

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 024817

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2016.10.31

(21) Номер заявки  
201400358

(22) Дата подачи заявки  
2012.09.18

(51) Int. Cl. C07D 471/08 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/439 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ N-[1-ЦИАНО-2-(ФЕНИЛ)ЭТИЛ]-2- АЗАБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-3-КАРБОКСАМИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАТЕПСИНА C

(31) 11181805.0

(32) 2011.09.19

(33) EP

(43) 2014.09.30

(86) PCT/EP2012/068284

(87) WO 2013/041497 2013.03.28

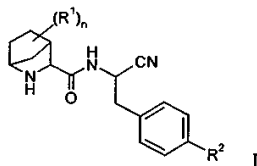
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ  
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(56) WO-A1-2009074829  
WO-A2-0202556  
WO-A2-2005042533

(72) Изобретатель:  
Грундль Марк, Ост Торстен, Пауч  
Александр, Петерс Штефан, Ритер  
Дорис, Винен Вольфганг (DE)

(74) Представитель:  
Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,  
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,  
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,  
Кузнецова Е.В. (RU)

(57) В патенте описаны N-1-циано-2-(фенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептап-3-карбоксамиды формулы I



и их применение в качестве ингибиторов катепсина С, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы применения этих соединений в качестве средств для лечения и/или предупреждения респираторных заболеваний.

B1

024817

024817

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к N-[1-циано-2-(фенил)этил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамидам и их применению в качестве ингибиторов катепсина С, к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к способам применения этих соединений в качестве средств для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с активностью дипептидилпептидазы I, например, респираторных заболеваний.

### Уровень техники

В WO 2004110988 раскрыты пептидилнитрилы, как ингибиторы дипептидилпептидазы I (DPPI), предназначенные для лечения ряда заболеваний.

В WO 2009074829 и WO 2010142985 также раскрыты пептидилнитрилы, как ингибиторы дипептидилпептидазы I (DPPI), предназначенные для лечения астмы, ХОЗЛ (хроническое обструктивное заболевание легких) или аллергического ринита.

### Краткое изложение сущности изобретения

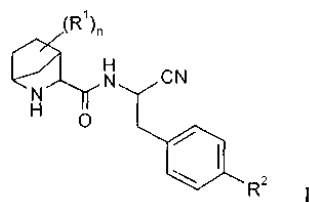
Дипептидиламинопептидаза I (DPPI или катепсин С; EC3.4.141) является лизосомальной цистеин-протеазой, которая способна удалять дипептиды из аминного конца белковых субстратов. Впервые DPPI обнаружили Gutman и Fruton в 1948 г. (J. Biol. Chem 174: 851-858, 1948). кДНК фермента человека описана в 1995 (Paris et al.; FEBS Lett 369: 326-330, 1995). Белок DPPI преобразуется в зрелый протеолитически активный фермент, состоящий из тяжелой цепи, легкой цепи и пропептида, который остается связанным с активным ферментом (Wolters et al.; J. Biol. Chem. 273: 15514-15520, 1998). В то время как другие цистеинкатепсины (например, В, Н, К, L и S) являются мономерами, DPPI представляет собой тетрамер, обладающий молекулярной массой, равной 200 кДа, содержащий 4 одинаковые субъединицы, каждая из которых состоит из 3 различных полипептидных цепей. DPPI конститутивно экспрессируется во многих тканях, причем самый высокий уровень экспрессии наблюдается в легких, почках, печени и селезенке (Kominami et al.; Biol. Chem. Hoppe Seyler 373: 367-373, 1992). В соответствии с ролью DPPI в активации серинпротеаз из гематopoэтических клеток, она также достаточно сильно экспрессируется в нейтрофилах, цитотоксических лимфоцитах, природных киллерах, альвеолярных макрофагах и мастоцитах. Недавние результаты исследования мышей с дефицитом DPPI показывают, что помимо того, что DPPI является важным ферментом в разрушении лизосомального белка, она также действует, как ключевой фермент в активации серинпротеаз-зерен в цитотоксических Т-лимфоцитах и природных киллерах (гранзимы А и В; Pham et al.; Proc. Nat. Acad. Sci 96: 8627-8632, 1999), мастоцитах (химаза и триптаза; Wolter et al.; J Biol. Chem. 276: 18551-18556, 2001) и нейтрофилах (катепсин G, эластаза и протеиназа 3; Adkison et al.; J Clin. Invest. 109: 363.371, 2002). После активации эти протеазы способны разрушать различные компоненты внеклеточного матрикса, что может привести к повреждению тканей и хроническому воспалению.

Таким образом, ингибиторы катепсина С, вероятно, могут быть применимы в качестве средств для лечения воспалительных заболеваний, в которых нейтрофилы играют главную роль, таких как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), эмфизема легких, астма, рассеянный склероз и муковисцидоз (Guay et al.; Curr. Topics Med. Chem. 10: 708-716, 2010; Laine and Busch-Petersen; Expert Opin. Ther. Patents 20: 497-506, 2010). Обнаружено, что ревматоидный артрит является еще одним воспалительным заболеванием, в котором играет роль DPPI. Нейтрофилы поступают в место воспаления сустава и высвобождают катепсин G, эластазу и протеиназу 3, протеазы, которые предположительно вызывают разрушение хрящей, связанное с ревматоидным артритом. В действительности, мыши с дефицитом DPPI защищены от острого артрита, вызванного пассивным переносом моноклональных антител к коллагену типа II (Adkison et al.; J Clin. Invest. 109: 363.371, 2002).

С учетом роли, которую DPPI играет в активации некоторых провоспалительных серинпротеаз, желательно получить соединения, которые ингибируют ее активность, что тем самым ингибирует активность находящейся в прямом направлении серинпротеазы. Согласно изобретению неожиданно установлено, что бициклические соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают высокой активностью по отношению к катепсину С, высокой селективностью по отношению к другим катепсином. например, катепсину К, и обычно подходящими фармакокинетическими характеристиками.

### Подробное описание изобретения

Соединения формулы I



в которой

n равно 0 или 1;

R<sup>1</sup> обозначает F-, HO-;

$R^2$  выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил-,  $C_2$ - $C_6$ -алкенил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенил- или кольцевую систему, выбранную из группы, включающей

моноклический  $C_5$ - $C_7$ -гетероцикл-, в котором 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2  $R^{2.1}$ ;

бициклический  $C_8$ - $C_{10}$ -гетероцикл-, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, -S-, -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2  $R^{2.1}$ ;

арил-, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2  $R^{2.1}$ ;

$C_5$ - $C_{10}$ -гетероарил-, в котором 1, 2 или 3 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является ароматическим, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2  $R^{2.1}$ ;

$R^{2.1}$  обозначает Me-,  $F_2HC-H_2C$ -, O=, Me(O)C-, Et(O)C-, iPr(O)C-, nPr(O)C-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, iPr(O) $_2$ S-, Me(O) $_2$ SO-, Me $_2$ N(O)C-, EtHN(O)C-, iPrHN(O)C-, циклопропил-(O)C-, фенил- $H_2C$ -, MeO(CH $_2$ ) $_3$ -, NC-, F-, Me $_2$ N(O) $_2$ S-, MeHN(O) $_2$ S-, MeOH $_2$ C-, Me $_2$ (HO)C-, циклопропил- или фенил-, необязательно замещенный с помощью MeO-; или их соль.

#### Предпочтительные варианты осуществления

Предпочтительными являются указанные выше соединения формулы I, в которой

n равно 0 или 1;

$R^1$  обозначает F-, HO-;

$R^2$  выбран из группы, включающей галоген,  $C_1$ - $C_4$ -алкил-,  $C_2$ - $C_4$ -алкенил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил-,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенил- или

моноклический  $C_5$ - $C_7$ -гетероцикл-, в котором 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-,  $F_2HC-CH_2C$ -, O=, Me(O)C-, Et(O)C-, iPr(O)C-, nPr(O)C-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, iPr(O) $_2$ S-, Me $_2$ N(O)C-, EtHN(O)C-, iPrHN(O)C-, циклопропил-(O)C-, фенил- $H_2C$ ;

бициклический  $C_8$ - $C_{10}$ -гетероцикл-, в котором 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, -S-, -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-, O=, MeO(CH $_2$ ) $_3$ ;

фенил-, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, F-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, Me(O) $_2$ SO-, Me $_2$ N(O) $_2$ S-, MeHN(O) $_2$ S-;

пиридинил, оксазолил или 1,2,3-триазол-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, MeOH $_2$ C-, Me $_2$ (HO)C-, циклопропил- или фенил-, необязательно замещенный с помощью MeO-;

или их соль.

Предпочтительными являются указанные выше соединения формулы I, в которой

n равно 0 или 1;

$R^1$  обозначает F-, HO-;

$R^2$  выбран из группы, включающей этил-, этенил-, изопропенил-, 2-метил-н-пропил-, 2-метил-н-1-пропенил-, циклогексил-, циклогексенил-, 1-, тетрагидропиранил-, 3,6-дигидропиранил-, октагидропироло[1,2a]пиразинил-, гексагидропироло[1,2a]пиразин-6-онил-, 4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2c]пиридинил-, или пиперидинил-, пиперазинил-, 1,4-дiazепанил-, тетрагидропиранил-, тетрагидрофуранил-, диоксанил-, морфолинил-, пирролидинил-; предпочтительно пиперидинил-, пиперазинил-, 1,4-дiazепанил-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-,  $F_2HC-H_2C$ -, O=, Me(O)C-, Et(O)C-, iPr(O)C-, nPr(O)C-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, iPr(O) $_2$ S-, Me $_2$ N(O)C-, EtHN(O)C-, iPrHN(O)C-, циклопропил-(O)C-, фенил- $H_2C$ ;

индолил-, индазолил-, хинолинил-, изохинолинил-, изохинолонил-, хинолонил-, индолин-2-онил-, изоиндолин-1-онил-, изатинил-, бензоксазол-2-онил-; пирролидинопиразионил-, пирролидинопиразинил-,

тетрагидротienoпиридинил-; предпочтительно индол-2-онил-, изоиндол-1-онил-, бензоксазол-2-онил-, пирролидинопиразионил-, пирролидинопиразинил-, тетрагидротienoпиридинил-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-, MeO(CH $_2$ ) $_3$ ;

фенил-, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, F-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, Me(O) $_2$ SO-, Me $_2$ N(O) $_2$ S-, MeHN(O) $_2$ S-;

пирролил-, пиазолил-, имидазолил-, изоксазолил-, пиразинил-, пиридинил-, триазолил-, оксазолил-, оксадиазолил-; предпочтительно пиридинил-, 1,2,3-триазолил-, оксазолил-; предпочтительно пиридинил или 1,2,3-триазолил-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, MeOH $_2$ C-, Me $_2$ (HO)C-, циклопропил-или фенил-, необязательно замещенный с помощью MeO-;

или их соль.

Предпочтительными являются указанные выше соединения формулы I, в которой  $n$  равно 0 или 1;  $R^1$  обозначает F-, HO-;

$R^2$  выбран из группы, включающей этил-, этенил-, изопропенил-, 2-метил-*n*-пропил-, 2-метил-*n*-1-пропенил-, циклогексил-, циклогексенил-, 1-, тетрагидропиранил-, 3,6-дигидропиранил-, октагидропироло[1,2а]пиазинил-, гексагидропирроло[1,2а]пиазин-6-онил-, 4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2с]пиридинил-, или

пиперидинил-, пиперазинил-, 1,4-диазепанил-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-,  $F_2HC-H_2C$ -, O=, Me(O)C-, Et(O)C-, iPr(O)C-, nPr(O)C-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, iPr(O) $_2$ S-, Me $_2$ N(O)C-, EtHN(O)C-, iPrHN(O)C-, циклопропил-(O)C-, фенил- $H_2C$ -;

индол-2-онил-, изоиндол-1-онил-, бензоксазол-2-онил-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-, MeO(CH $_2$ ) $_3$ -;

фенил-, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, F-, Me(O) $_2$ S-, Et(O) $_2$ S-, Me(O) $_2$ SO-, Me $_2$ N(O) $_2$ S-, MeHN(O) $_2$ S-;

пиридинил или 1,2,3-триазол-, оба необязательно замещенные 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, MeOH $_2$ C-, Me $_2$ (HO)C-, циклопропил- или фенил-, замещенный с помощью MeO-,

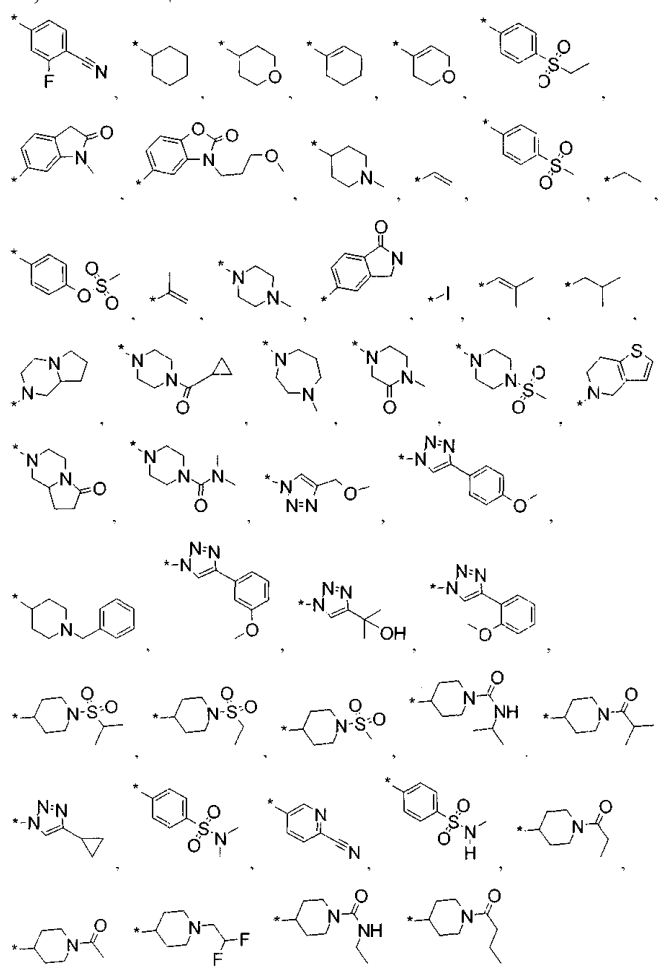
или их соль.

Предпочтительными являются указанные выше соединения формулы I, в которой

$n$  равно 0 или 1;

$R^1$  обозначает F-, HO-;

$R^2$  выбран из группы, включающей



или их соль.

Из числа указанных выше значений группы  $R^2$  предпочтительными являются такие значения  $R^2$ , когда она означает галоген предпочтительно Br, I; или выбраны из числа следующих групп, включающих: A0: C $_1$ -C $_6$ -алкил-, C $_2$ -C $_6$ -алкенил-; предпочтительно метил-, этил-, этенил-, изопропил-, *n*-пропил-, изопропенил-, *n*-пропенил-, 2-метил-*n*-пропил-, 2-метил-*n*-1-пропенил-; предпочтительно этил-, этенил-, изопропенил-, 2-метил-*n*-пропил-, 2-метил-*n*-1-пропенил; каждый независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2  $R^{2.1}$ , предпочтительно метил-, этил-, этенил-, изопропил-, *n*-пропил-, изопропенил-, *n*-

пропенил-, 2-метил-н-пропил-, 2-метил-н-1-пропенил-; предпочтительно этил-, этенил-, изопропенил-, 2-метил-н-пропил-, 2-метил-н-1-пропенил; или

A1: C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенил-; предпочтительно циклопентил, циклопентенил, циклогексил-, циклогексенил; предпочтительно циклогексил-, циклогексенил; или

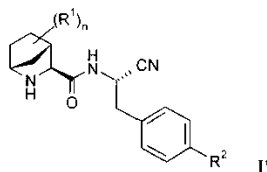
A2: моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-гетероцикл-, в котором 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным; предпочтительно пиперидинил-, пиперазинил-, 1,4-дiazепанил-, тетрагидропиранил-, тетрагидрофуранил-, диоксанил-, морфолинил-, пирролидинил-; предпочтительно пиперидинил-, пиперазинил-, 1,4-дiazепанил-; или

A3: бициклический C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл-, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -S-, -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным; предпочтительно индолил-, индазол-, хинолинил-, изохинолинил-, изохинолонил-, хинолонил-, индолин-2-онил-, изоиндолин-1-онил-, изатинил-, бензоксазол-2-онил-; пирролидинопиразинонил-, пирролидинопиразинил-, тетрагидротиенопиридинил- предпочтительно индол-2-онил-, изоиндол-1-онил-, бензоксазол-2-онил, пирролидинопиразинонил-, пирролидинопиразинил-, тетрагидротиенопиридинил-; или

A4: C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероарил-, в котором 1, 2 или 3 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является ароматическим; предпочтительно моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-гетероарил-, в котором 1, 2 или 3 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является ароматическим; предпочтительно пирролил-, пиразолил-, имидазолил-, изоксазолил-, пиразинил-, пиридинил-, триазолил-, оксазолил-, оксадиазолил-; предпочтительно пиридинил, 1,2,3-триазолил-, оксазолил-; предпочтительно пиридинил или 1,2,3-триазолил-; или

A5: арил-, предпочтительно фенил-; или где каждый представитель групп A0 - A5 необязательно независимо друг от друга может быть замещен с помощью 1 или 2 R<sup>2,1</sup>.

Предпочтительными являются указанные выше соединения формулы I в энантимерно чистой форме, описываемые формулой I'



в которой n, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> обладают указанными выше значениями.

#### Используемые термины и определения

Терминам, специально не определенным в настоящем изобретении, следует придавать значения, которые им придал бы специалист в данной области техники с учетом описания и контекста. Однако, если не указано иное, то при использовании в описании приведенные ниже термины обладают указанными значениями и используются указанные ниже обозначения.

В определенных ниже группах, радикалах или фрагментах, перед группой часто указано количество атомов углерода, например, C<sup>1</sup>-C<sup>6</sup>-алкил означает алкильную группу или алкильный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода.

Обычно в простых группах, таких как HO, H<sub>2</sub>N, OS, O<sub>2</sub>S, NC (цианогруппа), HOOC, F<sub>3</sub>C и т. п., специалист в данной области техники может определить положение (положения) присоединения радикала к молекуле с учетом свободных валентных связей самой группы. В сложных группах, содержащих две или большее количество подгрупп, последняя названная группа является местом присоединения радикала, например, заместитель "арил-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-" означает арильную группу, которая присоединена к C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группе, последняя присоединена к ядру или к группе, к которой присоединен заместитель.

В случае, если соединение, предлагаемое в настоящем изобретении описано с помощью химического названия и в виде формулы, то случае любых различий определяющей является формула. Знак звездочки можно использовать в субформулах для обозначения связи, которая соединена с ядром молекулы, как это определено.

Выражения "предупреждение", "профилактика", "профилактическое лечение" или "предупредительное лечение" при использовании в настоящем изобретении следует понимать, как синонимы и в том смысле, что риск развития патологического состояния, указанного выше в настоящем изобретении, снижается, особенно у пациента, для которого существует повышенная опасность возникновения указанных патологических состояний или соответствующий анамнез, например, повышенная опасность развития метаболического нарушения, такого как диабет или ожирение, или другого нарушения, указанного в настоящем изобретении. Таким образом, выражение "предупреждение заболевания" при использовании в настоящем изобретении означает лечение и уход за индивидуумом, для которого существует опасность развития заболевания, до появления клинических симптомов заболевания. Целью предупреждения является борьба с развитием заболевания, патологического состояния или нарушения, и оно включает введе-

ние активных соединений для предупреждения или задержки появления симптомов или осложнений, или для предупреждения или задержки развития родственных заболеваний, патологических состояний или нарушений. Успех указанного предупредительного лечения отражен статистически в уменьшении частоты возникновения указанного патологического состояния в группе пациентов, для которых существует опасность возникновения этого патологического состояния, по сравнению с аналогичной группой пациентов, не подвергающихся предупредительному лечению.

Выражение "лечение" или "терапия" означает лекарственное лечение пациентов, у которых уже развилось одно или большее количество указанных патологических состояний в явной, острой или хронической форме, включая симптоматическое лечение, предназначенное для облегчения симптомов при конкретном показании, или этиотропное лечение, предназначенное для обращения или частичного обращения патологического состояния или для остановки или замедления прогрессирования заболевания настолько, насколько это возможно в зависимости от патологического состояния и его тяжести. Таким образом, выражение "лечение заболевания" при использовании в настоящем изобретении означает лечение и уход за пациентом, у которого развилось заболевание, патологическое состояние или нарушение. Целью лечения является борьба с заболеванием, патологическим состоянием или нарушением. Лечение включает введение активных соединений для устранения заболевания, патологического состояния или нарушения или борьбы с ними, а также облегчение симптомов или осложнений, связанных с заболеванием, патологическим состоянием или нарушением.

Если специально не указано иное, то указанная в описании или в формуле изобретения структурная формула или химическое название соединения включает его таутомеры и все стереоизомеры, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереоизомеры, E/Z-изомеры и т. п.) и рацематы, а также смеси отдельных энантиомеров в разных соотношениях, смеси диастереоизомеров, смеси любых описанных выше форм, в которых существуют такие изомеры и энантиомеры, а также его соли, включая его фармацевтически приемлемые соли и его сольваты, такие как, например гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Термин галоген обычно означает фтор, хлор, бром и йод.

Выражение "фармацевтически приемлемое" используется в настоящем изобретении для указания таких соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в соответствии с основными положениями медицины являются подходящими для использования при соприкосновении с тканями людей и животных без проявления какой-либо чрезмерной токсичности, раздражающего воздействия, аллергической реакции, или других затруднений или осложнений, и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск.

При использовании в настоящем изобретении "фармацевтически приемлемые соли" означают производные раскрытых соединений, в которых исходное соединение изменено путем образования его солей с кислотой или основанием. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются только ими, соли неорганических или органических кислот с основными функциональными группами, такими как аминокислоты; соли щелочных металлов или органических соединений с кислотными функциональными группами, такими как карбоксигруппы и т. п. Например, такие соли включают соли, образованные с аммиаком, L-аргинином, бетаином, бенетамином, бензатином, гидроксидом кальция, холином, деканолом, диэтаноломином (2,2'-имино-бис-(этанол)), диэтиламином, 2-(диэтиламино)этанолом, 2-аминоэтанолом, этилендиамином, N-этилглюкамином, гидрабамином, 1H-имидазолом, лизином, гидроксидом магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолином, пиперазином, гидроксидом калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидином, гидроксидом натрия, триэтаноломином (2,2',2"-нитрило-трис(этанол)), трометином, гидроксидом цинка, уксусной кислотой, 2,2-дихлоруксусной кислотой, адипиновой кислотой, альгиновой кислотой, аскорбиновой кислотой, L-аспарагиновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, бензойной кислотой, 2,5-дигидроксibenзойной кислотой, 4-ацетамидобензойной кислотой, (+)-камфорной кислотой, (+)-камфор-10-сульфоновой кислотой, угольной кислотой, коричной кислотой, лимонной кислотой, цикламовой кислотой, декановой кислотой, додецилсерной кислотой, этан-1,2-дисульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой, этилендиаминтетрауксусной кислотой, муравьиной кислотой, фумаровой кислотой, галактаровой кислотой, гентизиновой кислотой, D-глюкогептоновой кислотой, D-глюконовой кислотой, D-глюкуроновой кислотой, глутаминовой кислотой, глутаровой кислотой, 2-оксоглутаровой кислотой, глицерофосфорной кислотой, глицином, гликолевой кислотой, гексановой кислотой, гиппуровой кислотой, бромистоводородной кислотой, хлористоводородной кислотой, изомасляной кислотой, DL-молочной кислотой, лактобионовой кислотой, лауриновой кислотой, лизином, малеиновой кислотой, (-)-L-яблочной кислотой, малоновой кислотой, DL-миндальной кислотой, метансульфоновой кислотой, галактровой кислотой, нафталин-1,5-дисульфоновой кислотой, нафталин-2-сульфоновой кислотой, 1-гидрокси-2-нафтойной кислотой, никотиновой кислотой, азотной кислотой, октановой кислотой, олеиновой кислотой, оротовой кислотой, щавелевой кислотой, пальмитиновой кислотой, памоевой кислотой (эмбоновой кислотой), фосфорной кислотой, пропионовой кислотой, (-)-L-пироглутаминовой кислотой, салициловой кислотой, 4-аминосалициловой кислотой, себацовой кислотой, стеариновой кислотой, янтарной кислотой, серной кислотой, дубильной кислотой, (+)-L-винной кислотой, тиоциановой кислотой, п-толуолсульфоновой

кислотой и ундециленовой кислотой. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т. п. (см. также публикацию *Pharmaceutical salts*, Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, по обычным химическим методикам. Обычно такие соли можно получить по реакции этих соединений в форме свободной кислоты или основания с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или в их смеси.

Соли кислот, отличающиеся от указанных выше, которые например, применимы для очистки или выделения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении (например, трифторацетаты), также являются частью настоящего изобретения.

Термин " $C_1$ - $C_n$ -алкил", где  $n$  является целым числом, равным от 4 до 6, по отдельности или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, обладающий разветвленной или линейной цепью углеводородный радикал, содержащий от 1 до 4 или 6 атомов C. Например, термин  $C_1$ - $C_6$ -алкил включает радикалы  $H_3C$ -,  $H_3C-CH_2$ -,  $H_3C-CH_2-CH_2$ -,  $H_3C-CH(CH_3)$ -,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2$ -,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)$ -,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2$ -,  $H_3C-C(CH_3)_2$ -,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -,  $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)$ -,  $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2$ -,  $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2$ -,  $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2$ -,  $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2$ -,  $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)$ - и  $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)$ -. Термин " $C_1$ - $C_n$ -алкил" также включает такие радикалы, в которых один или большее количество атомов водорода могут быть заменены атомами фтора, поэтому примерами являются  $F_3C$ -,  $F_2HC$ -,  $F_2HC-H_2C$ -,  $F_3C-H_2C$ -. Термин " $C_1$ - $C_n$ -алкил" также включает такие радикалы, в которых один или большее количество атомов водорода могут быть заменены атомами фтора, поэтому примерами являются  $F_3C$ -,  $F_2HC$ -,  $F_2HC-H_2C$ -,  $F_3C-H_2C$ -. Термин " $C_1$ - $C_n$ -алкил" также включает такие радикалы, в которых один или большее количество атомов водорода могут быть заменены атомами фтора, поэтому примерами являются  $F_3C$ -,  $F_2HC$ -,  $F_2HC-H_2C$ -,  $F_3C-H_2C$ -.

Термин " $C_2$ - $C_n$ -алкенил" используют для обозначения группы, определенной в определении для " $C_1$ - $C_n$ -алкила", содержащей по меньшей мере 2 атома углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы связаны друг с другом двойной связью.

Термин " $C_2$ - $C_n$ -алкинил" используют для обозначения группы, определенной в определении для " $C_1$ - $C_n$ -алкила", содержащей по меньшей мере 2 атома углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы связаны друг с другом тройной связью.

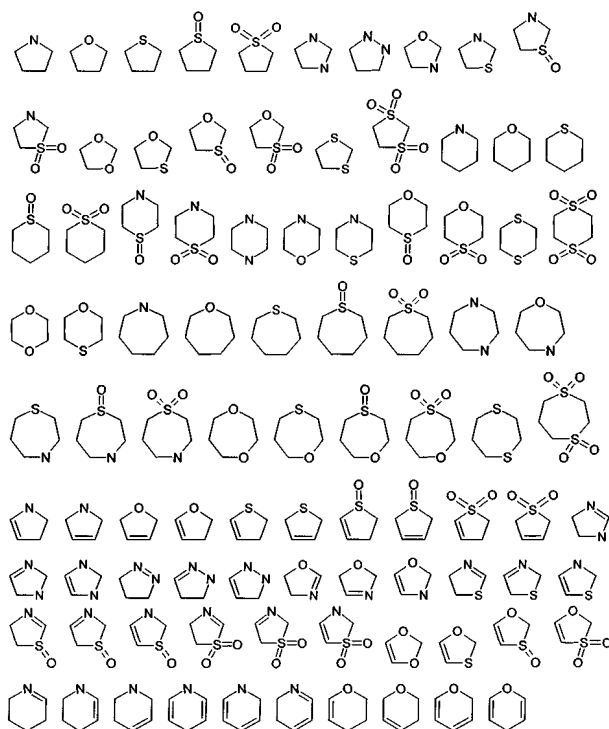
Термин " $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил" по отдельности или в комбинации с другим радикалом означает циклический, насыщенный углеводородный радикал, содержащий 6 атомов C. Например, термин  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин " $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенил" по отдельности или в комбинации с другим радикалом означает циклический, ненасыщенный, но неароматический, неразветвленный углеводородный радикал, содержащий 6 атомов C, по меньшей мере 2 из которых связаны друг с другом двойной связью. Например, термин  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкенил включает циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил и циклогексадиенил.

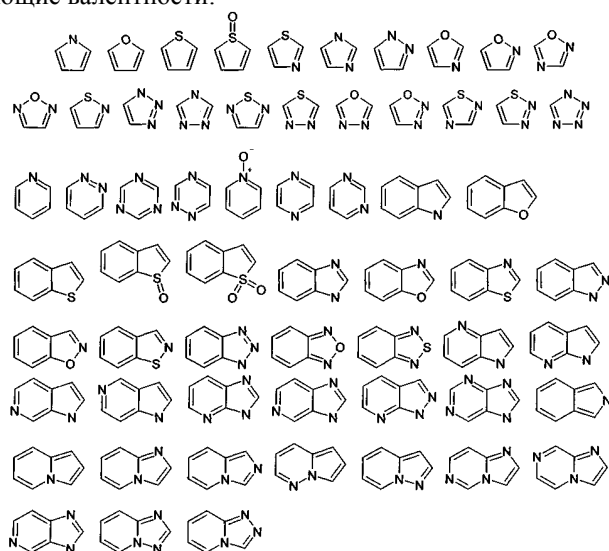
Термин "арил" при использовании в настоящем изобретении по отдельности или в комбинации с другим радикалом, означает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая может быть дополнительно сконденсирована со второй 5- или 6-членной карбоциклической группой, которая может являться ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничивается только ими, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

Термин "моноциклический  $C_5$ - $C_7$ -гетероцикл" означает насыщенные или ненасыщенные неароматические моноциклические кольцевые системы, содержащие один или большее количество гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S(O)<sub>r</sub>, где  $r = 0, 1$  или  $2$ , содержащие от 5 до 7 кольцевых атомов. Подразумевается, что термин "моноциклический  $C_5$ - $C_7$ -гетероцикл" включает все возможные изомерные формы.

Таким образом, термин "моноциклический  $C_5$ - $C_7$ -гетероцикл" включает следующие типичные структуры, которые не изображены в виде радикалов, поскольку они в любой форме могут быть присоединены с помощью ковалентной связи к любому атому при условии, что сохраняются соответствующие валентности:



Термин "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероарил" означает моно- или бициклические кольцевые системы, содержащие один или большее количество гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S(O)<sub>n</sub>, содержащие от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно от 5 до 6 кольцевых атомов в случае моноциклических колец или от 7 до 10 кольцевых атомов в случае бициклических колец, где по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца. Подразумевается, что термин "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероарил" включает все возможные изомерные формы. Таким образом, термин "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-гетероарил" включает следующие типичные структуры, которые не изображены в виде радикалов, поскольку они в любой форме могут быть присоединены с помощью ковалентной связи к любому атому при условии, что сохраняются соответствующие валентности:



Термин "бициклический C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл" означает частично насыщенные или ненасыщенные бициклические кольцевые системы, включая ароматические кольцевые системы, содержащие один или большее количество гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S(O)<sub>n</sub>, содержащие от 8 до 10 кольцевых атомов, где гетероатомы необязательно являются частью ароматического кольца. Подразумевается, что термин "бициклический C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл" включает все возможные изомерные формы. Таким образом, термин "бициклический C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл" включает следующие типичные структуры, которые не изображены в виде радикалов, поскольку они в любой форме могут быть присоединены с помощью ковалентной связи к любому атому при условии, что сохраняются соответствующие валентности:



Настоящее изобретение также относится к способу получения формулы I. Во всех методиках, если не указано иное,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $n$  в приведенных ниже формулах обладают теми же значениями, что и  $R^1$ ,  $R^2$  и  $n$  в формуле I, предлагаемой в настоящем изобретении и описанной выше в настоящем изобретении.

Оптимальные условия проведения реакций и длительность реакций могут меняться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, то растворители, температуры, давления и другие условия проведения реакций могут быть легко выбраны специалистом с общей подготовкой в данной области техники. Конкретные методики приведены в разделе "Примеры синтеза". Обычно за протеканием реакции при необходимости можно следить с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) или ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия), и промежуточные продукты и конечные продукты можно очистить с помощью хроматографии на силикагеле, с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) и/или путем перекристаллизации. Приведенные ниже примеры являются иллюстративными и, как понятно специалисту в данной области техники, конкретные реагенты или условия можно менять в соответствии с тем, что необходимо для конкретных соединений, без проведения слишком большого объема исследований. В приведенных ниже методиках используемые исходные вещества и промежуточные продукты имеются в продаже или специалисты в данной области техники легко получают их из имеющихся в продаже веществ. Соединение формулы V, VII и IX можно получить по методике, представленной на схеме 1:

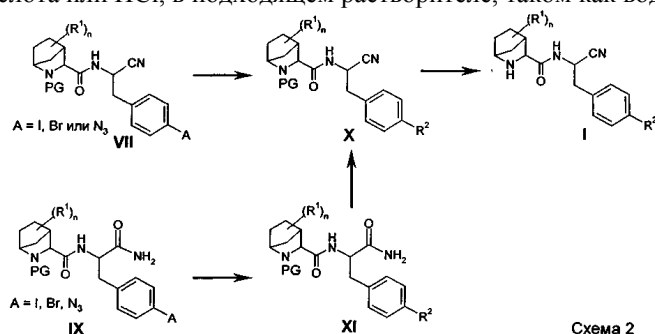


Как показано на схеме 1, соединение формулы II, в которой PG обозначает защитную группу (например, трет-бутоксикарбонил), можно ввести в реакцию с водным раствором аммиака с использованием стандартных методик образования амида, описанных в литературе. Например, в присутствии основания, такого как N-метилморфолин или N-этилморфолин, и активирующего реагента, такого как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (ГАТУ) или O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат (ТВТУ). Реакцию обычно проводят в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Для этих синтезов можно использовать стандартные реакции сочетания белков, известные в данной области техники (см., например, M. Bodanszky, 1984, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag).

Дегидратацию амида, такого как соединение формулы III или формулы IX, с получением соответствующего нитрила формулы IV или VII можно провести с использованием дегидратирующего реагента, такого как гидроксид (метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан (ДХМ).

Реакция кислоты формулы VI с амином формулы V или VIII в подходящем растворителе, проводимая по стандартным методикам образования амида, описанным в литературе, например, в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин (ДИПЭА), и активирующего реагента, такого как ГАТУ или ТВТУ, дает соединение формулы VII или IX. Для этих синтезов можно использовать стандартные реакции сочетания белков, известные в данной области техники (см., например, M. Bodanszky, 1984, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag).

Введение и удаление защитных групп функциональных групп описано в публикации 'Protective Groups in Organic Synthesis', T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience. Например, для удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы можно использовать кислоту, такую как муравьиная кислота, трифторуксусная кислота или HCl, в подходящем растворителе, таком как вода, ДХМ или диоксан.

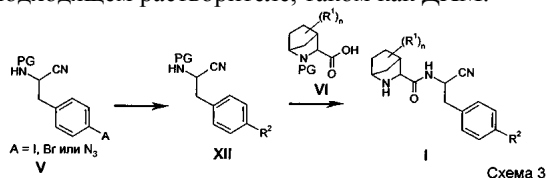


Как показано на схеме 2, катализируемая (переходным) металлом реакция соединения формулы VII или IX, в которой A обозначает I или Br, дает соединение формулы X или XI. Например, реакция с борновой кислотой или соответствующим эфиром борновой кислоты в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии подходящего катализатора, такого как 1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид, и подходящего основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, дает соединение формулы X или XI. Альтернативно, реакция соединения формулы VII или IX, в которой A обозначает I или Br, с трибутил(винил)оловом в присутствии подходящего катализатора, такого как бис-(трифенилфосфин)палладийхлорид, в подходящем растворителе, таком как диметилформамид (ДМФ), и, если это является подходящим, в присутствии добавки, такой как тетраэтиламмонийхлорид, дает соединения формулы X или XI. Кроме того, реакция соединения формулы VII или IX, в которой A обозначает I или Br, с амином в присутствии подходящего катализатора, такого как Cu(I)I, и подходящего основания, такого как карбонат цезия, и подходящего промотора, такого как L-пролин, дает соединение формулы X или XI.

Кроме того, как показано на схеме 2, реакция соединения формулы VII или IX, в которой A обозначает N<sub>3</sub>, с алкином в присутствии подходящего катализатора, такого как пентагидрат сульфата меди(II), и подходящего восстановительного реагента, такого как L-аскорбиновая кислота, в подходящем растворителе, таком как смесь диметилсульфоксид (ДМСО)/вода, дает соединение формулы X или XI.

Дополнительные превращения соединений формулы X, XI и I, проводимые по методикам, известным в данной области техники и описанным в приведенных ниже примерах, можно использовать для получения дополнительных соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Дегидратацию амида формулы XI с получением соответствующего нитрила формулы X можно провести с использованием дегидратирующего реагента, такого как гидроксид (метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония, в подходящем растворителе, таком как ДХМ.



Как показано на схеме 3, катализируемая (переходным) металлом реакция соединения формулы V, в которой А обозначает I или Br, дает соединение формулы XII. Например, реакция с бороновой кислотой или соответствующим эфиром бороновой кислоты в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, в присутствии подходящего катализатора, такого как 1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид, и подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ , дает соединение формулы XII.

Кислоту формулы VI можно ввести в реакцию с амином формулы XII с использованием стандартных методик образования амида, описанных в литературе, например, в присутствии основания, такого как ДИПЭА, и активирующего реагента, такого как ГАТУ или TBTU, в подходящем растворителе. Для этих синтезов можно использовать стандартные реакции сочетания белков, известные в данной области техники (см., например, M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag). Удаление защитных групп функциональных групп описано в публикации 'Protective Groups in Organic Synthesis', T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience. Например, для удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы, можно использовать кислоту, такую как муравьиная кислота, трифторуксусная кислота или HCl, в подходящем растворителе, таком как вода, ДХМ или диоксан, и эту реакцию можно провести с использованием неочищенного продукта реакции сочетания с образованием амида и получить соединение формулы I.

### Примеры синтеза

Ниже приведены типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые можно получить в соответствии с общими схемами синтеза, примерами и по методикам, известным в данной области техники. Время удерживания для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС) и экспериментальные значения m/z для приведенных ниже соединений получают с использованием одной из приведенных ниже методик:

#### Методика ЖХ-МС а

Описание прибора	Waters Alliance System, снабженный ДДМ* и МСД**			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	4,6×30 мм			
Размер частиц	3,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% NH <sub>3</sub> ]	Количество растворителя, % [метанол]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	4	60
0,2	95	5	4	60
1,5	0	100	4	60
1,75	0	100	4	60

\* ДДМ = детектор с диодной матрицей

\*\* МСД = масс-селективный детектор

#### Методика ЖХ-МС b

Описание прибора	Waters Acquity System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	2,1×20 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,10% ТФК*]	Количество растворителя, % [метанол]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	1,4	60
0,05	95	5	1,4	60
1,00	0	100	1,4	60
1,1	0	100	1,4	60

\* ТФК = трифторуксусная кислота

#### Методика ЖХ-МС c

Описание прибора	Agilent 1100 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters Sunfire C18			
Размер колонки	4,6×30 мм			

Размер частиц	3,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [метанол, 0,1% ТФК]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	4	60
0,15	95	5	4	60
1,7	0	100	4	60
2,25	0	100	4	60

## Методика ЖХ-МС d

Описание прибора	Agilent 1200 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	3×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% NH <sub>4</sub> OH]	Количество растворителя, % [метанол]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	2,2	60
0,05	95	5	2,2	60
1,40	0	100	2,2	60
1,80	0	100	2,2	60

## Методика ЖХ-МС e

Описание прибора	Waters Acquity System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters Sunfire C18/2,1×30 мм/2,5 мкм			
Размер колонки	2,1×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [метанол, 0,1% ТФК]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,00	99	1	1,3	60
0,15	99	1	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60
1,25	0	100	1,3	60

## Методика ЖХ-МС f

Описание прибора	Agilent 1100 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	4,6×30 мм			
Размер частиц	3,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% NH <sub>4</sub> OH]	Количество растворителя, % [метанол]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	80	20	2	60
1,7	0	100	2	60
2,5	0	100	2	60

## Методика ЖХ-МС g

Описание прибора	Agilent 1200 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters Sunfire C18			
Размер колонки	3,0×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [метанол]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	1,8	60
0,25	95	5	1,8	60
1,7	0	100	1,8	60
1,75	0	100	2,5	60
1,9	0	100	2,5	60

## Методика ЖХ-МС h

Описание прибора	Agilent 1200 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	AMT Halo C18			
Размер колонки	2,1×30 мм			
Размер частиц	2,7 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	93	7	3	60
0,1	93	7	3	60
0,11	60	40	3	60
0,50	0	100	3	60

## Методика ЖХ-МС i

Описание прибора	Agilent 1200 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters Sunfire C18			
Размер колонки	3,0×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,2	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3,0	60
1,4	0	100	3,0	60

## Методика ЖХ-МС j

Описание прибора	Waters Acquity System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters BEH C18			
Размер колонки	2,1×30 мм			
Размер частиц	1,7 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% NH <sub>3</sub> ]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	98	2	1,5	60
0,2	0	100	1,5	60
1,4	0	100	1,5	60
1,45	98	2	1,5	60

## Методика ЖХ-МС k

Описание прибора	Waters 1525 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters Sunfire C18			
Размер колонки	4,6×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	97	3	4	60
0,15	97	3	3,0	60
2,15	0	100	3,0	60
2,2	0	100	4,5	60
2,4	0	100	4,5	60

## Методика ЖХ-МС I

Описание прибора	Waters Alliance System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	4,6×30 мм			
Размер частиц	3,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [метанол]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	4	60
1,6	0	100	4	60
1,85	0	100	4	60
1,9	95	5	4	60

## Методика ЖХ-МС m

Описание прибора	Waters Alliance System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	4,6×30 мм			
Размер частиц	3,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	97	3	5	60
0,2	97	3	5	60
1,6	0	100	5	60
1,7	0	100	5	60

## Методика ЖХ-МС n

Описание прибора	Agilent 1200 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge Phenyl			
Размер колонки	3,0×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% ТФК]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,0	95	5	1,9	60
0,20	95	5	1,9	60
1,55	0	100	1,9	60
1,60	0	100	2,4	60
1,80	0	100	2,4	60

## Методика ЖХ-МС o

Описание прибора	Agilent 1200 System, снабженный ДДМ и МСД			
Колонка	Waters XBridge C18			
Размер колонки	3,0×30 мм			
Размер частиц	2,5 мкм			
Градиент растворителя время [мин]	Количество растворителя, % [H <sub>2</sub> O, 0,1% NH <sub>4</sub> OH]	Количество растворителя, % [MeCN]	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Во всех методиках препаративной ОФ-ВЭЖХ (ОФ = обращенная фаза) используют 0-100% ацетонитрила или метанола в воде и в качестве модифицирующей добавки используют ТФК или гидроксид аммония.

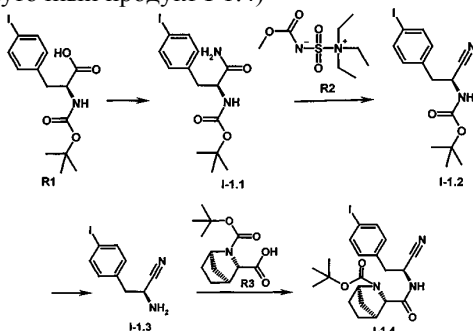
Исходные вещества и реагенты имеются в продаже или специалист в данной области техники может их получить по методикам, описанным в химической литературе.

Ниже приведены типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, которые можно получить в соответствии с общими схемами синтеза, примерами и по методикам, известным в данной

области техники.

### Получение промежуточных продуктов

Синтез (1R,3S,4S)-трет-бутил-3-((S)-1-циано-2-(4-йодфенил)этилкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (промежуточный продукт I-1.4)



Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-1.1.

R1 (9,9 г, 25,3 ммоль) растворяют в ДМФ (50 мл) и добавляют N-этилморфолин (4,8 мл, 38 ммоль) и TBUTU (8,1 г, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси до 0°C по каплям добавляют аммиак (35% водный раствор, 2,6 мл, 46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют водой (500 мл) и осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в сушильном шкафу при 50°C. Выход 95%. m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 389 [M+H]<sup>-</sup>, время удерживания (rt) 1,40 мин, методика ЖХ-МС a.

Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-1.2.

I-1.1 (7,4 г, 19 ммоль) суспендируют в ДХМ (200 мл) и добавляют раствор R2 (9, 8 г, 41 ммоль) в ДХМ (39 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь экстрагируют уксусной кислотой (1% раствор в воде, 170 мл), промывают рассолом и фильтруют. Органический слой сушат, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей циклогексан/этилацетат (ЭА) = 75/25) и получают I-1.2. Выход 81%.

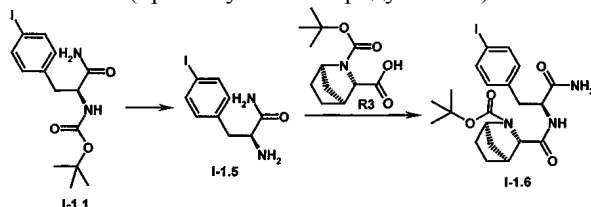
Стадия 3. Синтез промежуточного продукта I-1.3.

К I-1.2 (1,7 г, 4,6 ммоль) добавляют раствор HCl в диоксане (4М, 20 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. За протеканием реакции следят с помощью ВЭЖХ-МС для того, чтобы регистрировать образование искомого продукта и гидролизованного побочного продукта (превращение нитрила в амид). В ходе реакции образуется белый осадок. К реакционной смеси добавляют диэтиловый эфир и твердый продукт I-1.3 отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 75%. m/z 273/274 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,45 мин, методика ЖХ-МС b.

Стадия 4. Синтез промежуточного продукта I-1.4.

К R3 (452 мг, 1,87 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют триэтиламин (1,1 мл, 99%, 7,84 ммоль) и ГАТУ (750 мг, 1,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют I-1.4 и смесь перемешивают в течение 1 ч. Полученную смесь промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10%), водой (50 мл) с добавлением 5 капель уксусной кислоты и рассолом, сушат, концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей циклогексан/ЭА = 75/25) и получают I-1.4. Выход 58%. m/z 486/487 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,80 мин, методика ЖХ-МС b.

Синтез (1R,3S,4S)-трет-бутил-3-((S)-1-амино-3-(4-йодфенил)-1-оксопропан-2-илкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (промежуточный продукт I-1.6)



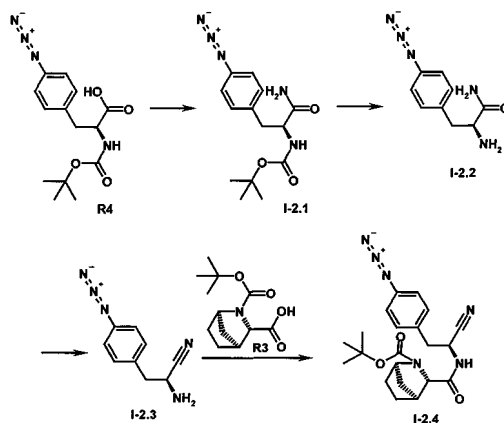
Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-1.5.

I-1.1 (5,0 г, 12,79 ммоль), ДХМ (10 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют и получают I-1.5, выход 100%.

Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-1.6.

К R3 (716 мг, 2,97 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют ДИПЭА (2,14 мл, 12,37 ммоль) и TBUTU (874 мг, 2,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин. Добавляют I-1.5 (1,0 г, 2,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Полученную смесь непосредственно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ. Выход 79%. m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 1,14 мин, методика ЖХ-МС d.

Синтез (1R,3S,4S)-трет-бутил-3-((S)-2-(4-азидофенил)-1-цианоэтилкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата (промежуточный продукт I-2.4).



Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-2.1.

К R4 (500 мг, 1,63 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют N-метилморфолин (0,270 мл, 2,46 ммоль) и ГАТУ (622 мг, 1,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси до 0°C по каплям добавляют аммиак (32% водный раствор, 0,180 мл, 2,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют с помощью ДХМ, органический слой промывают 1М раствором HCl, водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10%) и рассолом, сушат и концентрируют. Выход 89%. m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 1,35 мин, методика ЖХ-МС a.

Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-2.2.

К I-2.1 (441 мг, 1,44 ммоль) добавляют раствор HCl в диоксане (4М, 2 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют диэтиловый эфир и твердый продукт I-2.2 отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 91%. m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,30 мин, методика ЖХ-МС b.

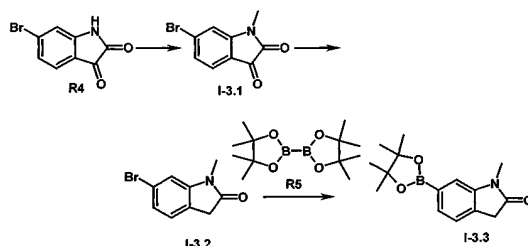
Стадия 3. Синтез промежуточного продукта I-2.3.

К R3 (320 мг, 1,33 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИПЭА (1,2 мл, 6,98 ммоль) и ГАТУ (600 мг, 1,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин. Добавляют I-2.2 (319 мг, 1,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Полученную смесь разбавляют с помощью ДХМ и промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10%), 1М раствором HCl и рассолом, сушат и концентрируют. Очистка с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 96:4) дает I-2.3. Выход 100%. m/z 429 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,76 мин, методика ЖХ-МС b.

Стадия 4. Синтез промежуточного продукта I-2.4.

К раствору I-2.3 (643 мг, 1,50 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют R2 (750 мг, 3,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, затем разбавляют с помощью ДХМ, промывают уксусной кислотой (1% раствор в воде) и рассолом. Органический слой сушат, концентрируют и очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей циклогексан/ЭА = 2:1) и получают I-2.4. Выход 73%. m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,77 мин, методика ЖХ-МС b.

Синтез 1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидроиндол-2-она (промежуточный продукт I-3.3)



Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-3.1.

К R4 (500 мг, 2,21 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляют MeI (0,303 мл, 4,87 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 г, 8,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 45 мин. Добавляют ДХМ и воду и водный слой дважды экстрагируют с помощью ДХМ, объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют. Выход 65%. m/z 240/242 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,49 мин, методика ЖХ-МС b.

Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-3.2.

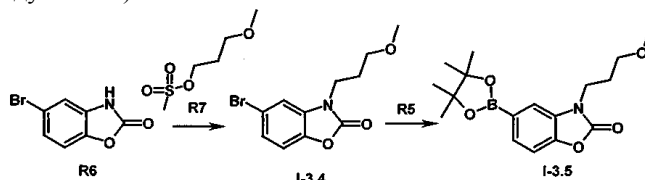
I-3.1 (397 мг, 1,65 ммоль) и гидразингидрат (1 мл, 20,6 ммоль) нагревают при 100°C в течение 1 ч и при 125°C в течение 1 ч. К холодной реакционной смеси добавляют ДХМ и воду и водный слой дважды экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат, концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей циклогексан/ЭА = 3:1). Выход 65%. m/z 226 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 224 [M+H]<sup>-</sup>, rt = 0,58 мин, методика ЖХ-МС b.



## Стадия 3. Синтез промежуточного продукта I-3.4.

К I-3.2 (91 мг, 0,40 ммоль) в безводном диоксане (8 мл) добавляют R5 (155 мг, 0,61 ммоль) и ацетат калия (120 мг, 1,22 ммоль). Смесь продувают аргоном, добавляют [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ) (33 мг, 0,040 ммоль) и нагревают при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью ЭА и водой, органический слой промывают рассолом, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (циклогексан/ЭА = 1:1). Выход 100%.  $m/z$  274  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  = 0,71 мин, методика ЖХ-МС b.

Синтез 3-(3-метоксипропил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3Н-бензооксазол-2-она (промежуточный продукт I-3.5)



## Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-3.4.

R6 (530 мг, 2,48 ммоль), R7 (473 мг, 2,81 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г, 7,24 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревают при 70°C в течение 3 ч. Холодную реакционную смесь разбавляют с помощью ЭА и водой, водный слой трижды экстрагируют с помощью ЭА, объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (циклогексан/ЭА = 3:1). Выход 30%.  $m/z$  286/288  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  = 0,66 мин, методика ЖХ-МС b.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов:

Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-3.4.1		270/272	1,26	a
I-3.4.2		254/256	0,71	b
I-3.4.3		240/242	0,65	b
I-3.4.4		284/286	0,66	b
I-3.4.5		270/272	0,64	b
I-3.4.6		256/258	0,70	b

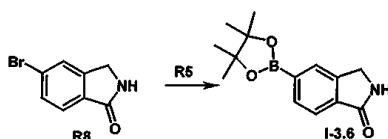
## Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-3.5.

К I-3.4 (92 мг, 0,32 ммоль) в безводном диоксане (8 мл) добавляют R5 (130 мг, 0,51 ммоль) и ацетат калия (100 мг, 1,02 ммоль). Смесь продувают аргоном, добавляют  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (27 мг, 0,033 ммоль) и нагревают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью ЭА и водой, органический слой промывают рассолом, сушат и концентрируют. Продукт используют в неочищенном виде,  $m/z$  334  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt$  = 0,78 мин, методика ЖХ-МС b.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-3.5.1		318/319	1,02	a
I-3.5.2		302/303	0,78	b
I-3.5.3		332/333	0,75	b
I-3.5.4		288/289	0,74	b
I-3.5.5		304/305	0,67	b
I-3.5.6		318/319	0,74	b

Синтез 5-(4,4,5,5-тетрамтил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидроизоиндол-1-она (промежуточный продукт I-3.6)

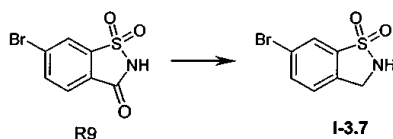


К R8 (100 мг, 0,47 ммоль) в безводном диоксане (8 мл) добавляют R5 (180 мг, 0,71 ммоль) и ацетат калия (140 мг, 1,43 ммоль). Смесь продувают аргонem, добавляют PdCl<sub>2</sub>(dppf) (40 мг, 0,049 ммоль) и нагревают при 80°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют с помощью ЭА и водой, органический слой промывают рассолом, сушат и концентрируют. Продукт используют в неочищенном виде, m/z 260 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,64 мин, методика ЖХ-МС b.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-3.6.1		260/261	0,65	b
I-3.6.2		302/303	0,74	b
I-3.6.3		288/289	0,74	b
I-3.6.4		276/277	0,71	b
I-3.6.5		262/263	0,86	a
I-3.6.6		246/248	0,69	a

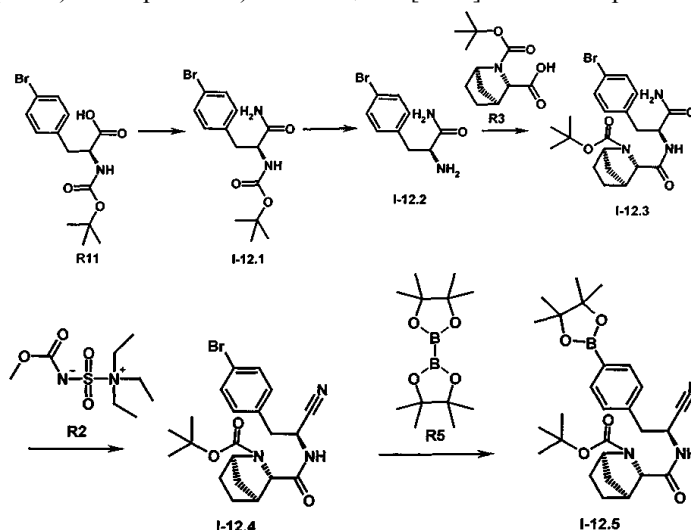
Синтез 6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензо[d]изотиазол-1,1-диоксида (промежуточный продукт I-3.7)



Синтез промежуточного продукта I-3.7.

К R8 (4,5 г, 17,2 ммоль) в безводном ТГФ (тетрагидрофуран) (130 мл) добавляют  $\text{NaBH}_4$  (6,8 г, 179 ммоль) и реакционную смесь охлаждают до  $-8^\circ\text{C}$ . В течение 15 мин по каплям добавляют диэтилэфират трифторида бора (25 мл, 197 ммоль). После выдерживания при  $-8^\circ\text{C}$  в течение еще 10 мин реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и добавляют воду со льдом (30 мл). Добавляют 6М раствор  $\text{NaOH}$  до щелочной реакции и раствор экстрагируют этилацетатом. Органический раствор 3 раза экстрагируют раствором  $\text{NaOH}$ . К охлажденным объединенным водным слоям добавляют 6М раствор  $\text{HCl}$  до кислой реакции. Водный слой 3 раза экстрагируют этилацетатом, объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют. Продукт используют в неочищенном виде,  $m/z$  246/148  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt = 0,76$  мин, методика ЖХ-МС b.

Синтез (1R,3S,4S)-трет-бутил-3-((S)-2-(4-бромфенил)-1-цианоэтилкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата I-12.4 и (1R,3S,4S)-трет-бутил-3-((S)-1-циано-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этилкарбамоил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата I-12.5



Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-12.1.

(S)-3-(4-Бромфенил)-2-(трет-бутоксикарбониламино)пропановую кислоту R11 (20,0 г, 58,1 ммоль) растворяют в ДМФ (135 мл) и добавляют N-метилморфолин (9,59 мл, 87,1 ммоль) и TBUTU (18,7 г, 58,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. После охлаждения реакционной смеси до  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляют водный раствор аммиака (32%, 6,4 мл, 105,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч, разбавляют водой (700 мл) и осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в сушильном шкафу при  $65^\circ\text{C}$ . Выход 96%.  $m/z$  343  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , время удерживания (rt) 1,39 мин, методика ЖХ-МС g.

Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-12.2.

I-12.1 (10,0 г, 29,1 ммоль) растворяют в ДХМ (60 мл) и добавляют водный раствор трифторуксусной кислоты (98%; 20 мл). Раствор перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в смеси вода/ацетонитрил и сушат вымораживанием. Выход 100%.

Стадия 3. Синтез промежуточного продукта I-12.3.

К R3 (7,28 г, 29,3 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляют диизопропилэтиламин (13,8 мл, 79,8 ммоль) и ГАТУ (11,1 г, 29,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин. Затем добавляют промежуточный продукт I-12.2 (9,5 г, 26,6 ммоль), растворенный в ДХМ (150 мл), и смесь перемешивают в течение 3 ч. Полученную смесь дважды промывают водным раствором  $\text{KHSO}_4$  (10%), водным раствором  $\text{KHSO}_3$  (10%), водой (50 мл). Органическую фазу сушат, концентрируют и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей ДХМ/MeOH = 95/5) и получают промежуточный продукт I-12.3. Выход 78%,  $m/z$  466  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt = 1,47$  мин, методика ЖХ-МС g.

Стадия 4. Синтез промежуточного продукта I-12.4.

I-12.3 (13,0 г, 27,9 ммоль) суспендируют в ДХМ (200 мл) и добавляют раствор R2 (13,3 г, 55,9 ммоль) в ДХМ (100 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 3,5 ч. Органическую фазу дважды промывают водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2М) и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , сушат и концентрируют в вакууме. К реакционной смеси добавляют диэтиловый эфир и твердый промежуточный продукт I-12.4

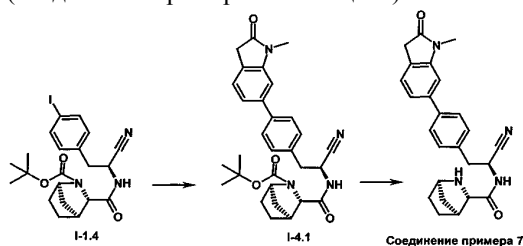
отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 92%.  $m/z$  448  $[M+H]^+$ ,  $rt$  = 1,52 мин, методика ЖХ-МС g.

Стадия 5. Синтез промежуточного продукта I-12.5.

I-12.4 (4,0 г, 8,9 ммоль), R5 (4,5 г, 17,8 ммоль) и KOAc (3,5 г, 35,6 ммоль) суспендируют в сухом ДМФ (70 мл) и дегазируют аргоном. Добавляют 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (1,2 г, 1,8 ммоль) и реакцию перемешивают при 100°C в течение 40 мин. Реакционную смесь выливают в воду и EtOAc, органическую фазу отделяют, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей EtOAc/циклогексан = 50/50) и получают промежуточный продукт I-12.5, выход 43%,  $m/z$  = 496  $[M+H]^+$ ,  $rt$  = 1,10 мин, методика ЖХ-МС i.

Методика А.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(1-метил-2-оксоиндолин-6-ил)фенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (соединение примера 7 таблицы 1)

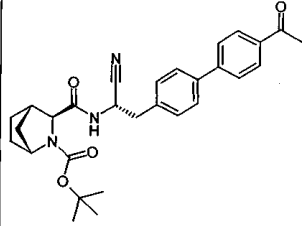
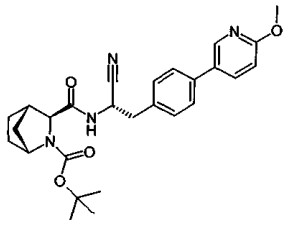
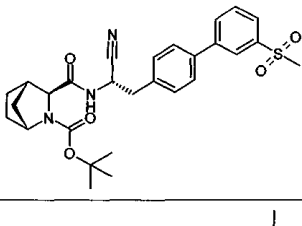
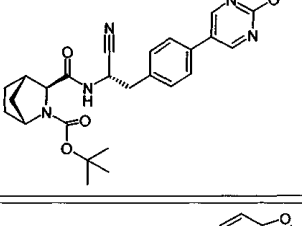
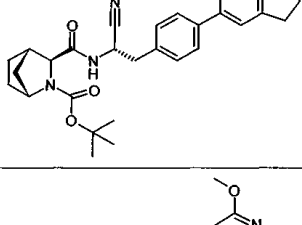
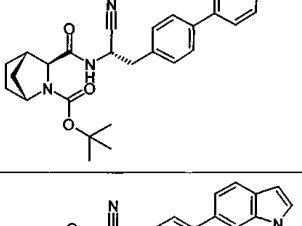
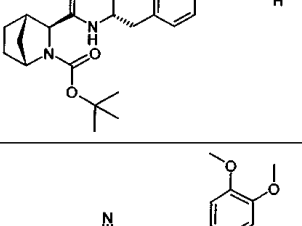
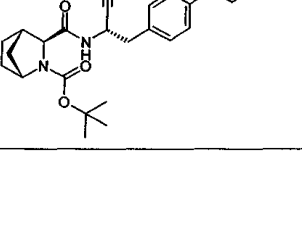


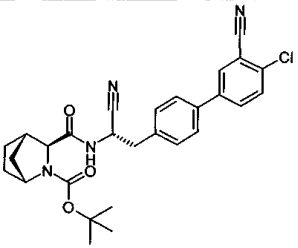
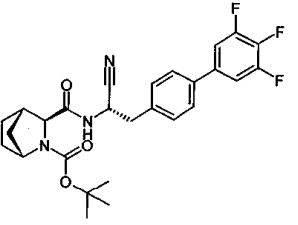
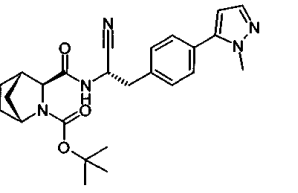
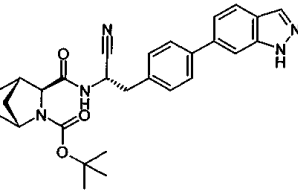
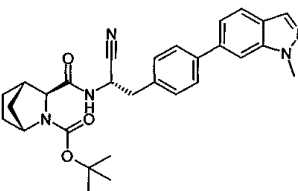
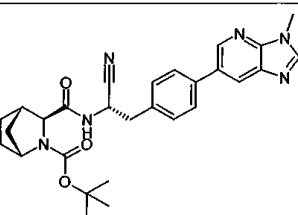
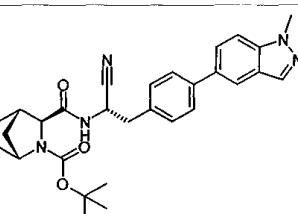
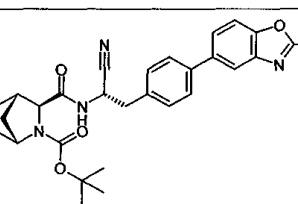
Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-4.1.

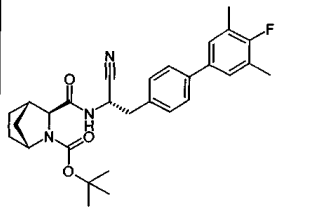
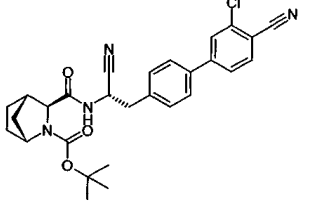
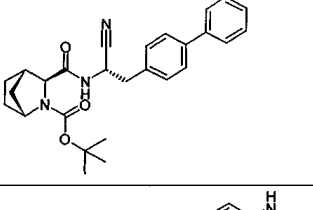
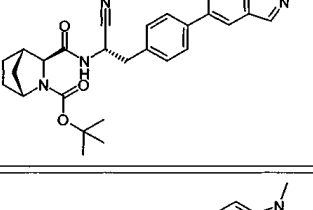
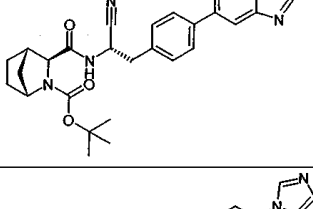
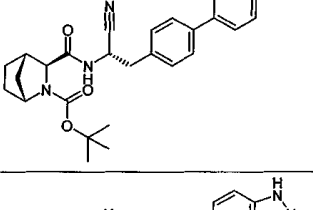
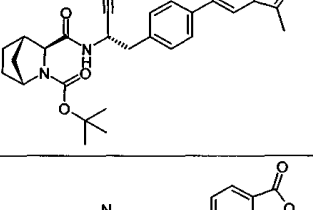
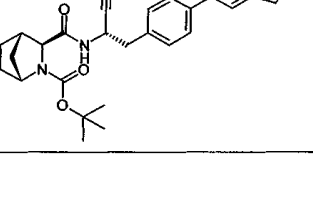
I-1.4 (100 мг, 0,202 ммоль), I-3.6 (72 мг, 0,264 ммоль), 2М раствор  $K_2CO_3$  (0,40 мл, 0,400 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) продувают аргоном и добавляют  $PdCl_2(dppf)$  (14 мг, 0,021 ммоль) и реакцию нагревают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, добавляют ДХМ и воду и водный слой экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (циклогексан/ЭА = 3:1). Выход 57%.  $m/z$  415  $[M+H-Box]^+$ ,  $rt$  = 0,75 мин, методика ЖХ-МС b.

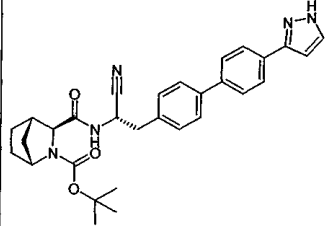
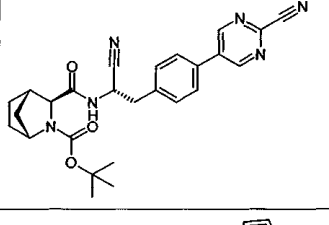
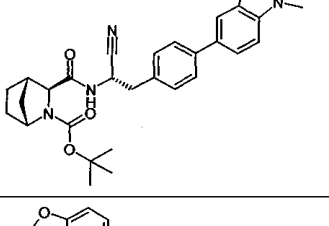
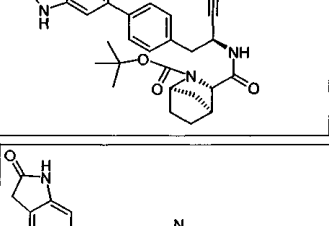
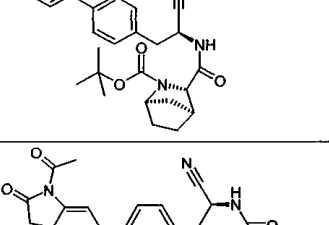
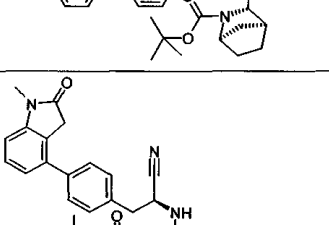
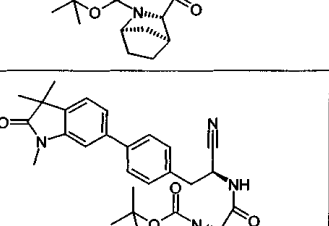
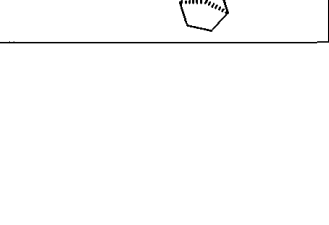
Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[M+H]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-4.2		575/576	0,79	b
I-4.3		540/541	0,74	b
I-4.4		501/502	0,69	b
I-4.5		410/411	0,81	b
I-4.5.1		471,4	1,49	f
I-4.5.2		490,4	1,6	f

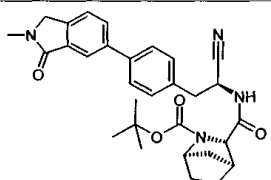
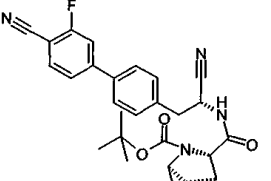
I-4.5.3		488,5	1,48	f
I-4.5.4		477,5	1,52	f
I-4.5.5		524,5	1,33	f
I-4.5.6		478,4	1,38	f
I-4.5.7		488,5	1,6	f
I-4.5.8		477,5	1,51	f
I-4.5.9		485,5	1,55	f
I-4.5.10		506,5	1,49	f

I-4.5.11		505,9	1,59	f
I-4.5.12		500,4	1,71	f
I-4.5.13		450,4	1,35	f
I-4.5.14		486,5	1,45	f
I-4.5.15		500,5	1,51	f
I-4.5.16		501,5	1,31	f
I-4.5.17		500,5	1,48	f
I-4.5.18		501,5	1,54	f

I-4.5.19		492,5	1,79	f
I-4.5.20		505,9	1,58	f
I-4.5.21		446,4	1,63	f
I-4.5.22		486,5	0,75	j
I-4.5.23		500,5	0,74	j
I-4.5.24		512,5	0,77	j
I-4.5.25		500,5	0,77	j
I-4.5.26		502,5	0,78	j

I-4.5.27		512,5	0,79	j
I-4.5.28		473,4	1,42	g
I-4.5.29		499	1,52	l
I-4.5.30		501/503	1,17	a
I-4.5.31		501/502	0,72	b
I-4.5.32		443/444	0,59	b
I-4.5.33		515/516	0,77	b
I-4.5.34		543/544	0,81	b



I-4.5.35		515/516	0,72	b
I-4.5.36		489/490	0,80	b

Для получения I-4.5 вместо эфира бороновой кислоты используют трифторборат калия, вместо  $K_2CO_3$  используют 3 экв.  $Na_2CO_3$  и в качестве катализатора используют 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II).

Стадия 2. Синтез соединения примера 7.

I-4.1 (59 мг, 0,115 ммоль), муравьиную кислоту (2 мл) и воду (0,2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляют аммиак и воду и водный слой экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью ВЭЖХ. Выход 61%.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 8 таблицы 1; соединение примера 13 таблицы 1; соединение примера 14 таблицы 1; соединение примера 16 таблицы 1; соединение примера 40 таблицы 1; соединение примера 41 таблицы 1; соединение примера 42 таблицы 1; соединения примеров 120-122 таблицы 1; соединение примера 125 таблицы 1; соединение примера 127 таблицы 1; соединение примера 129 таблицы 1; соединение примера 131 таблицы 1; соединение примера 134 таблицы 1; соединения примеров 139-140 таблицы 1.

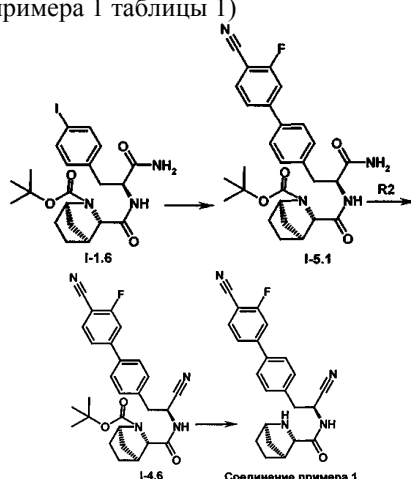
Для получения соединений примеров 40-42, 126, 128, 130, 132, 133, 135, 136, 138 таблицы 1 неочищенный продукт, полученный на стадии 1, непосредственно обрабатывают муравьиной кислотой для удаления защитной группы Вос, таким образом, продукт реакции сочетания, содержащий защитную группу Вос, не выделяют.

Для получения соединений примеров 52-73, 96-102 таблицы 1 вместо I-1.4 используют и в качестве катализатора на стадии 1 используют 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид. На стадии 2 реакцию проводят при 40°C в течение 10-15 мин.

Для получения соединений примеров 123, 124 таблицы 1 соответствующий эфир бороновой кислоты получают в соответствии с методикой синтеза промежуточного продукта I-3.5, но его не выделяют из реакционной смеси. Вместо проведения обработки реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, к реакционной смеси в инертной атмосфере добавляют I-1.4 (1-1,1 экв.),  $PdCl_2(dppf)$  (0,03-0,1 экв.) и  $Na_2CO_3$  или  $K_2CO_3$  (3,6-5 экв.) и нагревают при 80°C. Обработку проводят так, как описано в методике А, стадия 1, и окончательное превращение в соединения примеров проводят так, как описано в методике А, стадия 2.

Методика В.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4'-циано-3'-фторбифенил-4-ил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксиамида (соединение примера 1 таблицы 1)



## Стадия 1. Синтез I-5.1.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 1, с использованием соответствующих реагентов. Выход 65%.  $m/z$  507  $[M+H]^+$ ,  $rt = 1,43$  мин, методика ЖХ-МС а.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

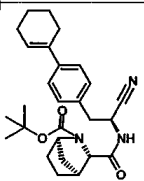
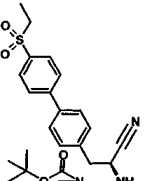
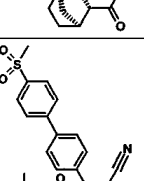
Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[M+H]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-5.2		370 (-Boc)	1,04	d
I-5.3		368 (-Boc)	1,27	d
I-5.4		456 (-Boc)	1,01	d
I-5.5		442 (-Boc)	0,96	d
I-5.6		383 (-Boc)	1,07	d
I-5.7		559	1,25	d

## Стадия 2. Синтез I-4.6.

I-5.1 (96 мг, 0,19 ммоль) суспендируют в ДХМ (1 мл) и добавляют раствор R2 (113 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Полученную смесь концентрируют и неочищенный продукт используют без очистки,  $m/z$  489  $[M+H]^+$ ,  $rt = 0,83$  мин, методика ЖХ-МС б.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[M+H]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-4.7		352 (-Boc)	1,50	d

I-4.8		350 (-Boc)	1,71	d
I-4.9		438 (-Boc)	1,47	d
I-4.10		не определяли	не определяли	

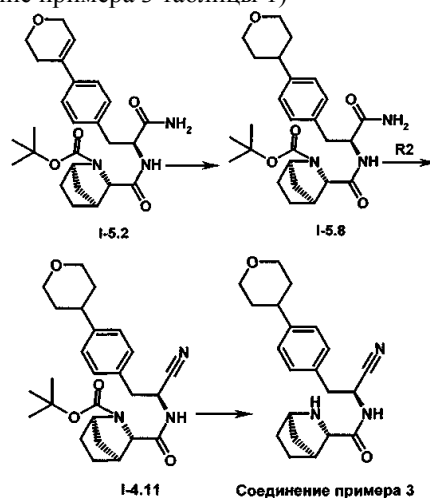
Стадия 3. Синтез соединения примера 1.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 38%.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 4 таблицы 1; соединение примера 5 таблицы 1; соединение примера 6 таблицы 1; соединение примера 11 таблицы 1.

Методика С.

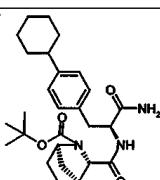
Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (соединение примера 3 таблицы 1)

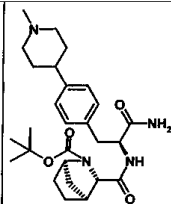
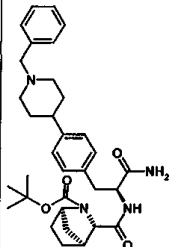
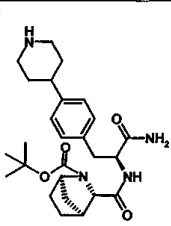


Стадия 1. Синтез I-5.8.

I-5.2 (150 мг, 0,319 ммоль) и Pd/C (10%, 30 мг) в метаноле (10 мл) перемешивают в атмосфере водорода (50 фунт-сила/дюйм<sup>2</sup>) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Продукт используют в неочищенном виде, m/z 372 [M+H-Boc]<sup>+</sup>, rt = 1,45 мин, методика ЖХ-МС с.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-5.9		370 (-Boc)	1,71	c

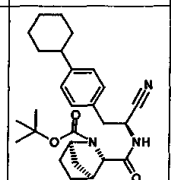
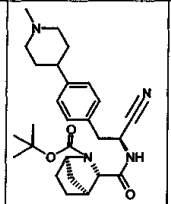
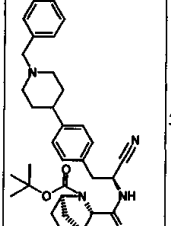
I-5.10		485	1,03	c
I-5.11		561	1,28	d
I-5.12		471	0,99	d

При восстановлении I-5.7 в качестве основного продукта образуется I-5.12 (>80%), тогда как второстепенным продуктом является I-5.11 (~10%).

Стадия 2. Синтез I-4.11.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике В, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Продукт используют в неочищенном виде,  $m/z$  354  $[M+H-Boc]^+$ ,  $rt$  = 1,50 мин, методика ЖХ-МС с.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[M+H]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-4.12		352 (-Boc)	1,73	c
I-4.13		не определяли	не определяли	
I-4.14		542	1,24	c

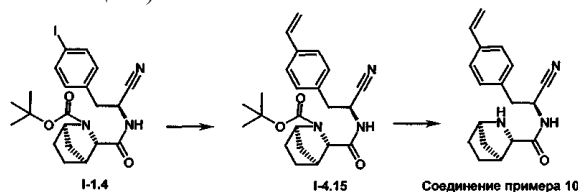
Стадия 3. Синтез соединения примера 3.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 25% (в пересчете на I-5.2).

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 2 таблицы 1; соединение примера 9 таблицы 1; соединение примера 30 таблицы 1.

Методика D.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-винилфенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (соединение примера 10 таблицы 1)



Стадия 1: Синтез I-4.15

I-4.4 (100 мг, 0,202 ммоль), тетраэтиламмонийхлорид (60 мг, 0,362 ммоль), трибутил(винил)олово (0,071 мл, 0,246 ммоль) и ДМФ (2 мл) продувают аргонem и добавляют бис-(трифенилфосфин) палладийхлорид (8 мг, 0,011 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 1,5 ч. К охлажденной смеси добавляют воду и водный слой дважды экстрагируют с помощью ЭА, объединенные органические слои промывают рассолом, сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии (циклогексан/ЭА = 3:1). Выход 100%. m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,77 мин, методика ЖХ-МС b.

Следующий промежуточный продукт синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-4.17		424	0,84	b

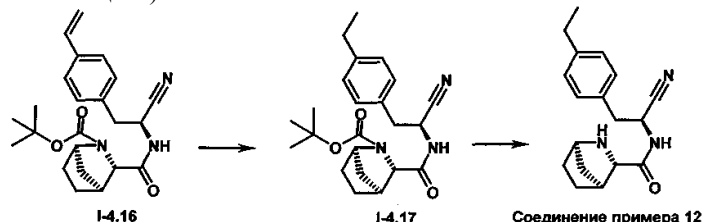
Стадия 2. Синтез соединения примера 10.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 44%.

Следующее соединение синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 18 таблицы 1.

Методика E.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-этилфенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамид (соединение примера 12 таблицы 1)



Стадия 1. Синтез I-4.17.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике С, стадия 1, за исключением того, что реакцию проводят в смеси в метанол/тетрагидрофуран (ТГФ) (1:1). Продукт используют в неочищенном виде, m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,80 мин, методика ЖХ-МС b.

Следующий промежуточный продукт синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-4.18		426	0,87	b

Стадия 2. Синтез соединения примера 12.

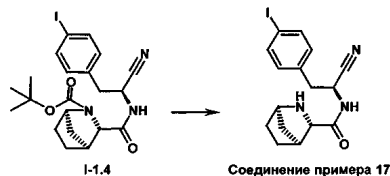
Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 50%.

Следующее соединение синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных

продуктов: соединение примера 19 таблицы 1.

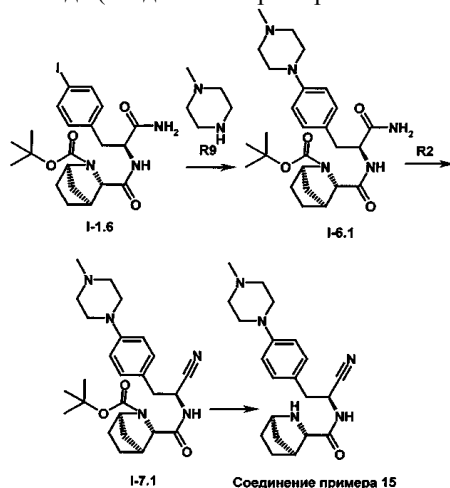
Методика F.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-йодфенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (соединение примера 17 таблицы 1)



Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 62%.

Методика G. Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (соединение примера 15 таблицы 1)

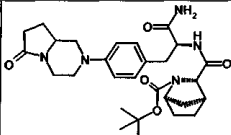
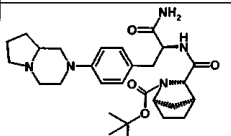
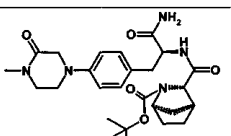


Стадия 1. Синтез I-6.1.

I-1.6 (200 мг, 0,39 ммоль), L-пролин (13,5 мг, 0,117 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) продувают аргонem и добавляют Cu(I)I (15,2 мг, 0,080 ммоль) и карбонат цезия (171 мг, 0,526 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 90°C в течение ночи. К полученной смеси MeOH добавляют и смесь непосредственно очищают с помощью ВЭЖХ. Выход 26% m/z 486 [M+H]<sup>+</sup>, rt = 0,99 мин, методика ЖХ-МС d.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

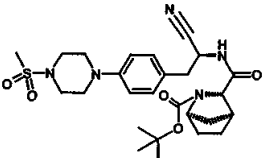
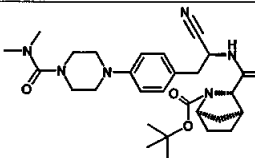
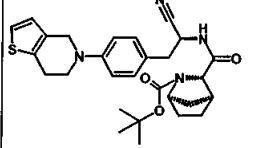
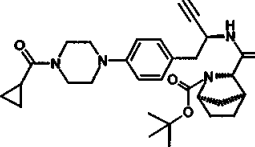
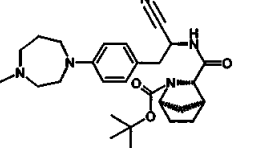
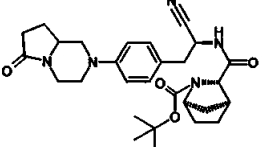
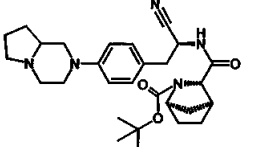
Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-6.2		550	0,91	d
I-6.3		543	0,98	d
I-6.4		525	1,19	d
I-6.5		540	0,99	d
I-6.6		500	1,05	d

I-6.7		526	0,92	d
I-6.8		512	1,08	d
I-6.9		500	0,881	d

Стадия 2. Синтез I-6.1.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике В, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Продукт используют в неочищенном виде.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-7.2		432 (-Boc)	1,38	c
I-7.3		425 (-Boc)	1,40	c
I-7.4		407 (-Boc)	1,58	c
I-7.5		422 (-Boc)	1,44	c
I-7.6		482	1,11	c
I-7.7		408 (-Boc)	1,38	c
I-7.8		494	1,13	c

I-7.9		382 (-Boc)	1,36	c
-------	--	------------	------	---

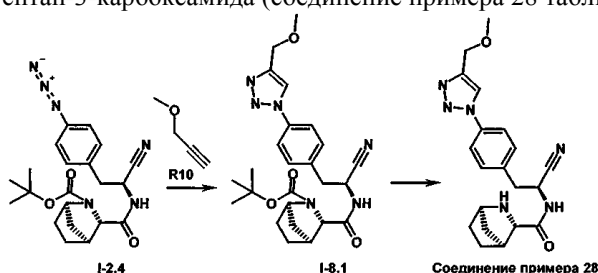
Стадия 3. Синтез соединения примера 15.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 50%.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 20 таблицы 1; соединение примера 21 таблицы 1; соединение примера 22 таблицы 1; соединение примера 23 таблицы 1; соединение примера 24 таблицы 1; соединение примера 25 таблицы 1; соединение примера 26 таблицы 1; соединение примера 27 таблицы 1.

Методика Н.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(4-(метоксиметил)-2,3-дигидро-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксиамида (соединение примера 28 таблицы 1)



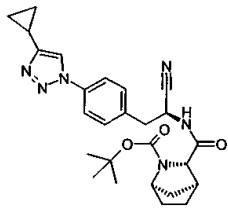
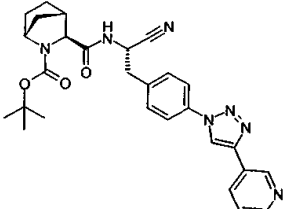
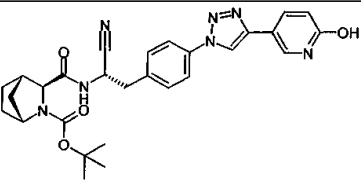
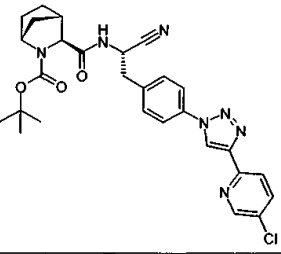
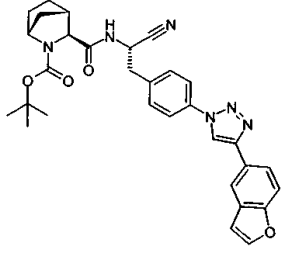
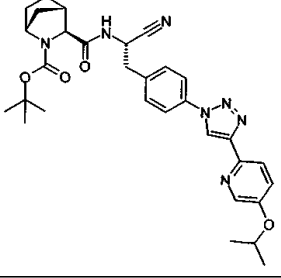
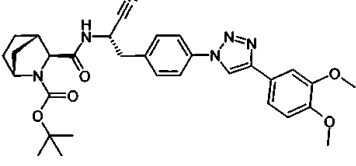
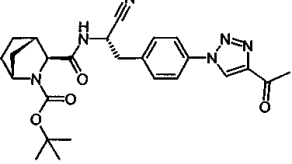
Стадия 1. Синтез I-4.13.

К R10 (0,040 мл, 0,474 ммоль) в ДМСО (0,50 мл) добавляют I-2.4 (124 мг, 0,302 ммоль) и раствор пентагидрата сульфата меди(II) (7,6 мг, 0,030 ммоль), натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (32 мг, 0,162 ммоль) в воде (0,50 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (10%) и водный слой экстрагируют с помощью ДХМ. Органический слой промывают рассолом, сушат и концентрируют. Выход 84%.  $m/z$  481  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $rt = 0,65$  мин, методика ЖХ-МС b.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-8.2		543	1,43	a
I-8.3		543	0,79	b
I-8.4		509	0,72	b
I-8.5		543	0,80	b



I-8.6		477	0,73	b
I-8.7		514,5	1,23	g
I-8.8		530,5	0,81	i
I-8.9		549,0	1,17	g
I-8.10		553,5	1,53	g
I-8.11		572,7	1,57	g
I-8.12		573,7	1,47	g
I-8.13		479,4	1,35	g

I-8.14		571,6	1,57	g
I-8.15		545,5	1,41	g
I-8.16		552,5	1,44	g
I-8.17		514,6	0,74	i
I-8.18		567,5	0,93	i

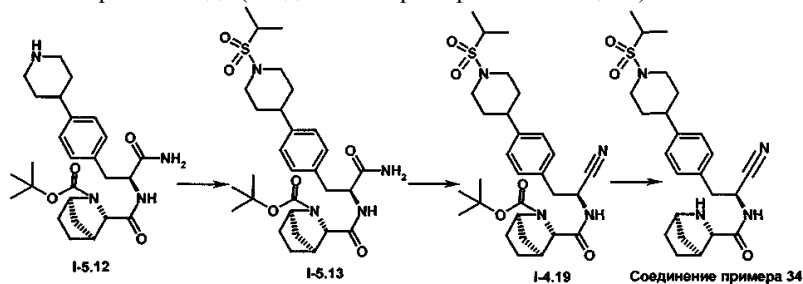
Стадия 2. Синтез соединения примера 28.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 56%.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 29 таблицы 1; соединение примера 31 таблицы 1; соединение примера 32 таблицы 1; соединение примера 33 таблицы 1; соединение примера 39 таблицы 1; соединение примера 51 таблицы 1; соединение примера 103 таблицы 1; соединения примеров 105 - 113 таблицы 1; соединение примера 117 таблицы 1.

Методика I.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)фенил)этил)-2-аза-бицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (соединение примера 34 таблицы 1)



Стадия 1. Синтез I-5.13.

К I-5.12 (100 мг, 0,212 ммоль) и триэтиламину (0,088 мл, 0,637 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C добавляют изопротилсульфонилхлорид (0,036 мл, 0,319 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывают водой и экстрагируют с помощью ДХМ, объединенные органические слои сушат и концентрируют. Неочищенный продукт используют без очистки. Выход 65%. m/z 477 [M+H-Вос]+, rt = 1,47 мин, методика ЖХ-МС с.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-5.14		463 (-Boc)	1,419	c
I-5.15		449 (-Boc)	1,364	c
I-5.16		556	1,459	c
I-5.17		541	1,488	c
I-5.18		427 (-Boc)	1,435	c
I-5.19		413 (-Boc)	1,376	c
I-5.20		535	1,072	c
I-5.21		542	1,406	c
I-5.22		441 (-Boc)	1,489	c

I-5.16 и I-5.21 синтезируют путем замены ДХМ (2 мл) на ТГФ (5 мл) и сульфонилхлорида на соответствующий изоцианат (1,2 экв.) и при перемешивании реакционной смеси при 50°C в течение 2 ч.

I-5.17, I-5.18, I-5.19 и I-5.22 синтезируют путем замены сульфонилхлорида на соответствующий хлорангидрид кислоты (23 мг, 0,212 ммоль) и с использованием только 0,033 мл (0,234 ммоль) триэтиламина.

I-5.20 синтезируют путем превращения I-5.12 (57 мг, 0,121 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) с использованием 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (39 мг, 0,184 ммоль) и с использованием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 мг, 0,303 ммоль) в качестве основания.

Стадия 2. Синтез I-4.19.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике В, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 99%. m/z 459 [M+H-Boc]<sup>+</sup>, rt = 1,52 мин, методика ЖХ-МС с.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt (мин)	Методика ЖХ-МС
I-4.20		445 (-Boc)	1,473	c
I-4.21		431 (-Boc)	1,427	c
I-4.22		438 (-Boc)	1,510	c
I-4.23		423 (-Boc)	1,531	c
I-4.24		409 (-Boc)	1,484	c
I-4.25		395 (-Boc)	1,429	c
I-4.26		517	1,154	c
I-4.27		424 (-Boc)	1,459	c
I-4.28		423 (-Boc)	1,598	c

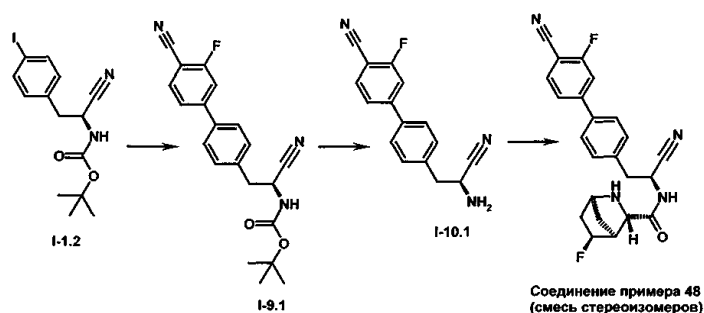
Стадия 3. Синтез соединения примера 34.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 41%.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 35 таблицы 1; соединение примера 36 таблицы 1; соединение примера 37 таблицы 1; соединение примера 38 таблицы 1; соединение примера 43 таблицы 1; соединение примера 44 таблицы 1; соединение примера 45 таблицы 1; соединение примера 46 таблицы 1; соединение примера 47 таблицы 1.

Методика J.

Синтез рац-(1S,3S,4R,5S)-N-((S)-1-циано-2-(4'-циано-3'-фторбифенил-4-ил)этил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксиамида (соединение примера 48 таблицы 1)



#### Стадия 1. Синтез I-9.1.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 1, с использованием соответствующих реагентов. Выход 89%.

#### Стадия 2. Синтез I-10.1.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов. Выход 73%.  $m/z$  266  $[M+H]^+$ ,  $rt$  = 0,55 мин, методика ЖХ-МС b.

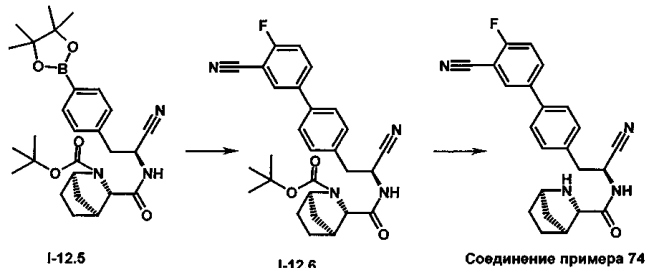
#### Стадия 3. Синтез соединения примера 48.

Эту стадию проводят в соответствии с методикой синтеза промежуточного продукта I-1.4 с использованием в качестве исходных веществ I-10.1 и рац-(1S,3S,4R,5S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-5-фтор-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновой кислоты (рацемическая, приобретали у фирмы WUXIAPPTX). У неочищенного продукта удаляли защитную группу в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов (содержащие защитную группу аминокислоты, которые приобретали у фирмы WUXIAPPTX, и рацемические соединения примеров 49, 50, 119): соединение примера 49 таблицы 1; соединение примера 50 таблицы 1; соединение примера 119 таблицы 1; соединение примера 137 таблицы 1.

#### Методика К.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(3'-циано-4'-фторбифенил-4-ил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамида (соединение примера 74)

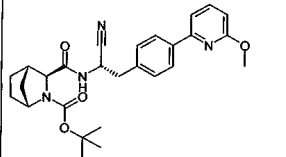
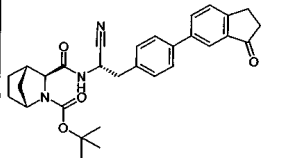
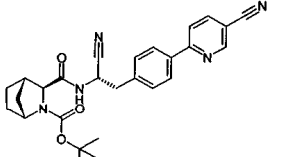
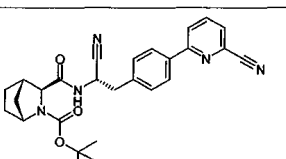
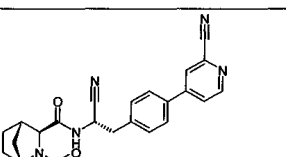
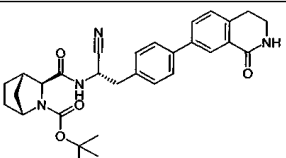
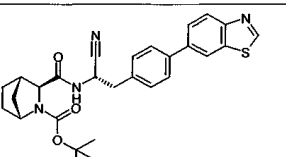
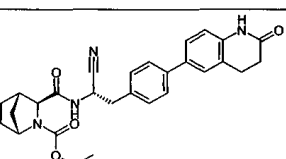
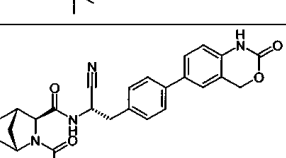
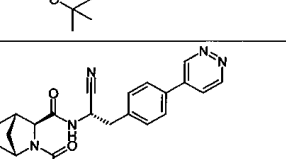


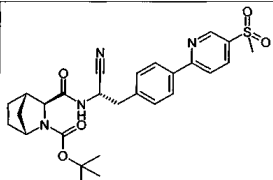
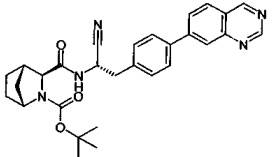
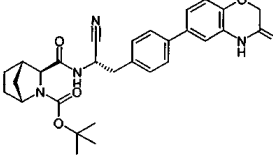
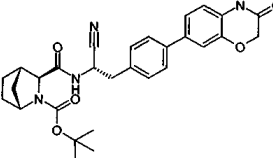
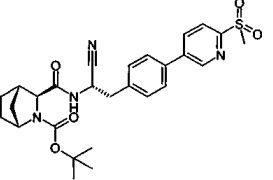
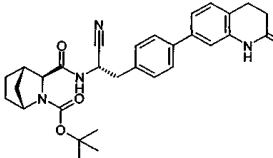
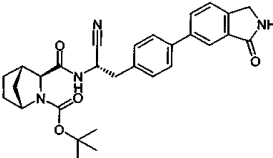
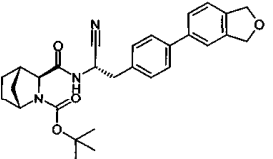
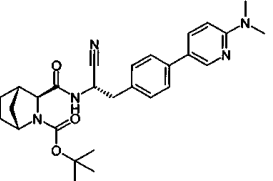
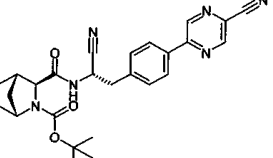
#### Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-12.6.

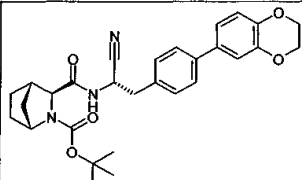
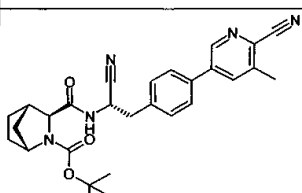
5-Бром-2-фторбензонитрил (24,0 мг, 0,12 ммоль) растворяют в MeCN (125 мкл) и добавляют раствор  $K_2CO_3$  (2M, 125 мкл). Последовательно добавляют раствор промежуточного продукта I-12.5 (49,5 мг, 0,1 ммоль) в MeCN (1,5 мл) и твердый 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладийдихлорид (11,5 мг, 0,018 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 20 ч. Неочищенную смесь фильтруют через основной оксид алюминия и элюируют смесью ДМФ/MeOH состава 9:1 (3×1 мл). Раствор концентрируют и I-12.6 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. Выход 27%,  $m/z$  = 489,4  $[M+H]^+$ ,  $rt$  = 0,33 мин, методика ЖХ-МС h.

Следующие промежуточные продукты синтезируют аналогичным образом из соответствующих реагентов:

Промежуточный продукт	Структура	$m/z$ $[M+H]^+$	$rt$ (мин)	Методика ЖХ-МС
I-12.6.1		500,4	0,31	h

I-12.6.2		477,4	0,34	h
I-12.6.3		500,4	0,32	h
I-12.6.4		472,4	0,3	h
I-12.6.5		472,4	0,31	h
I-12.6.6		472,4	0,29	h
I-12.6.7		515,4	0,28	h
I-12.6.8		503,5	0,32	h
I-12.6.9		515,4	0,28	h
I-12.6.10		517,4	0,27	h
I-12.6.11		448,4	0,23	h

I-12.6.12		525,5	0,27	h
I-12.6.13		498,4	0,24	h
I-12.6.14		517,4	0,29	h
I-12.6.15		517,4	0,28	h
I-12.6.16		525,5	0,27	h
I-12.6.17		515,4	0,29	h
I-12.6.18		501,4	0,26	h
I-12.6.19		488,4	0,32	h
I-12.6.20		490,4	0,23	h
I-12.6.21		473,4	0,3	h

I-12.6.22		504,4	0,33	h
I-12.6.23		486,4	1,47	g

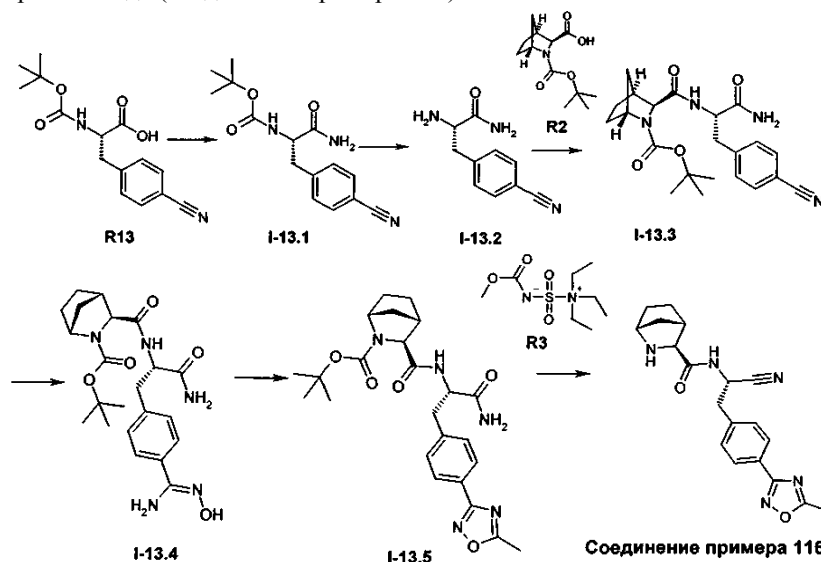
Стадия 2. Синтез соединения примера 74.

Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 2, с использованием соответствующих реагентов и реакцию проводят при 40°C в течение 10-15 мин. Выход: 83%,  $m/z = 376$  [M+H]<sup>+</sup>,  $rt = 1,17$  мин, методика ЖХ-МС g.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединения примеров 75 - 95 таблицы 1; соединение примера 104 таблицы 1.

Методика L.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)этил)-2-азабицикло [2.2.1]гептан-3-карбоксамид (соединение примера 116)



Стадия 1. Синтез промежуточного продукта I-13.1.

(S)-2-(трет-Бутоксикарбониламино)-3-(4-цианофенил)пропановую кислоту (R13) (2,5 г, 8,6 ммоль) растворяют в ДМФ (20 мл) и добавляют N-метилморфолин (2,37 мл, 21,5 ммоль) и TBUTU (2,77 г, 8,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин. После охлаждения реакционной смеси до 0°C по каплям добавляют аммиак (32% водный раствор, 2,08 мл, 34,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч, разбавляют водой со льдом (100 мл) и осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в сушильном шкафу при 60°C. Выход 71%.  $m/z$  288 [M-H]<sup>-</sup>, время удерживания (rt) 0,75 мин, методика ЖХ-МС i.

Стадия 2. Синтез промежуточного продукта I-13.2.

I-13.1 (0,85 г, 2,9 ммоль) растворяют в ДХМ (7 мл) и добавляют водный раствор трифторуксусной кислоты (98%, 5 мл). Раствор перемешивают в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в смеси вода/ацетонитрил и сушат вымораживанием. Выход 100%.  $m/z$  190 [M+H]<sup>+</sup>, время удерживания (rt) 0,45 мин, методика ЖХ-МС o.

Стадия 3. Синтез промежуточного продукта I-13.3.

К R3 (0,62 г, 2,6 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют диизопропилэтиламин (1,78 мл, 10,3 ммоль) и ГАТУ (0,98 г, 2,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 45 мин. Затем добавляют промежуточный продукт I-13.2 (0,56 г, 2,9 ммоль), растворенный в ДХМ (5 мл), и смесь перемешивают в течение 24 ч. Полученную смесь трижды промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10%), водным раствором винной кислоты (10%). Органическую фазу сушат и концентрируют и получают промежуточный продукт I-13.3. Выход 100%.  $m/z$  413 [M+H]<sup>+</sup>, время удерживания (rt) 0,83 мин, методика ЖХ-МС i.

Стадия 4. Синтез промежуточного продукта I-13.4.



К промежуточному продукту I-13.3 (0,60 г, 1,5 ммоль) добавляют основание Хюнига (0,50 мл, 2,9 ммоль), водный раствор гидроксилamina (50%, 0,13 мл, 2,2 ммоль) и этанол (22 мл) и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 3,5 ч. Дополнительно добавляют водный раствор гидроксилamina (50%, 0,045 мл) и реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в ДМФ и очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей АЦН (ацетонитрил)/вода/аммиак). Продукт сушат вымораживанием и получают промежуточный продукт I-13.4. Выход 70%.  $m/z$  446  $[M+H]^+$ , время удерживания (rt) 0,62 мин, методика ЖХ-МС i.

Стадия 5. Синтез промежуточного продукта I-13.5.

Уксусную кислоту (32,1 мкл, 0,6 ммоль) растворяют в ДМФ (3 мл) и добавляют диизопропилэтиламин (241,4 мкл, 1,4 ммоль) и ТВТУ (180,2 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин. Затем добавляют промежуточный продукт I-13.4 (125,0 мг, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей АЦН/вода/аммиак). Продукт сушат вымораживанием и получают промежуточный продукт I-13.5. Выход 71%.  $m/z$  370  $[M+H-BOC]^+$ , время удерживания (rt) 0,86 мин, методика ЖХ-МС i.

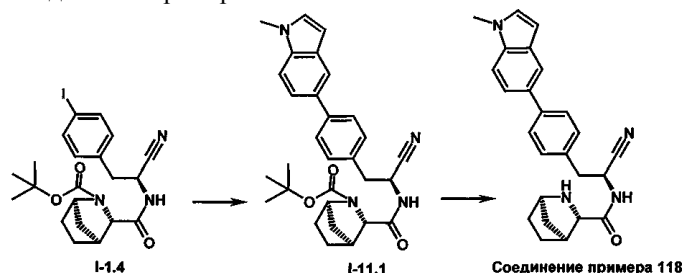
Стадия 6: Синтез соединения примера 116.

I-13.5 (93,6 мг, 0,2 ммоль) растворяют в сухом ДХМ (2 мл) и добавляют реагент Берджесса R2 (95,0 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в муравьиной кислоте (2 мл) и перемешивают при 40°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляют с помощью ДМФ и очищают с помощью колоночной хроматографии (с использованием смеси растворителей АЦН/вода/ТФК). Продукт сушат вымораживанием и получают соединение примера 116. Выход 100%.  $m/z$  352  $[M+H]^+$ , время удерживания (rt) 1,22 мин, методика ЖХ-МС к.

Следующие соединения синтезируют аналогичным образом из соответствующих промежуточных продуктов: соединение примера 114 таблицы 1; соединение примера 115 таблицы 1.

Методика М.

Синтез (1R,3S,4S)-N-((S)-1-циано-2-(4-(1-метил-1H-индол-5-ил)-фенил)этил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксиамида соединение примера 118



Стадия 1. Синтез I-11.1.

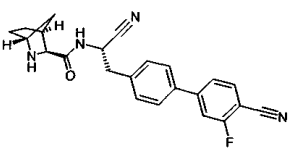
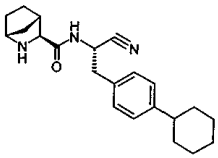
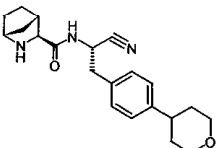
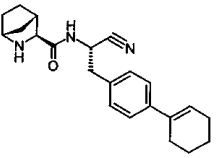
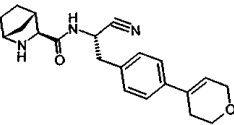
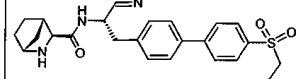
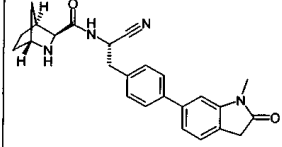
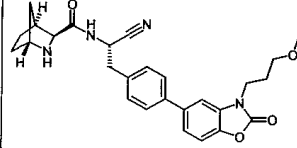
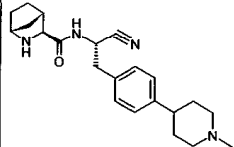
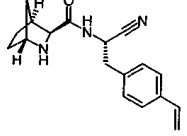
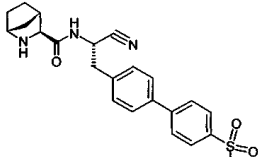
Эту стадию проводят в соответствии с процедурой, описанной в методике А, стадия 1, с использованием соответствующих реагентов. Выход 89%,  $m/z$  499  $[M+H]^+$ ,  $rt = 1,52$  мин, методика ЖХ-МС b.

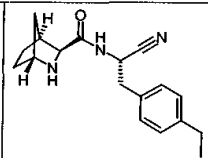
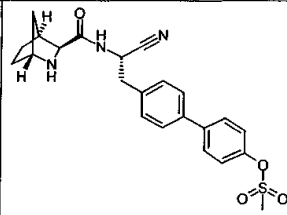
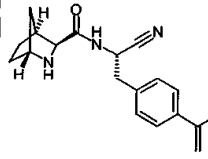
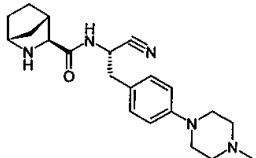
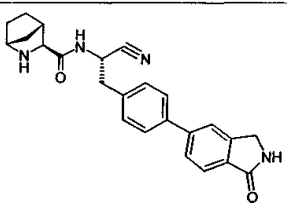
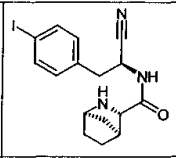
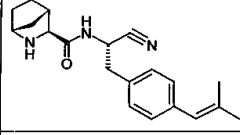
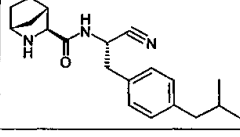
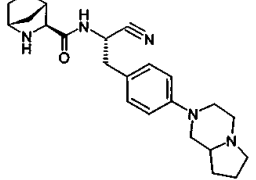
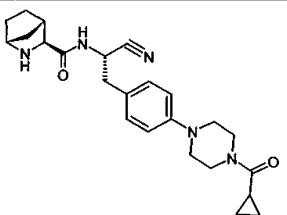
Стадия 2. Синтез соединения примера 118.

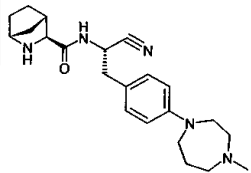
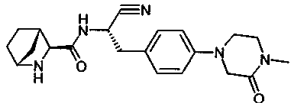
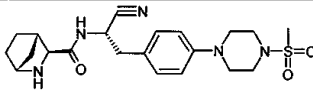
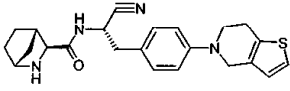
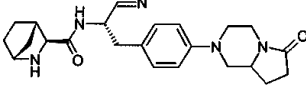
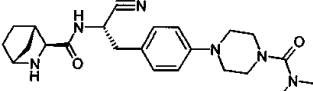
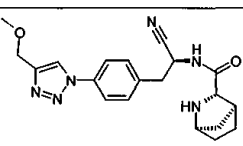
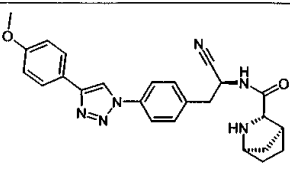
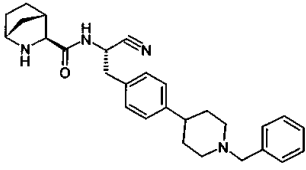
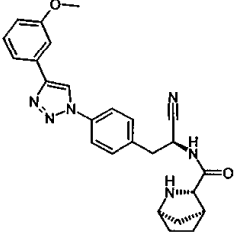
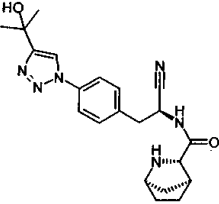
I-11.1 (180 мг, 0,361 ммоль), хлортриметилсилан (137 мкл, 1,083 ммоль) и NaI (162 мг, 1,083 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) перемешивают при КТ (комнатная температура) в течение 1,5 ч. Добавляют метанол и смесь перемешивают при КТ в течение 15 мин. После выпаривания растворителей продукт выделяют с помощью ВЭЖХ. Выход: 26%.  $m/z$  347  $[M+H]^+$ ,  $rt = 0,28$  мин, методика ЖХ-МС n.

## Примеры

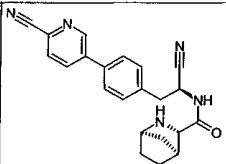
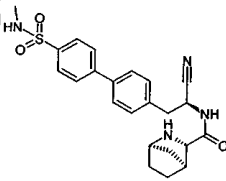
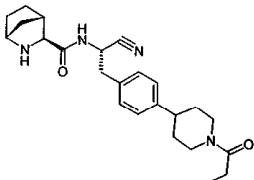
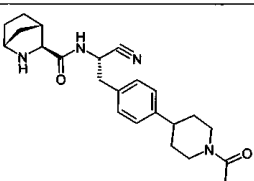
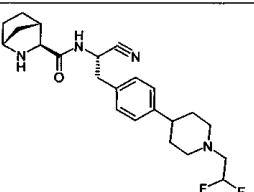
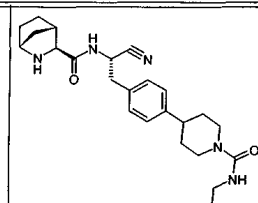
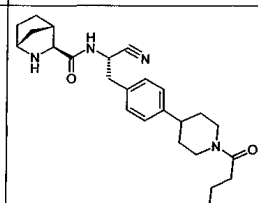
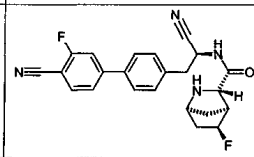
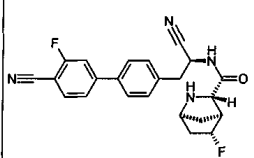
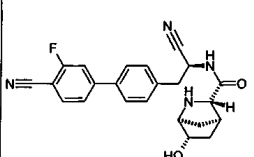
Таблица 1. Соединения примеров (rt = время удерживания)

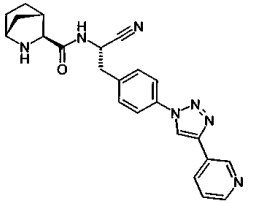
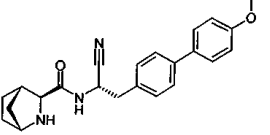
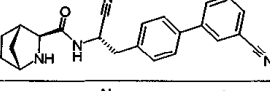
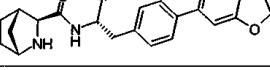
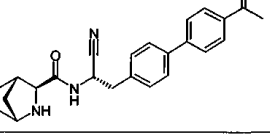
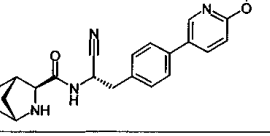
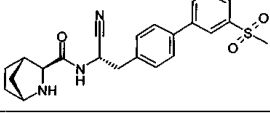
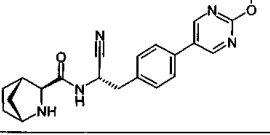
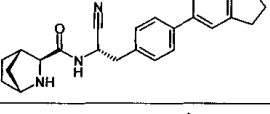
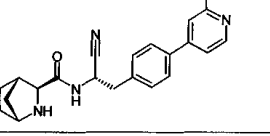
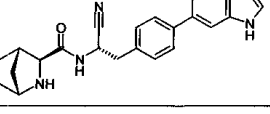
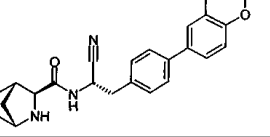
№	Структура	Методика синтеза	Выход [%]	m/z [M+H] <sup>+</sup>	rt [мин]	Методика ЖХ-МС
1		В	38	389	0,60	б
2		С	34	352	1,34	с
3		С	25	354	1,01	с
4		В	45	350	1,31	с
5		В	45	352	1,01	с
6		В	63	438	1,06	с
7		А	61	415	0,51	б
8		А	52	475	0,58	б
9		С	14	367	0,67	с
10		Д	44	296	0,47	б
11		В	67	424	1,00	с

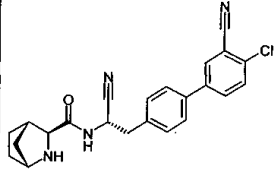
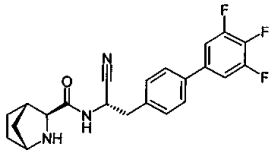
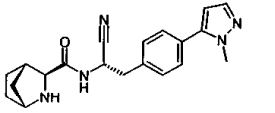
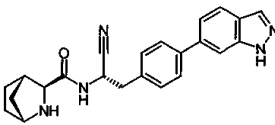
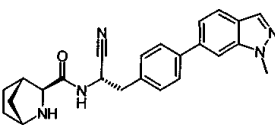
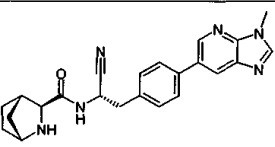
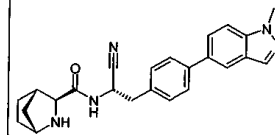
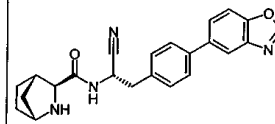
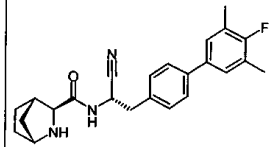
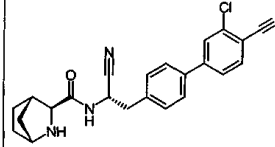
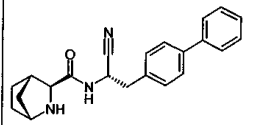
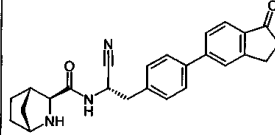
12		E	50	298	0,53	b
13		A	67	440	0,52	b
14		A	15	310	0,55	b
15		G	50	368	0,62	c
16		A	56	401	0,44	b
17		F	62	369	0,52	b
18		D	74	324	0,60	b
19		E	47	326	1,52	a
20		G	59	394	0,658	c
21		G	35	422	0,934	c

22		G	32	382	0,667	c
23		G	28	382	0,831	c
24		G	58	432	0,864	c
25		G	20	407	1,024	c
26		G	45	408	0,861	c
27		G	56	425	0,867	c
28		H	56	381	0,39	b
29		H	63	443	0,57	b
30		C	92	443	0,871	c
31		H	56	443	0,59	b
32		H	74	395	0,42	b

33		H	52	443	0,61	b
34		I	41	459	1,09	c
35		I	50	445	1,03	c
36		I	51	431	0,96	c
37		I	79	438	1,06	c
38		I	57	423	1,11	c
39		H	75	377	0,49	b
40		A	43	453	0,68	e

41		A	64	372	0,67	e
42		A	57	439	0,63	e
43		I	63	409	1,03	c
44		I	45	395	0,96	c
45		I	62	417	0,70	c
46		I	45	424	1,00	c
47		I	12	423	1,11	c
48 <sup>(1)</sup>		J	63	407	0,60	b
49 <sup>(1)</sup>		J	53	407	0,72	e
50 <sup>(1)</sup>		J	31	405	0,69 <sup>(2)</sup>	e

51		H	49,1	414	0,78	g
52		A	83,4	376	1,17	g
53		A	78,4	371	1,07	g
54		A	100	390	1,15	g
55		A	96,9	388	1,08	g
56		A	77,9	377	1,06	g
57		A	93,4	424	0,98	g
58		A	62,5	378	0,96	g
59		A	68,4	388	1,16	g
60		A	100	377	0,96	g
61		A	38	385	1,12	g
62		A	89,2	406	1,09	g

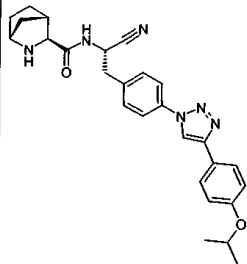
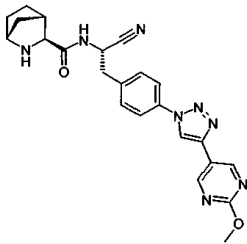
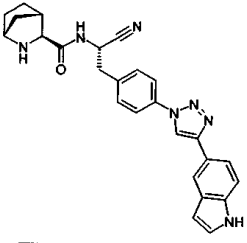
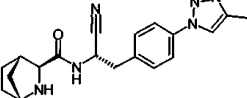
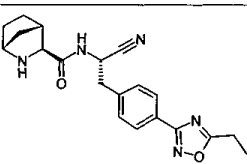
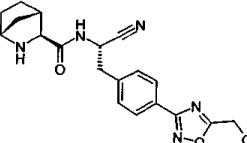
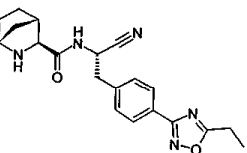
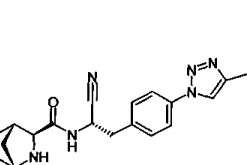
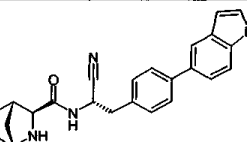
63		A	83,2	405	1,19	g
64		A	100	400	1,31	g
65		A	55,5	350	0,95	g
66		A	100	386	1,05	g
67		A	97,6	400	1,1	g
68		A	80,5	401	0,82	g
69		A	99,7	400	1,08	g
70		A	42,8	401	1,12	g
71		A	97,7	392	1,31	g
72		A	90,6	405	1,15	g
73		A	90,9	346	1,14	g
74 <sup>(1)</sup>		K	46,3	400	0,67	i

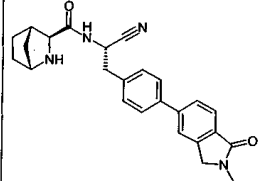
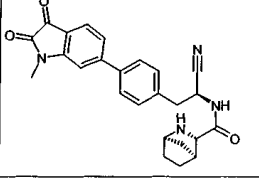
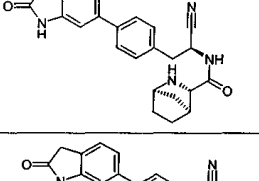
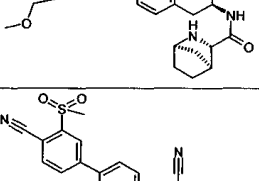
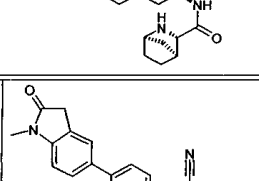
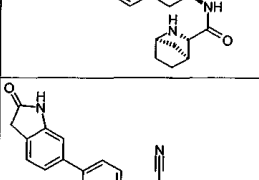
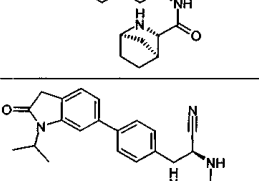
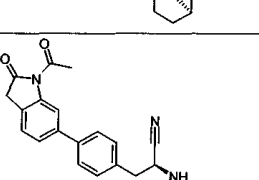
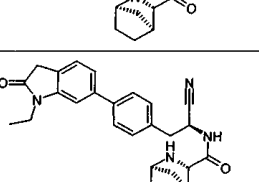



75 <sup>(1)</sup>		K	60,3	377	0,70	i
76 <sup>(1)</sup>		K	33	400	0,68	i
77		K	81	372	0,68	i
78 <sup>(1)</sup>		K	79,5	372	0,69	i
79 <sup>(1)</sup>		K	81,4	372	0,64	i
80 <sup>(1)</sup>		K	51,6	415	0,64	i
81 <sup>(1)</sup>		K	45,6	403	0,68	i
82 <sup>(1)</sup>		K	52,5	415	0,63	i
83		K	66,5	417	0,61	i
84		K	76,1	348	0,52	i
85		K	36	425	0,61	i
86		K	41,7	398	0,58	i
87		K	31,8	417	0,66	i

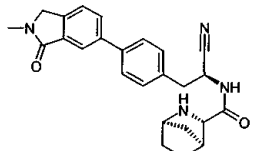
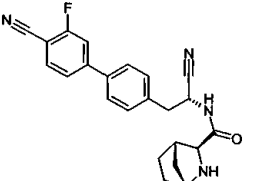
88		K	34,1	417	0,64	i
89 <sup>(1)</sup>		K	75,7	425	0,61	i
90 <sup>(1)</sup>		K	58,4	415	0,65	i
91 <sup>(1)</sup>		K	86,3	401	0,62	i
92 <sup>(1)</sup>		K	81,7	388	0,68	i
93		K	57,3	390	0,59	i
94		K	49,3	373	0,64	i
95		K	47,2	404	0,71	i
96 <sup>(1)</sup>		A	61	386	0,63	i
97 <sup>(1)</sup>		A	94,7	400	0,53	i
98 <sup>(1)</sup>		A	97,6	412	0,53	i
99 <sup>(1)</sup>		A	82,9	400	0,82	i

100 <sup>(1)</sup>		A	94,4	402	0,65	i
101 <sup>(1)</sup>		A	23,9	412	0,90	i
102		A	87,2	373	1,11	g
103		H	96,4	430	0,56	i
104		K	56	386	1,02	g
105		H	69,4	448	1,15	g
106		H	44,3	453	1,17	g
107		H	81,1	472	1,15	g
108		H	50,8	473	1,09	g
109		H	28,2	379	0,87	g

110		H	70,4	471	1,24	g
111		H	25	445	1,00	g
112		H	28,1	452	0,91	g
113		H	92,4	414	0,52	i
114		L	100	366	1,00	i
115		L	73,3	382	1,21	k
116		L	83	376	1,17	g
117		H	52,1	467	0,67	i
118		M	26	399	0,95	n

119		J	59	415	0,81	c
120		A	90	429	1,26	a
121		A	58	403	1,06	a
122		A	39	459	0,54	b
123		A	24	449	0,6	e
124		A	34	415	0,75	b
125		A	53	401	0,5	b
126		A	64	443	0,59	b
127		A	56	443	0,59	b
128		A	49	429	1,36	a

129 <sup>(1)</sup>		A	31	405 <sup>(2)</sup>	0,69	c
130		A	72	473	1,36	a
131		A	62	415	0,56	b
132		A	76	417	1,31	a
133 <sup>(1)</sup>		A	64	445	0,51	b
134		A	64	443	0,62	b
135		A	11	437	0,6	e
136		A	10	401	0,98	a
137 <sup>(1)</sup>		J	36	405	0,56	b
138 <sup>(1)</sup>		A	29	459	0,57	b

139		A	55	415	0,51	b
140		A	29	389	0,59	b

<sup>(1)</sup> смесь стереоизомеров; <sup>(2)</sup> двойной пик.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут понятны из приведенных ниже более подробно описанных примеров, которые в качестве примера иллюстрируют основные положения настоящего изобретения.

#### Ингибирование DPPI (катепсин С) человека

Материалы: планшеты для микротитрования (Optiplate-384 F) приобретают у фирмы PerkinElmer (Prod.No. 6007270). Субстрат Gly-Arg-AMC приобретают у фирмы Biotrend (Prod.-No.808756 Custom peptide). Бычий сывороточный альбумин (БСА; Prod.No. A3059) и дитиотреитол (ДТТ; Prod.No D0632) приобретают у фирмы Sigma. Буфер TAGZyme приобретают у фирмы Riedel-de-Haen (Prod.-No. 04269), NaCl приобретают у фирмы Merck (Prod.-No. 1.06404.1000) и морфолиноэтансульфоновую кислоту (МЭС) приобретают у фирмы Serva (Prod.-No. 29834). Ингибитор DPPI Gly-Phe-DMK приобретают у фирмы MP Biomedicals (Prod.-No.03DK00625). Рекомбинантную DPPI человека приобретают у фирмы Prozymex. Все остальные материалы представляют собой обладающие самым высоким качеством из имеющихся в продаже.

Используют следующие буферы: Буфер МЭС: 25 mM МЭС, 50 mM NaCl, 5 mM ДТТ, значение pH доводят до 6,0, с добавлением 0,1% БСА; буфер TAGZyme: 20 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, значение pH доводят до pH 6,0 с помощью HCl.

Условия проведения исследования: Рекомбинантную DPPI человека разбавляют буфером TAGZyme до концентрации, равной 1 Ед/мл (38,1 мкг/мл соответственно), и затем активируют путем смешивания с водным раствором цистеина (2 mM) в соотношении 1:2 и инкубирования при комнатной температуре в течение 5 мин.

5 мкл исследуемого соединения (конечная концентрация: от 0,1 nM до 100 мкМ) в бидистиллированной воде (с добавлением 4% ДМСО, конечная концентрация ДМСО: 1%) смешивают с 10 мкл DPPI в буфере МЭС (конечная концентрация: 0,0125 нг/мкл) и инкубируют в течение 10 мин. Затем добавляют 5 мкл субстрата в буфере МЭС (конечная концентрация: 50 мкМ). Затем планшеты для микротитрования инкубируют при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакцию останавливают путем добавления 10 мкл Gly-Phe-DMK в буфере МЭС (конечная концентрация: 1 мкМ). Флуоресценцию лунок исследуют с помощью устройства считывания флуоресценции Molecular Devices SpectraMax M5 (длина волны возбуждения 360 нм, длина волны испускания 460 нм) или устройства считывания флуоресценции Envision (длина волны возбуждения 355 нм, длина волны испускания 460 нм).

Каждый планшет для микротитрования содержит лунки с разбавителем в качестве контрольных (1% ДМСО в бидистиллированной воде + 0,075% БСА), в которых активность фермента не ингибирована (100% контроль; высокие значения), и лунки с ингибитором (Gly-Phe-DMK в бидистиллированной воде + 1% ДМСО + 0,075% БСА, конечная концентрация: 1 мкМ) в качестве контрольных для определения фоновой флуоресценции (0% контроль; низкие значения).

Анализ результатов проводят путем расчета выраженного в процентах отношения интенсивности флуоресценции в присутствии исследуемого соединения к интенсивности флуоресценции разбавителя-контроля после вычитания фоновой интенсивности флуоресценции с использованием следующей формулы (ОЕФ - относительная единица флуоресценции):

$$(\text{ОЕФ}(\text{образец}) - \text{ОЕФ}(\text{фон})) * 100 / (\text{ОЕФ}(\text{контроль}) - \text{ОЕФ}(\text{фон}))$$

Результаты этих расчетов используют для определения значений IC<sub>50</sub> для ингибирования DPPI соответственно.

#### Ингибирование катепсина К человека

Материалы: Планшеты для микротитрования (Optiplate-384 F) приобретают у фирмы PerkinElmer (Prod.No. 6007270). Субстрат Z-Gly-Pro-Arg-AMC приобретают у фирмы Biomol (Prod.-No. P-142). L-Цистеин (Prod.No. 168149) приобретают у фирмы Sigma. Ацетат натрия приобретают у фирмы Merck (Prod.-No. 6268.0250), ЭДТК (этилендиаминотетрауксусная кислота) приобретают у фирмы Fluka (Prod.-No. 03680). Ингибитор E-64 приобретают у фирмы Sigma (Prod.-No. E3132). Профермент рекомбинантного катепсина К человека приобретают у фирмы Biomol (Prod.No. SE-367). Все остальные материалы

представляют собой обладающие самым высоким качеством из имеющихся в продаже.

Используют следующие буферы: Активирующий буфер: 32,5 мМ ацетата натрия, значение рН доводят до 3,5 с помощью HCl; Буфер для анализа: 150 мМ ацетата натрия, 4 мМ ЭДТК, 20 мМ L-цистеина, значение рН доводят до 5,5 с помощью HCl.

Условия проведения исследования: Для активации профермента 5 мкл прокатепсина К смешивают с 1 мкл активирующего буфера и инкубируют при комнатной температуре в течение 30 мин.

5 мкл Исследуемого соединения (конечная концентрация: от 0,1 нМ до 100 мкМ) в бидистиллированной воде (с добавлением 4% ДМСО, конечная концентрация ДМСО: 1%) смешивают с 10 мкл катепсина К в буфере для анализа (конечная концентрация: 2 нг/мкл) и инкубируют в течение 10 мин. Затем добавляют 5 мкл субстрата в буфере для анализа (конечная концентрация: 12,5 мкМ). Затем планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем реакцию останавливают путем добавления 10 мкл E64 в буфере для анализа (конечная концентрация: 1 мкМ). Флуоресценцию лунок исследуют с помощью устройства считывания флуоресценции Molecular Devices SpectraMax M5 (длина волны возбуждения 360 нм, длина волны испускания 460 нм).

Каждый планшет для микротитрования содержит лунки с разбавителем в качестве контрольных (1% ДМСО в бидистиллированной воде), в которых активность фермента не ингибирована (100% контроль; высокие значения), и лунки с ингибитором (E64 в бидистиллированной воде +1% ДМСО, конечная концентрация: 1 мкМ) в качестве контрольных для определения фоновой флуоресценции (0% контроль; низкие значения).

Анализ результатов проводят путем расчета выраженного в процентах отношения интенсивности флуоресценции в присутствии исследуемого соединения к интенсивности флуоресценции разбавителя-контроля после вычитания фоновой интенсивности флуоресценции с использованием следующей формулы:

$$(\text{ОЕФ(образец)} - \text{ОЕФ(фон)}) * 100 / (\text{ОЕФ(контроль)} - \text{ОЕФ(фон)})$$

Результаты этих расчетов используют для определения значений  $IC_{50}$  для ингибирования DPPI соответственно.

Пример	Ингибирование катепсина С, $IC_{50}$ (нМ)
1	12
2	180
3	310
4	15
5	37
6	15
7	6,5
8	3,2
9	120
10	110
11	10
12	310
13	11
14	120
15	38
16	8,6
17	150
18	64
19	300
20	12
21	71
22	39
23	78
24	97
25	29



26	63
27	150
28	64
29	55
30	200
31	65
32	37
33	150
34	119
35	121
36	106
37	259
38	268
39	37
40	19
41	23
42	17
43	401
44	253
45	160
46	184
47	281
48	66 <sup>(1)</sup>
49	410 <sup>(1)</sup>
50	13 <sup>(1)</sup>
51	47
52	25
53	17
54	17
55	9
56	26
57	16
58	112
59	12
60	31
61	25
62	18
63	8
64	6
65	132
66	11
67	7
68	277
69	23
70	26
71	10
72	7
73	21
74 <sup>(1)</sup>	6
75 <sup>(1)</sup>	41
76 <sup>(1)</sup>	75
77	21
78 <sup>(1)</sup>	29
79 <sup>(1)</sup>	16
80 <sup>(1)</sup>	54
81 <sup>(1)</sup>	15
82 <sup>(1)</sup>	11
83	6
84	123
85	24
86	16
87	13
88	13
89 <sup>(1)</sup>	23
90 <sup>(1)</sup>	14
91 <sup>(1)</sup>	58
92 <sup>(1)</sup>	8
93	34
94	24
95	31
96 <sup>(1)</sup>	17
97 <sup>(1)</sup>	90
98 <sup>(1)</sup>	20
99 <sup>(1)</sup>	13
100 <sup>(1)</sup>	2

101 <sup>(1)</sup>	76
102	34
103	69
104	8
105	104
106	27
107	118
108	24
109	25
110	42
111	44
112	13
113	30
114	64
115	71
116	46
117	9
118	89
119	15
120	3
121	4
122	7
123	7
124	8
125	8
126	9
127	10
128	10
129 <sup>(1)</sup>	14
130	16
131	18
132	28
133 <sup>(1)</sup>	30
134	39
135	40
136	47
137 <sup>(1)</sup>	61
138 <sup>(1)</sup>	68
139	71
140	362

<sup>(1)</sup> значения для смеси стереоизомеров.

#### Комбинации

Соединения общей формулы I можно использовать по отдельности или в комбинации с другими активными соединениями формулы I, предлагаемыми в настоящем изобретении. Соединения общей формулы I также необязательно можно объединять с другими фармакологически активными веществами. Они включают агонисты  $\beta$ 2-адренорецептора (кратковременного и длительного действия), антихолинэргетики (кратковременного и длительного действия), противовоспалительные стероиды (кортикостероиды для перорального и местного введения), хромогликат, метилксантин, диссоциированные глюкокортикоидмиметики, ингибиторы PDE3, ингибиторы PDE4, ингибиторы PDE7, антагонисты LTD4, ингибиторы EGFR, агонисты допамина, антагонисты PAF, производные липоксина A4, модуляторы FPRL1, антагонисты рецептора LTB4 (BLT1, BLT2), антагонисты гистаминового рецептора H1 антагонисты гистаминового рецептора H4, двойные антагонисты гистаминового рецептора H1/H3, ингибиторы киназы PI3, ингибиторы нерецепторных тирозинкиназ, таких как, например, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK или ITK, ингибиторы киназ MAP, таких как, например, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 или SAP, ингибиторы сигнального пути NF- $\kappa$ B, такие как, например, ингибиторы киназы IKK2, ингибиторы iNOS, ингибиторы MRP4, ингибиторы биосинтеза лейкотриена, такие как, например, ингибиторы 5-липоксигеназы (5-LO), ингибиторы cPLA2, ингибиторы лейкотриен-A4-гидролазы или ингибиторы FLAP, нестероидные противовоспалительные средства (НСПВС), антагонисты CRTH2, модуляторы рецептора DP1, антагонисты тромбоксанового рецептора, антагонисты CCR3, антагонисты CCR<sup>4</sup>, антагонисты CCR<sup>1</sup>, антагонисты CCR5, антагонисты CCR6, антагонисты CCR7, антагонисты CCR8, антагонисты CCR9, антагонисты CCR30, антагонисты CXCR<sup>3</sup>, антагонисты CXCR<sup>4</sup>, антагонисты CXCR<sup>2</sup>, антагонисты CXCR<sup>1</sup>, антагонисты CXCR5, антагонисты CXCR6, антагонисты CX3CR<sup>3</sup>, антагонисты нейрокина (NK1, NK2), модуляторы сфингозин-1-фосфатного рецептора, ингибиторы сфингозин-1-фосфатлиазы, модуляторы аденозинового рецептора, такие как, например, агонисты A2a, модуляторы пуриnergических рецепторов, такие как, например, ингибиторы P2X7, активаторы гистондеацетилазы (HDAC), антагонисты брадикинина (BK1, BK2), ингибиторы TACE, модуляторы PPAR-гамма, ингибиторы киназы Rho, ингибиторы интерлейкин 1-бета-конвертирующего фермента (ICE), модуляторы Toll-подобного рецептора (TLR), ингибиторы HMG-CoA редуктазы, антагонисты VLA-4, ингибиторы ICAM-

1, агонисты SHIP, антагонист рецептора GABA<sub>A</sub>, ингибиторы ENaC, модуляторы меланокортинового рецептора (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), антагонисты CGRP, антагонисты эндотелина, антагонисты TNF $\alpha$ , антитела к TNF, антитела к GM-CSF, антитела к CD46, антитела к IL-1, антитела к IL-2, антитела к IL-4, антитела к IL-5, антитела к IL-13, антитела к IL-4/IL-13, антитела к TSLP, антитела к OX40, мукорегуляторы, иммунотерапевтические средства, соединения, препятствующие отеку дыхательных путей, противокашлевые соединения, ингибиторы VEGF, ингибиторы NE, ингибиторы MMP9, ингибиторы MMP12, а также комбинации двух или трех активных веществ.

Предпочтительными являются бета-миметики, антихолинергетики, кортикостероиды, ингибиторы PDE4, антагонисты LTD4, ингибиторы EGFR, ингибиторы CRTH2, ингибиторы 5-LO, антагонисты гистаминового рецептора и ингибиторы SYK, ингибиторы NE, ингибиторы MMP9, ингибиторы MMP12, а также комбинации двух или трех активных веществ, т. е.:

бета-миметики с кортикостероидами, ингибиторами PDE4, ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4;

антихолинергетики с бета-миметиками, кортикостероидами, ингибиторами PDE4, ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4;

кортикостероиды с ингибиторами PDE4, ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4;

ингибиторы PDE4 с ингибиторами CRTH2 или антагонистами LTD4;

ингибиторы CRTH2 с антагонистами LTD4.

### Показания

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемые соли обладают активностью, как лекарственные средства, в частности, как ингибиторы активности депептидилпептидазы I, и, таким образом, их можно использовать для лечения:

1) заболеваний дыхательных путей: обструктивных заболеваний дыхательных путей, включая: астму, включая бронхиальную, аллергическую, наследственную, приобретенную, астму напряжения, вызванную лекарственным средством (включая вызванную аспирином и с помощью НСПВС) и вызванную пылью астму, перемежающуюся и стойкую и всех степеней тяжести, и других случаев гиперчувствительности дыхательных путей; хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ); бронхита, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфиземы; альфа-1-антитрипсиновой недостаточности, бронхоэктаза; муковисцидоза; саркоидоза; аллергического альвеолита у сельскохозяйственных рабочих и родственных заболеваний; гиперчувствительного пневмонита; фиброза легких, включая криптогенный фиброзирующий альвеолит, идиопатические интерстициальные пневмонии, фиброзные осложнения при противоопухолевой терапии и хронические инфекции, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнений при трансплантации легких; васкулитных и тромбозных нарушений сосудистой системы легких и легочной гипертензии; кашля, включая лечение хронического кашля, связанного с воспалительными и секреторными патологическими состояниями дыхательных путей, и ятрогенного кашля; острого и хронического ринита, включая лекарственный ринит и вазомоторный ринит; круглогодичного и сезонного аллергического ринита, включая нервный ринит (сенная лихорадка); назального полипоза; острой вирусной инфекции, включая простуду и инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом, грипп, инфицирование коронавирусом (включая ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром)) и аденовирусом;

2) заболеваний кожи: псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита или других экзематозных дерматозов и аллергических реакций замедленного типа; фито- и фотодерматита; себорейного дерматита, герпетиформного дерматита, красного плоского лишая, склерозирующего и атрофического лишая, гангренозной приодермии, саркоидоза кожи, дискоидной красной волчанки, пузырчатки, пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротического отека, васкулитов, токсических эритем, кожных эозинофилий, гнездной алопеции, облысения мужчин, синдрома Свита, синдрома Вебера-Крисчена, полиморфной эритемы; инфекционного и неинфекционного целлюлита; панникулита; кожных лимфом, не являющегося меланомой рака кожи и других диспластических патологических изменений; обусловленных действием лекарственных средств нарушений, включая сегментарную медикаментозную сыпь;

3) заболеваний глаз: блефарита; конъюнктивита, включая круглогодичный и весенний аллергический конъюнктивит; ирита; переднего и заднего увеита; хориоидита; аутоиммунных, дегенеративных или воспалительных нарушений, влияющих на сетчатку; офтальмита, включая симпатический офтальмит; саркоидоза; инфекций, включая вирусные, грибковые и бактериальные;

4) заболеваний мочеполовой системы: нефрита, включая интерстициальный нефрит и гломеруло-нефрит; нефротического синдрома; цистита, включая острый и хронический (интерстициальный) цистит и хроническую язву мочевого пузыря; острого и хронического уретрита, простатита, эпидидимита, оофорита и сальпингита; вульвовагинита; болезни Пейрони; эректильной дисфункции (мужчин и женщин);

5) отторжения аллотрансплантата: острого и хронического, возникающего, например, после трансплантации почки, сердца, печени, легкого, костного мозга, кожи или роговицы, или возникающего после переливания крови; или хронической реакции "трансплантант против хозяина";

6) других аутоиммунных и аллергических нарушений, включая ревматоидный артрит, синдром раз-

драженной толстой кишки, системную красную волчанку, рассеянный склероз, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, сахарный диабет, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, атонический фасциит, гипер-IgE-синдром, антифосфолипидный синдром и синдром Сезари;

7) онкологических заболеваний: лечения обычных типов рака, включая рак предстательной железы, молочной железы, легких, яичников, поджелудочной железы, кишечника и толстой кишки, желудка, кожи, и опухолей головного мозга, и злокачественных опухолей, поражающих костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативные системы, таких как ходжкинская и неходжкинская лимфома; включая предупреждение и лечение метастатического заболевания и рецидивов опухолей, и паранеопластических синдромов;

8) инфекционных заболеваний: вирусных заболеваний, таких как остроконечные кондиломы, обычные бородавки, роговые бородавки, гепатит В, гепатит С, инфицирование вирусом простого герпеса, контагиозным моллюском, оспа, инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусом папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом ветряной оспы (ВВО), риновирусом, аденовирусом, коронавирусом, грипп, пара-грипп; бактериальных заболеваний, таких как туберкулез и инфицирование микобактериями Avium, проказа; других инфекционных заболеваний, таких как грибковые заболевания, вызванные Chlamydia, Candida, Aspergillus, криптококковый менингит, пневмоцистная пневмония, криптоспоририоз, гистоплазмоз, токсоплазмоз, трипаномная инфекция и лейшманиоз.

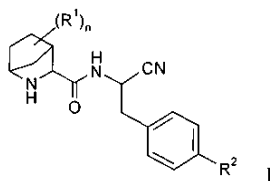
9) боли: описанные в литературе недавние результаты исследования мышей с дефицитом катепсина С указывают на моделирующую роль катепсина С в ощущении боли. В соответствии с этим, ингибиторы катепсина С также могут быть полезными для лечения в клинических условиях различных форм хронической боли, например, воспалительной или невропатической боли.

Для лечения описанных выше заболеваний и патологических состояний терапевтически эффективная доза обычно находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 мг/(кг массы тела) в одной дозе соединения, предлагаемого в настоящем изобретении; предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 20 мг/(кг массы тела) в одной дозе. Например, для введения лицу, обладающему массой в 70 кг, диапазон дозировки составляет от примерно 0,7 до примерно 7000 мг в одной дозе соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, предпочтительно от примерно 7,0 до примерно 1400 мг в одной дозе. Для определения оптимальной дозировки и режима может потребоваться определенная степень оптимизации дозы. Активный ингредиент можно вводить от 1 до 6 раз в сутки.

Разумеется, фактические терапевтически эффективные количества или терапевтические дозы будут зависеть от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как возраст и масса тела пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае активный ингредиент вводят в таких дозах и таким образом, чтобы при этом в соответствии с индивидуальным состоянием пациента осуществлялась доставка терапевтически эффективного количества.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединения формулы I



в которой

n равно 0 или 1;

R¹ обозначает F-, HO-;

R² выбран из группы, включающей галоген, C₁-C₆-алкил-, C₂-C₆-алкенил-, C₃-C₆-циклоалкил-, C₃-C₆-циклоалкенил- или кольцевую систему, выбранную из группы, включающей

моноклический C₅-C₇-гетероцикл-, в котором 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2 R²¹;

бициклический C₈-C₁₀-гетероцикл-, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, -S-, -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2 R²¹;

арил-, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2 R²¹;

C₅-C₁₀-гетероарил-, в котором 1, 2 или 3 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является ароматическим, необязательно независимо друг от друга замещенный с помощью 1 или 2 R²¹;

R²¹ обозначает Me-, F₂HC-H₂C-, O=, Me(O)C-, Et(O)C-, iPr(O)C-, nPr(O)C-, Me(O)₂S-, Et(O)₂S-, iPr(O)₂S-, Me(O)₂SO-, Me₂N(O)C-, EtHN(O)C-, iPrHN(O)C-, циклопропил-(O)C-, фенил-H₂C-, MeO(CH₂)₃-, NC-, F-, Me₂N(O)₂S-, MeHN(O)₂S-, MeOH₂C-, Me₂(HO)C-, циклопропил- или фенил-, необязательно за-

мещенный с помощью MeO-;

или их соль.

2. Соединения формулы I по п.1, в которой

$n$  равно 0 или 1;

$R^1$  обозначает F-, HO-;

R<sup>2</sup> выбран из группы, включающей галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил-, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкенил- или

моноциклический C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-гетероцикл, в котором 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы, включающей -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-, F<sub>2</sub>H-CH<sub>2</sub>C-, O=, Me(O)C-, Et(O)C-, iPr(O)C-, nPr(O)C-, Me(O)<sub>2</sub>S-, Et(O)<sub>2</sub>S-, iPr(O)<sub>2</sub>S-, Me<sub>2</sub>N(O)C-, EtHN(O)C-, iPrHN(O)C-, циклопропил-(O)C-, фенил-H<sub>2</sub>C-;

бициклический C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-гетероцикл, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены гетероатомами, выбранными из группы -S-, -O- или -N-, и кольцо является полностью или частично насыщенным, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей Me-, O=, MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-;

фенил-, необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, F-, Me(O)<sub>2</sub>S-, Et(O)<sub>2</sub>S-, Me(O)<sub>2</sub>SO-, Me<sub>2</sub>N(O)<sub>2</sub>S-, MeHN(O)<sub>2</sub>S-;

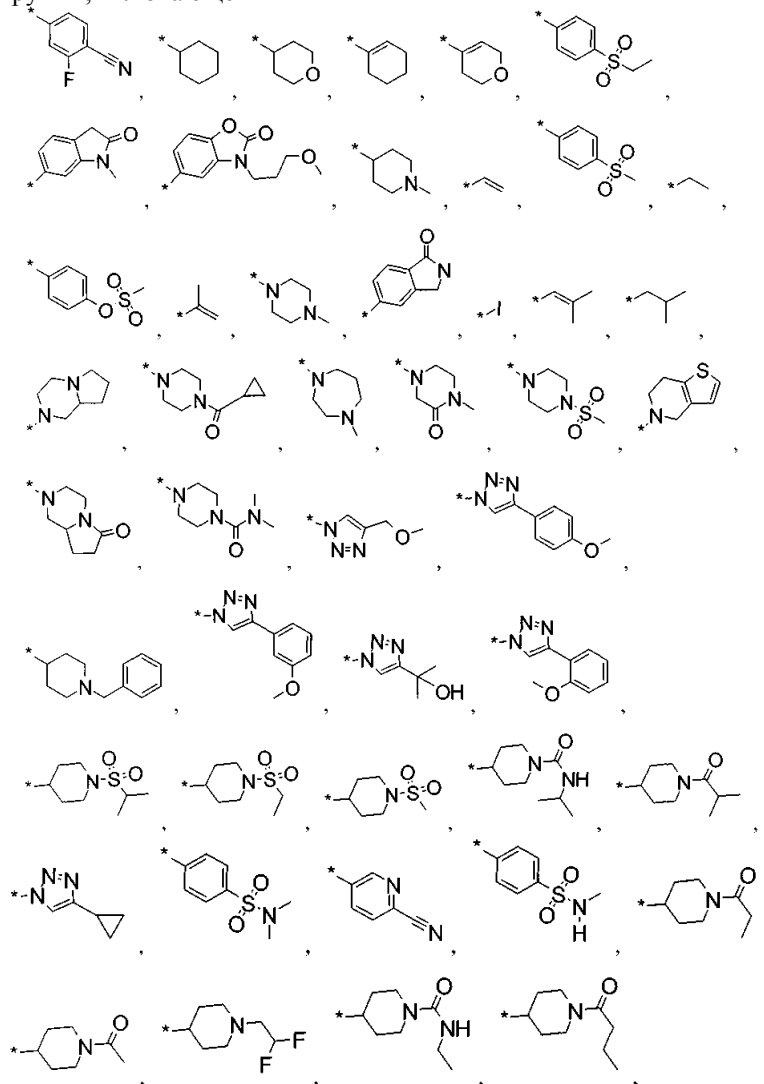
пиридинил, оксазол или 1,2,3-триазол-, каждый необязательно замещенный 1 или 2 остатками, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей NC-, MeOH<sub>2</sub>C-, Me<sub>2</sub>(HO)C-, циклопропил- или фенил-, необязательно замещенный с помощью MeO-;

или их соль.

3. Соединения формулы I по п.1 или 2, в которой

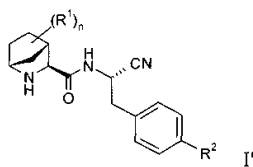
и равно 0 или 1;

$R^1$  обозначает F-, HO-;

 $R^2$  выбран из группы, включающей

или их соль.

#### 4. Соединения формулы I'



в которой n, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> обладают значениями, указанными в одном из пп.1-3.

5. Применение соединения формулы I по одному из пп.1-3 в качестве лекарственного средства.

6. Применение соединения формулы I по одному из пп.1-3 в качестве лекарственного средства для лечения астмы и аллергических заболеваний, желудочно-кишечных воспалительных заболеваний, эозинофильных заболеваний, хронического обструктивного заболевания легких, инфицирования патогенными микробами, ревматоидного артрита и атеросклероза.

7. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит одно или большее количество соединений формулы I по одному из пп.1-3 или их фармацевтически приемлемых солей.

8. Способ лечения или предупреждения заболеваний, при которых ингибиторы активности DPPI оказывают благоприятное терапевтическое воздействие, способ включает введение нуждающемуся в нем пациенту соединений формулы I по одному из пп.1-3 в терапевтически или профилактически эффективном количестве.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I по одному из пп.1-3 и дополнительно одно или два активных вещества, выбранных из группы, включающей бета-миметики, антихолинэргетики, кортикостероиды, ингибиторы PDE4, антагонисты LTD4, ингибиторы EGFR, ингибиторы CRTH2, ингибиторы 5-LO, антагонисты гистаминового рецептора, антагонисты CCR9 и ингибиторы SYK, ингибиторы NE, ингибиторы MMP9, ингибиторы MMP12.

