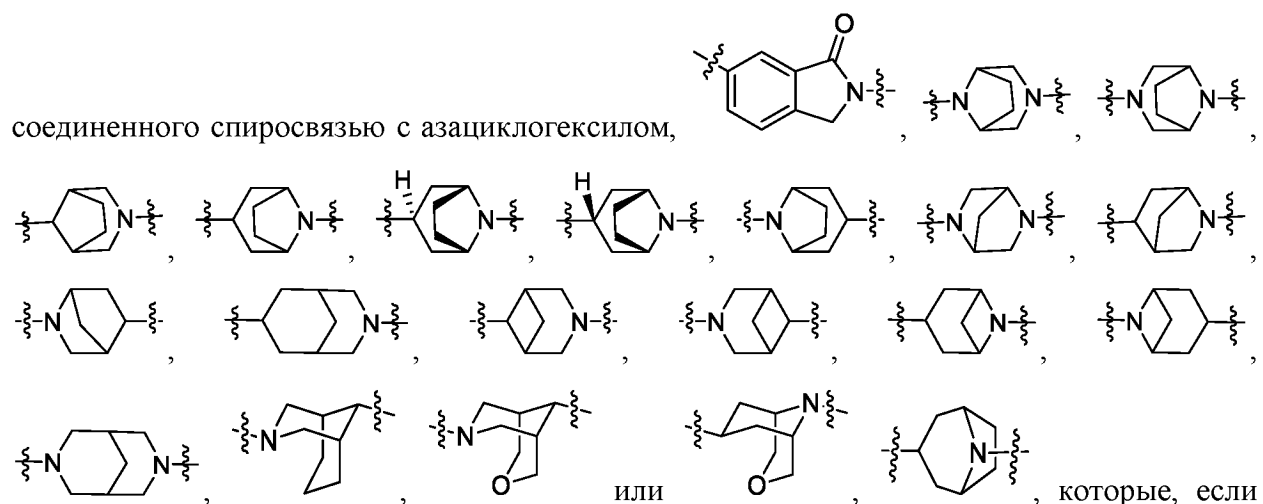
кольца с мостиковой связью, 3-7-членного моноциклоалкила, 4-10-членного конденсированного циклоалкила, 5-12-членного спироциклоалкила, 7-10-членного циклоалкила с мостиковой связью, 5-10-членного гетероарила или 6-10-членного арила, где моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, C(=O)OH, CN, NH₂, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси, и моногетероциклическое кольцо, конденсированное гетероциклическое кольцо, гетероциклическое кольцо с мостиковой связью, спирогетероциклическое кольцо или гетероарил содержат 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N.

3. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 2, где

R^L выбран из H, метила или этила;

каждый из Cy₁, Cy₂, Cy₃ и Cy₄ независимо выбран из связи или одной из следующих замещенных или незамещенных групп: циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азациклопентила, пиперидила, морфолинила, пиперазинила, фенила, циклопропила, конденсированного с циклопропилом, циклопропила, конденсированного с циклобутилом, циклопропила, конденсированного с циклопентилом, циклопропила, конденсированного с циклогексилом, циклобутила, конденсированного с циклобутилом, циклобутила, конденсированного с циклопентилом, циклобутила, конденсированного с циклогексилом, циклопентила, конденсированного с циклопентилом, циклопентила, конденсированного с циклогексилом, циклогексила, конденсированного с циклогексилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопропилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопропила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклобутилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с циклогексилом, циклопропила, конденсированного с азетидинилом, циклопропила, конденсированного с азациклопентилом, циклопропила, конденсированного с азациклогексилом, циклобутила, конденсированного с азетидинилом,

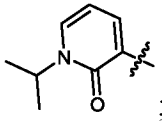
циклобутила, конденсированного с азабициклопентилом, циклобутила, конденсированного с азабициклогексилом, циклопентила, конденсированного с азетидинилом, циклопентила, конденсированного с азабициклопентилом, циклопентила, конденсированного с азабициклогексилом, циклогексила, конденсированного с азетидинилом, циклогексила, конденсированного с азабициклопентилом, циклогексила, конденсированного с азабициклогексилом, азетидинила, конденсированного с азетидинилом, азетидинила, конденсированного с азабициклопентилом, азетидинила, конденсированного с азабициклогексилом, азабициклопентила, конденсированного с азабициклопентилом, азабициклопентила, конденсированного с азабициклогексилом, азабициклогексила, конденсированного с азабициклогексилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, циклобутила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, циклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, циклогексила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азетидинилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азетидинила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклопентилом, азабициклопентила, соединенного спиросвязью с азабициклогексилом, азабициклогексила,



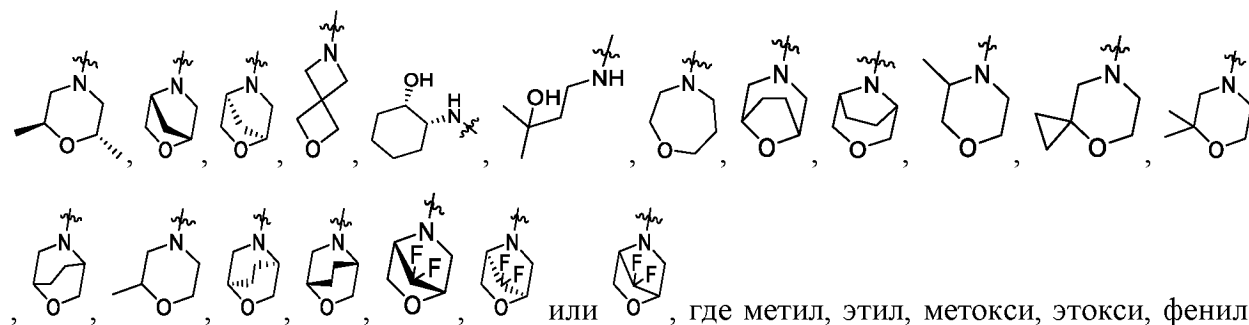
замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, C(=O)OH, CN, =O, C₁₋₄алкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, гидроксилзамещенного C₁₋₄алкила или C₁₋₄алкокси;

каждый из В1 и В3 независимо выбран из пиразолила, оксазолила, диоксазолила, оксадиазолила, триазолила, имидазолила, тетразолила, пирролила, тиенила, тиазолила,

тиадиазолила, пиридила, фенила, пирозина, пиримидила, пиридазина, тиенопирозина, бензимидазолила, пиридопирозина, пиримидопирозина,

имидазопиридазина, пиридопирозина, пирролопиридина или  ;

каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, OH, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, метила, этила, метокси, этокси, фенила, пирролила, пиридила, морфолинила,



, где метил, этил, метокси, этокси, фенил, пирролил, пиридил или морфолинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, C₃₋₆циклоалкила или R^{b7a} ;

или каждый из R^{b1} и R^{b7} независимо выбран из азетидинила, азапентина, пиперидила, пиперазина, морфолинила или 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептана, где R^{b1} и R^{b7} необязательно замещены 1-4 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, OH, =O, CN, CF₃, NH₂, NHC₁₋₄алкила, N(C₁₋₄алкил)₂, NHCH₂C₃₋₆циклоалкила, галогензамещенного C₁₋₄алкила, цианозамещенного C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилен-OH, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, -CH₂-O-C₁₋₄алкила, -CH₂-C₃₋₆циклоалкила, -O-C₃₋₆циклоалкила, -NH-C₃₋₆циклоалкила, C₃₋₆циклоалкила, -CH₂-4-7-членного гетероциклоалкила, -O-4-7-членного гетероциклоалкила, -NH-4-7-членного гетероциклоалкила или 4-7-членного гетероциклоалкила, и гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, выбранные из O, S или N;

каждый из R^{b2} и R^{b6} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, =O, CF₃, CHF₂, OH, NH₂, NH(метил), NH(этил), NH(пропил), NH(изопропил), N(метил)₂, N(этил)₂, CN, метила, этила, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, морфолинила, пиперазина, пирролидила, пиперидила или оксазолидинила, где метил, этил, метокси, этокси, пропокси, изопропилокси, морфолинил, пиперазинил, пирролидил, пиперидил или оксазолидинил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси или C₃₋₆циклоалкила;

каждый R^{k1} независимо выбран из H, метила, этила, пропила, изопропила, этенила, пропенила, аллила, этинила, пропила, пропаргила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азетидинила, азапентина, пиперидила,

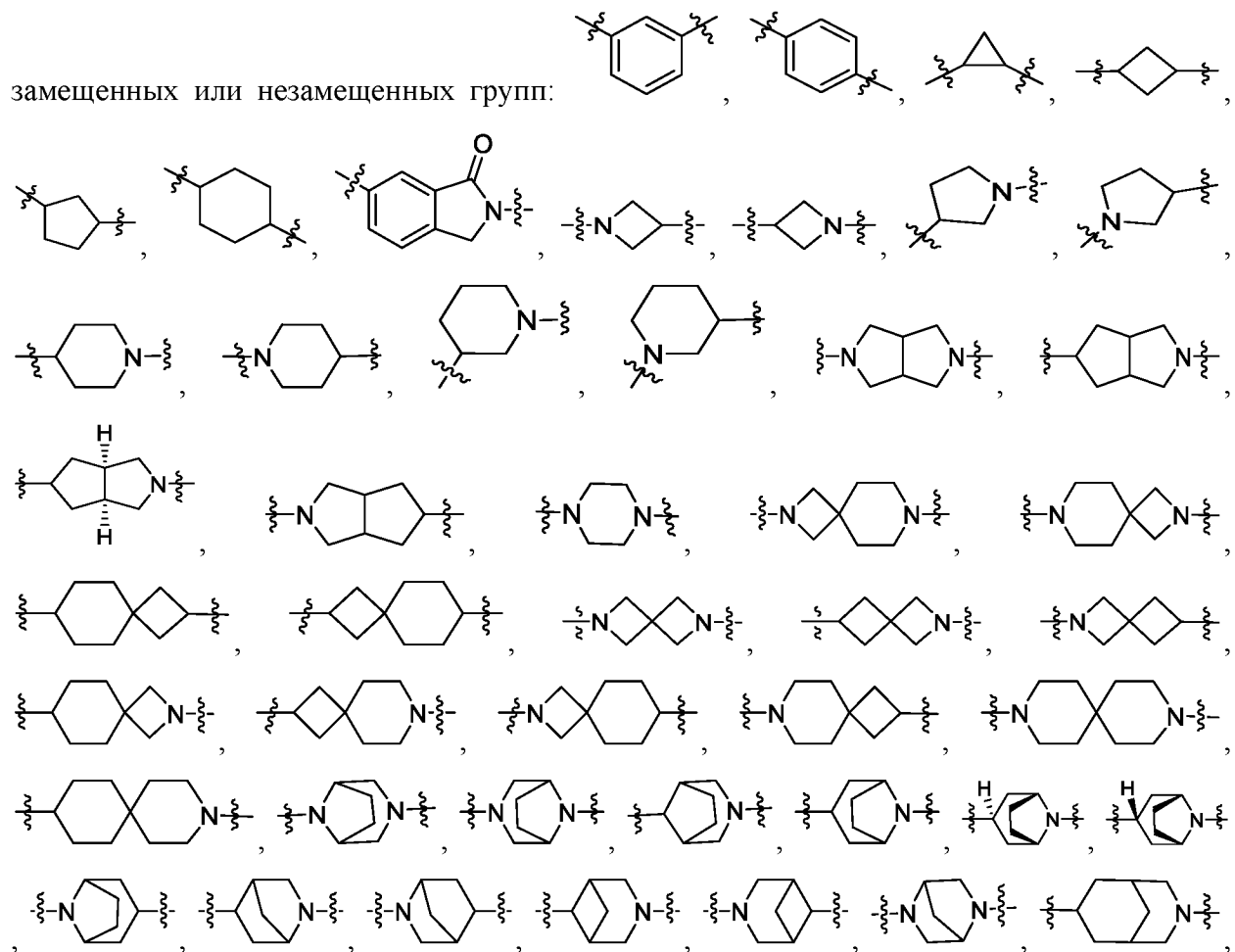
оксациклобутила, оксациклопентила или оксациклогексила, где метил, этил, пропил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, азетидинил, азациклопентил, пиперидил, оксациклобутил, оксациклопентил или оксациклогексил необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH, CN, CF₃, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, этенила, пропенила, аллила, этинила, пропинала, пропаргила или C₃₋₆циклоалкила;

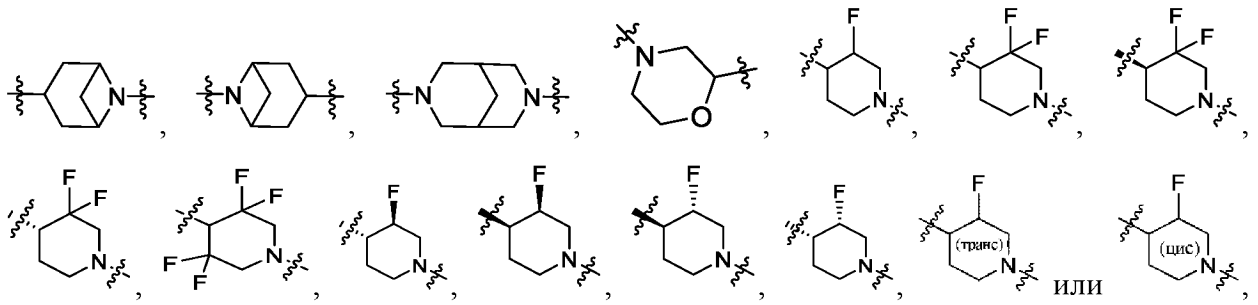
каждый из R^{k2} и R^{k3} независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, CF₃, CN, C(=O)OH, C(=O)NH₂, метила, этила, метокси или этокси, где метил, этил, метокси или этокси необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, Cl, Br, I, OH или NH₂;

каждый p₂ или p₃ независимо выбран из 0, 1 или 2.

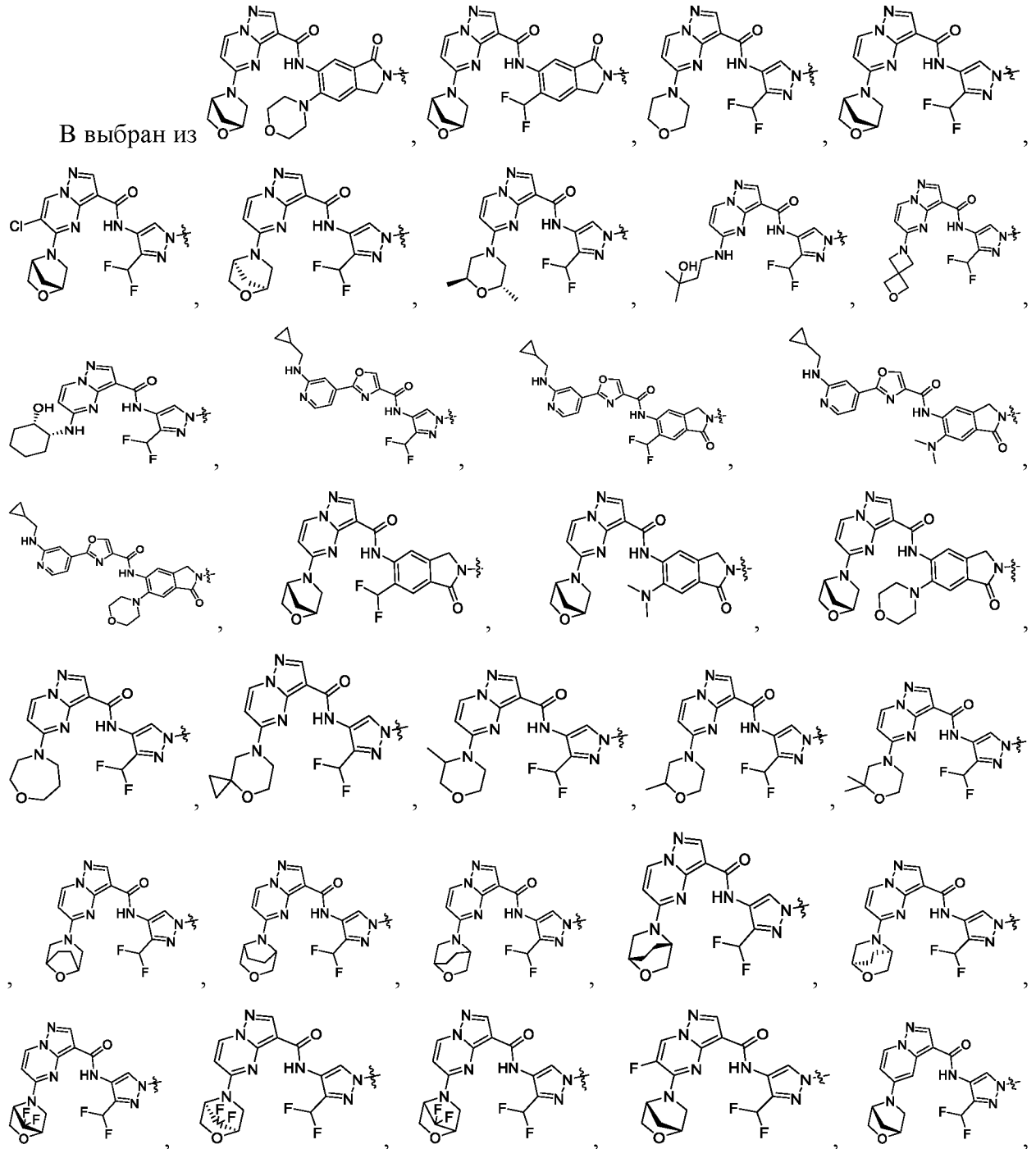
4. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 3, где

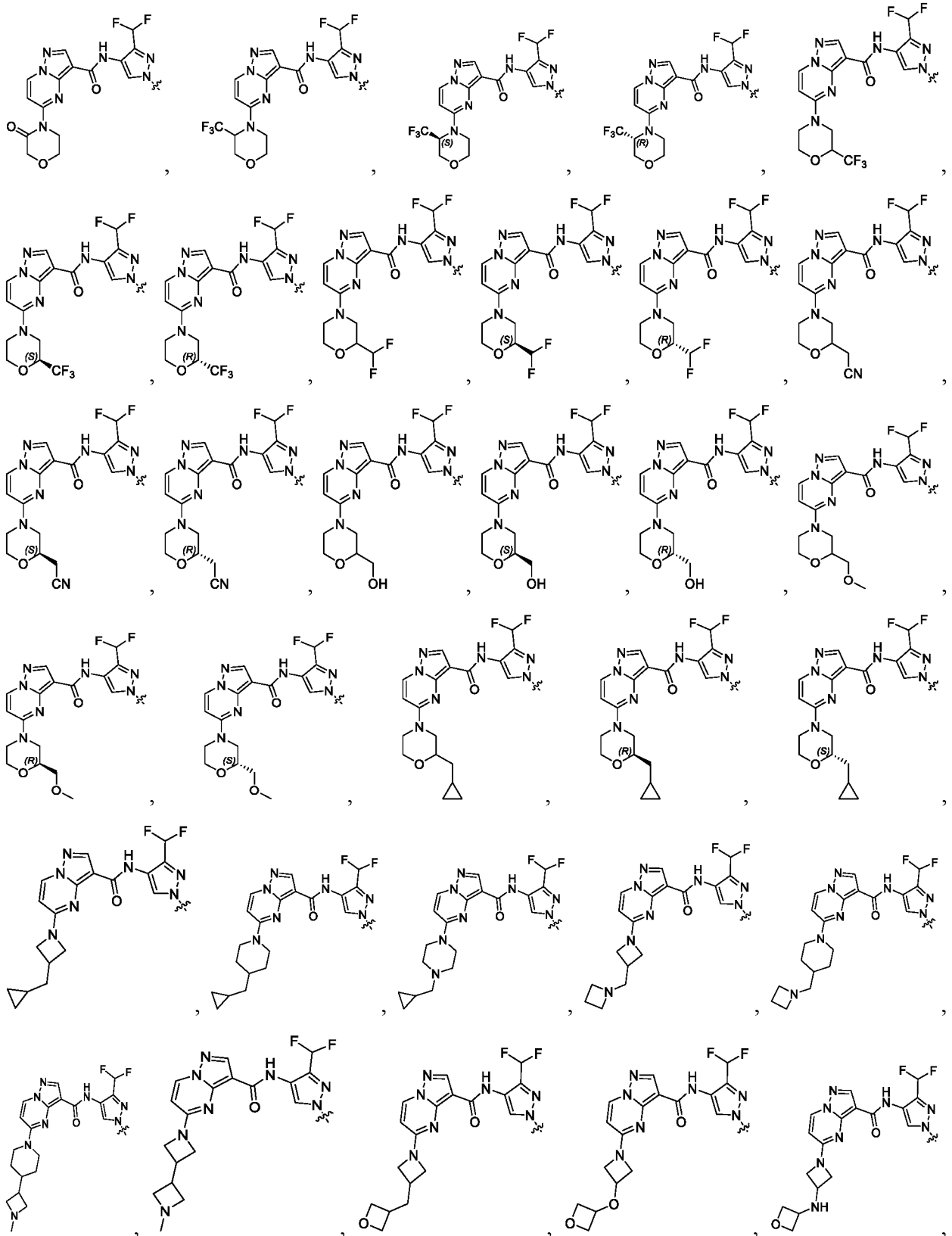
каждый из Cy₁, Cy₂, Cy₃ и Cy₄ независимо выбран из связи или одной из следующих

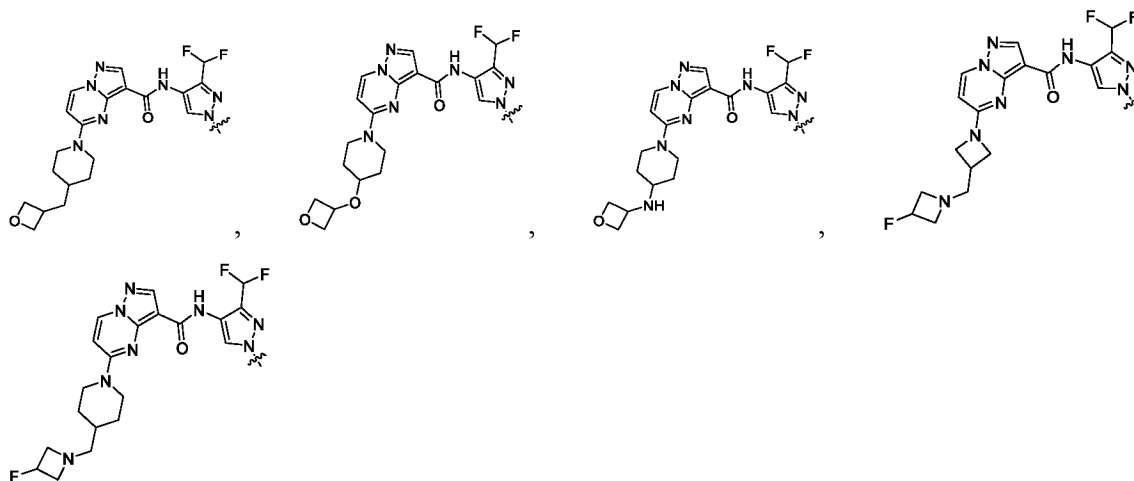




которые, если замещены, необязательно дополнительно замещены 0-4 заместителями, выбранными из H, F, CF₃, метила, =O, гидроксиметила, C(=O)OH, CN или NH₂;





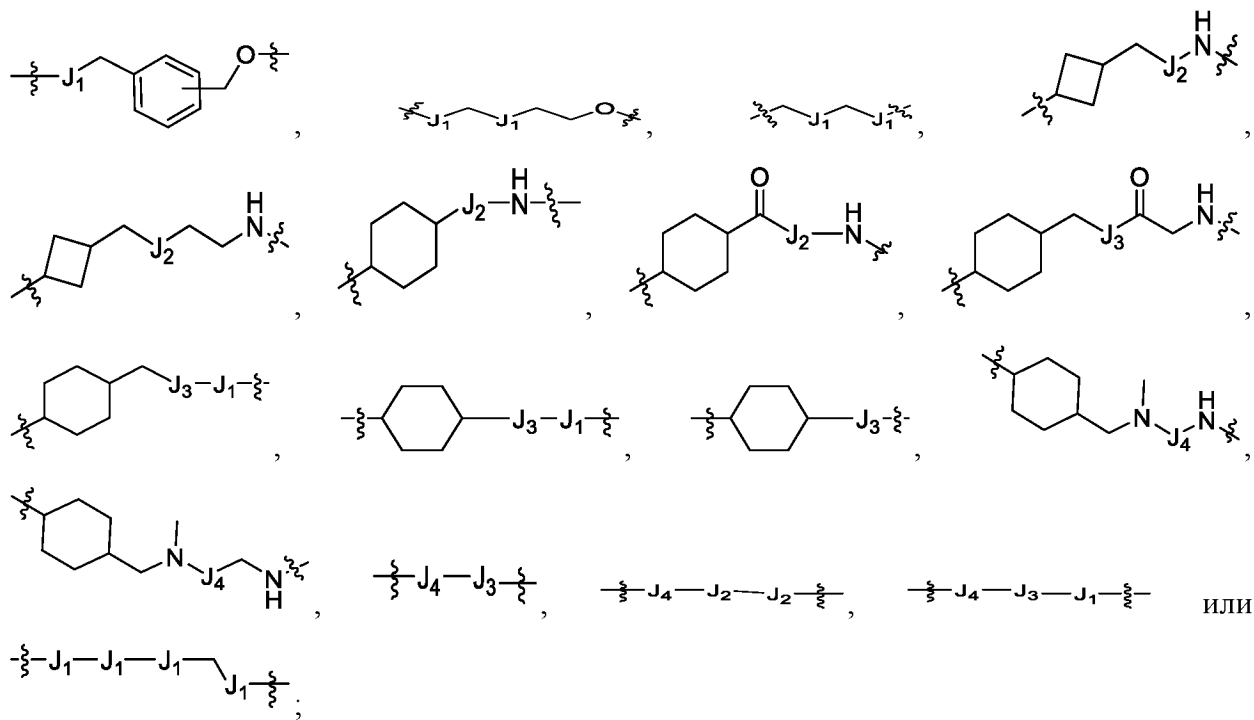


5. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 4, где

L выбран из связи, -Cy1-, -Cy1-Ak2-, -Cy1-Ak2-Ak3-, -Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-, -Cy1-Ak2-Cy2-, -Cy1-Cy2-Ak3-, -Cy1-Cy2-Ak3-Cy4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-, -Cy1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Ak3-Cy3-Cy4-, -Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Cy4-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-, -Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Ak4-, -Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Ak2-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Cy2-Ak3-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Ak4-, -Cy1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak5-, -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-, -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-, -Ak1-Cy1-Cy2-, -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4- или -Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-;

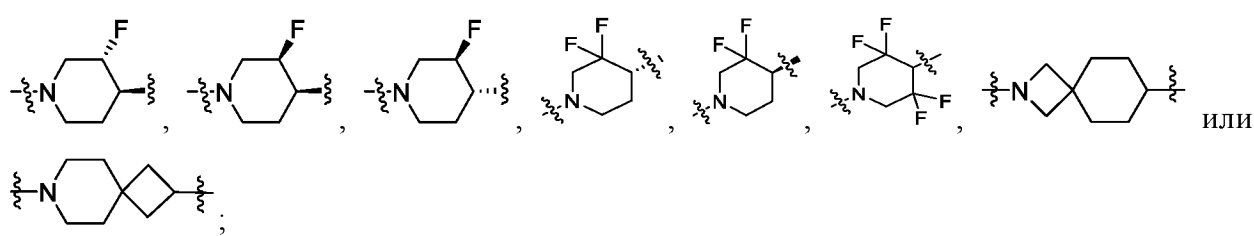
каждый из Ak1, Ak2, Ak3, Ak4 и Ak5 независимо выбран из O, C≡C, CH₂, CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂, CH₂N(CH₃), CH₂CH₂N(CH₃), N(CH₃), NH, C(=O), C(=O)N(CH₃), N(CH₃)C(=O), C(=O)NH или NHC(=O).

6. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 4, где

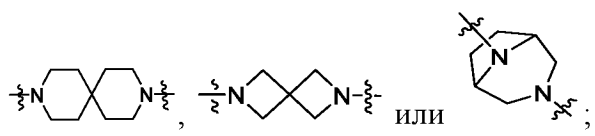


каждый J_1 независимо выбран из ИЛИ

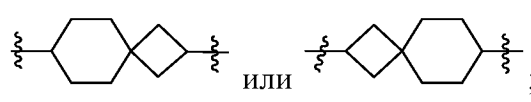
каждый J_2 независимо выбран из ИЛИ



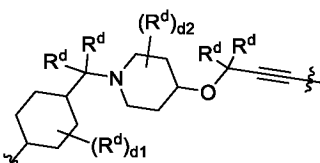
каждый J_3 независимо выбран из ИЛИ



каждый J_4 независимо выбран из ИЛИ



каждый J_5 независимо выбран из ;



или L выбран из ;

R^d выбран из H или D и по меньшей мере один R^d выбран из D;

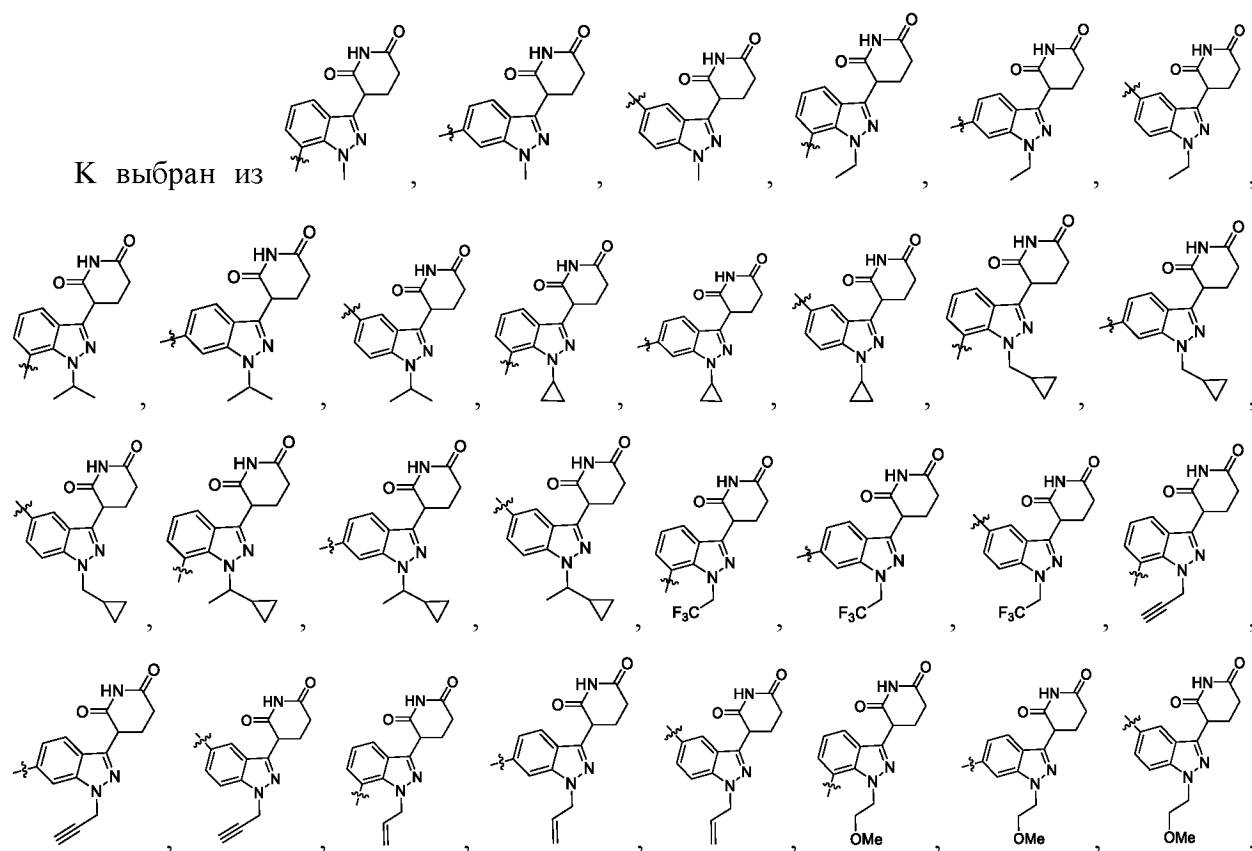
$d1$ выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10;

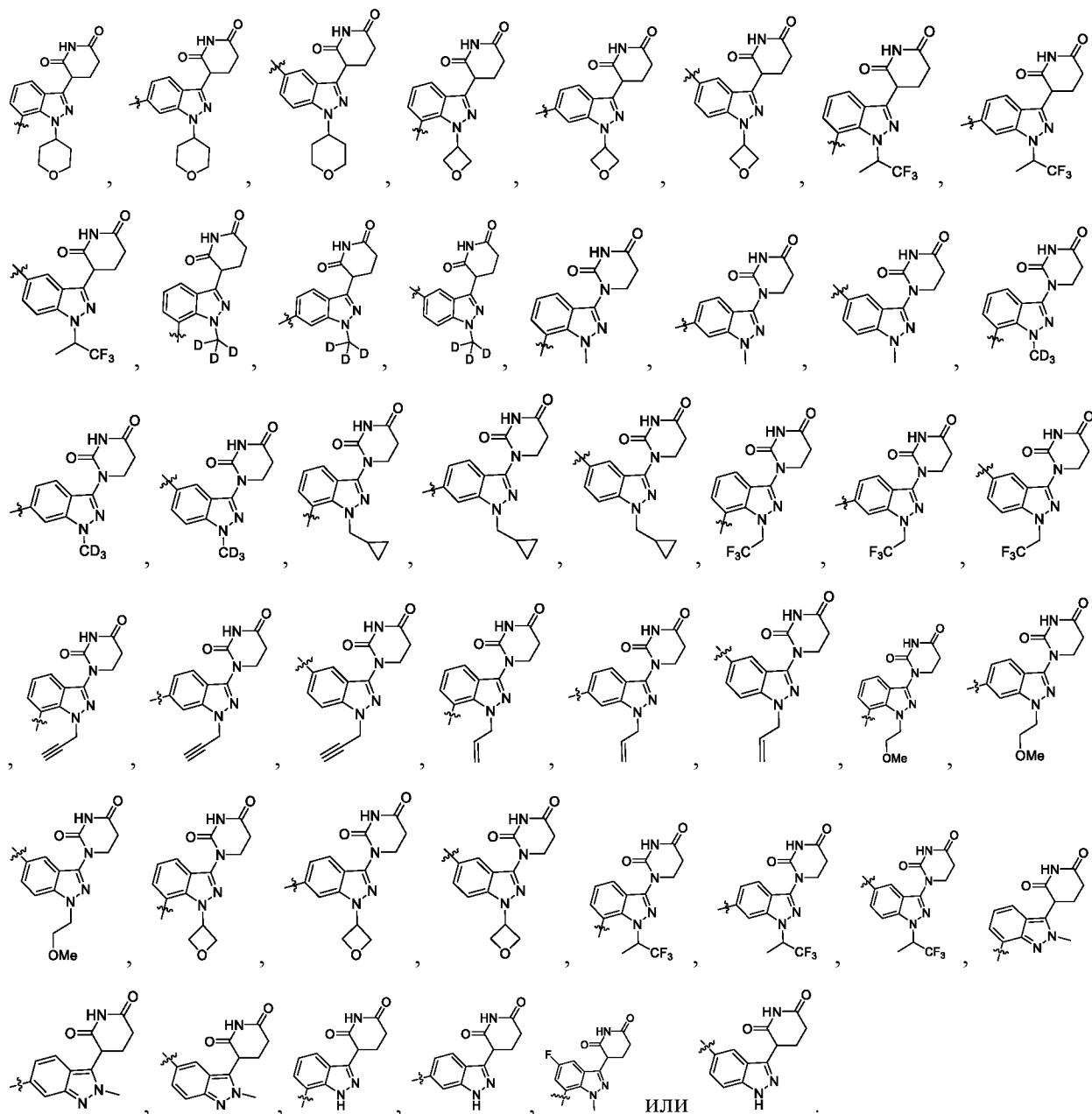
$d2$ выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9.

7. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 4, где

L выбран из группы, представленной в таблице L-1, где левая сторона группы связана с B.

8. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по пп. 5-7, где





9. Соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемая соль или эвтектический кристалл по п. 1, где соединение выбрано из одной из структур, представленных в таблице Р-1.

10. Фармацевтическая композиция, характеризующаяся тем, что содержит соединение или его стереоизомер, дейтерированное соединение, сольват, пролекарство на его основе, его метаболит, фармацевтически приемлемую соль или эвтектический кристалл по любому из пп. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель, где предпочтительно фармацевтическая композиция содержит 1-1500 мг соединения или его стереоизомера,

дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-9.

11. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с активностью или количественным уровнем экспрессии IRAK4.

12. Применение соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10 в получении лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с ингибированием или разрушением IRAK4.

13. Применение по п. 12, где заболевание выбрано из аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания или рака.

14. Способ лечения заболевания у млекопитающего, отличающийся тем, что способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, дейтерированного соединения, сольвата, пролекарства на его основе, его метаболита, фармацевтически приемлемой соли или эвтектического кристалла по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10, где терапевтически эффективное количество составляет предпочтительно 1-1500 мг, и заболевание предпочтительно представляет собой аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак.