

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044762**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.09.28

(21) Номер заявки
202092317

(22) Дата подачи заявки
2018.12.25

(51) Int. Cl. **C07D 249/06** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(54) **ФЕНИЛТРИАЗОЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР БЕЛОК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
MLL1-WDR5**

(31) **201810365880.0**

(32) **2018.04.23**

(33) **CN**

(43) **2021.07.23**

(86) **PCT/CN2018/123500**

(87) **WO 2019/205687 2019.10.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЧАЙНА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЮНИВЕРСИТИ (CN)**

(72) Изобретатель:
**Ю Цидун, Го Сяокэ, Ли Дундун, Чэнь
Вэйлинь, Ван Чжихуэй (CN)**

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Костюшенкова М.Ю., Лыу Т.Н. (RU)**

(56) **CN-A-105175284
WO-A1-2017147700
WO-A1-2017147701
CN-A-108715585**

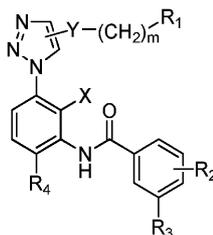
BOLSHAN Yuri et al.: "Synthesis, Optimization, and Evaluation of Novel Small Molecules as Antagonists of WDR5-MLL Interaction", ACS Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, No. 3, 04 February 2013 (2013-02-04), ISSN: 1948-5875, pages 353-357, especially page 356, table 2

LI, Dongdong et al.: "High-affinity Small Molecular Blockers of Mixed Lineage Leukemia 1 (MLL1)-WDR5 Interaction Inhibit MLL1 Complex H3K4 Methyltransferase Activity", European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 124, 20 August 2016 (2016-08-20), ISSN: 0223-5234, pages 480-489, especially page 484, table 2 and page 485, table 3

LI, Dongdong et al.: "Structure-based Design and Synthesis of Small Molecular Inhibitors Disturbing the Interaction of MLL1-WDR5", European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 118, 13 April 2016 (2016-04-13), ISSN: 0223-5234, pages 1-8, especially page 4, table 1

GETLIK, Matthaus et al.: "Structure-Based Optimization of a Small Molecule Antagonist of the Interaction Between WD Repeat-Containing Protein 5 (WDR5) and Mixed-Lineage Leukemia 1 (MLL1)", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 59, No. 6, 09 March 2016 (2016-03-09), ISSN: 0022-2623, pages 2478-2496, especially page 2481, table 1

(57) Изобретение относится к области медицинской химии, в частности к классу ингибиторов белок-белкового взаимодействия фенилтриазол MLL1-WDR5 (I) и способу его получения, и фармакодинамические исследования доказывают, что соединение по настоящему изобретению характеризуется относительно сильной ингибиторной активностью белок-белкового взаимодействия MLL1-WDR5.



(I)

B1**044762****044762 B1**

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии, более конкретно, к классу фенилтриазольных ингибиторов белок-белкового взаимодействия MLL1-WDR5, его получению и медицинским применениям.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Метилирование гистонов играет ключевую роль во многих биологических процессах и составляет основное содержание исследований в области эпигенетической регуляции. Транслокация и перестройка гена метилтрансферазы MLL1 для гистона H3K4 может привести к лейкозу смешанного происхождения (MLL1, острому миелоидному лейкозу и острому лимфоидному лейкозу). Приблизительно 10% больных лейкозом имеют перестройку гена MLL1. После перестройки гена MLL1 он сливается с другими белками-шаперонами с образованием слитых белков, и экспрессируется канцерогенный слитый белок MLL. Слитый белок может взаимодействовать с факторами элонгации, связанными с РНК-полимеразой II (Pol II), с образованием комплекса суперэлонгации (SEC). Этот комплекс может приводить к аномальной экспрессии регулируемого MLL1 гена Нох, что вызывает ряд серьезных последствий, индуцирующих начало лейкоза MLL.

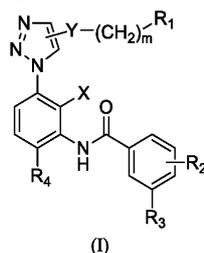
Хромосомная транслокация гена MLL1 происходит в одном аллеле, и MLL1 дикого типа все еще присутствует. Когда аллель MLL1 дикого типа нокаутирован, слитый белок MLL сам по себе не будет приводить к лейкозу, и ферментативная активность MLL1 дикого типа необходима для того, чтобы слитый белок MLL1 вызывал лейкоз. Таким образом, специфическое ингибирование активности фермента MLL1 дикого типа приводит к излечению лейкоза.

Каталитическая активность в отношении метилирования H3K4 одним только MLL1 является очень слабой и может приводить только к монометилированию; каталитическая активность значительно повышается при образовании корового каталитического комплекса MLL1, особенно каталитическая активность в отношении H3K4me2. Мотив WIN на С-конце MLL связывается с WDR5, RbBP5, Ash2L и DPY30 с образованием комплексов. MLL1 взаимодействует с WDR5 непосредственно с участием мотива WIN на С-конце, чтобы опосредовать взаимодействие между каталитическим доменом MLL1SET и другими белковыми комплексами. Когда WDR5 нокаутирован, уровень H3K4me2/3 снижается и уровень экспрессии гена Нох снижается.

Таким образом, применение малых молекул для предупреждения белок-белкового взаимодействия MLL1-WDR5 является эффективным способом подавления ферментативной активности MLL1 и снижения уровней экспрессии генов Нох и Meis-1, а также блокирования прогрессирования лейкоза.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем изобретении описывается соединение, имеющее малую молекулу, которое может регулировать белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5, что, посредством вмешательства в белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5, ингибирует ферментативную активность катализа MLL1, подавляет уровни метилирования H3K4 и уровни экспрессии генов Нох и Meis-1, тем самым вызывая апоптоз лейкозных клеток. Таким образом, соединение можно применять для лечения лейкоза. Структурой соединения по настоящему изобретению является:



где X представляет собой водород, метил, метокси или галогеновые группы;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{CONR}_6-$ или $-\text{NR}_7\text{CO}-$, где R_5 , R_6 и R_7 каждый независимо представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галоалкил, фенил или замещенный фенил, причем заместитель представляет собой галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, amino, гидроксил, меркапто, карбоксил, циано, трифторметил или имидазоллил;

m представляет собой 0-6;

R_1 представляет собой водород, amino, гидроксил, меркапто, карбоксил, циано, $-\text{CONH}_2$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, фенил, замещенный фенил, замещенный или незамещенное азотсодержащее или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ или $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, где R_8 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галоалкил, фенил или замещенный фенил, R_9 представляет собой amino, гидроксил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, фенил или замещенный фенил, и замещенное или незамещенное азотсодержащее или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, R_{10} и R_{11} независимо представляют собой водород, C_1 - C_4 алкил, фенил или замещенный фенил, и замещенное или незамещенное азотсодержащее или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, или R_{10} и R_{11} соединены с образованием азот- или кислородсодержащего 3-7-членного гетеро-

циклического кольца, причем заместитель представляет собой галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, амина, гидроксил, меркапто, карбоксил, циано, трифторметил или имидазолил;

R₂ представляет собой галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, трифторметил, нитро или циано, предназначенные для дизамещения или тризамещения;

R₃ представляет собой амина, метиламина, аминометил, гидроксил, гидроксиметил, меркапто или -CONH₂;

R₄ представляет собой N-метилпиперазин, 1,2-диметилпиперазин или N-метилгомопиперазин.

X предпочтительно представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

Y предпочтительно представляет собой -NR₅-, CONR₆- или -NR₇CO-; и R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил, циклопропил или изопропил.

Более предпочтительно, Y представляет собой -NR₅-, -CONR₆- или -NR₇CO-; R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой замещенный фенил, причем заместителем является метил, этил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, метокси, циано, галоген, трифторметил или имидазолил.

Указанное замещенное или незамещенное азотсодержащее или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо предпочтительно представляет собой азиридин, азетидин, тетрагидропиррол, пиперидин, гексаметиленмин, лактам, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, морфолин, 1,4-оксазепан, гексагидропиридазин, имидазолин, пиразолидин, пиперазин, причем заместителем является галоген, метил, этил, фенил, гидроксил, амина, гидроксиметил или аминометил.

R₁ предпочтительно представляет собой -NR₈COR₉, -CONR₁₀R₁₁ или -NR₁₀R₁₁, причем R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ представляют собой C₁-C₄ алкил.

R₂ является заместителем для тризамещения и представляет собой фтор, хлор, бром, метил, метокси, нитро, трифторметил или циано.

Настоящее изобретение также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединения (I) и его сольваты, все из которых обладают той же фармакологической эффективностью, что и соединение (I).

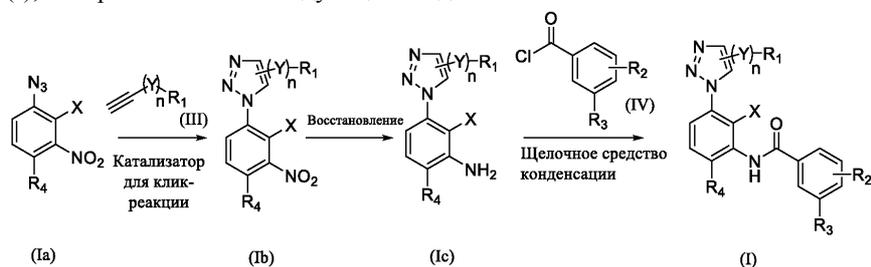
Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

В настоящем изобретении также раскрывает применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных MLL1, посредством ингибирования белок-белкового взаимодействия MLL1-WDR5, при этом указанные заболевания, такие как лейкоз с участием слияния гена MLL, можно лечить путем ингибирования ферментативной активности MLL1.

Доза соединения по настоящему изобретению, применяемая в клинической практике, составляет 0,01-1000 мг/день, причем доза может отклоняться от диапазона в зависимости от тяжести заболеваний или лекарственных форм.

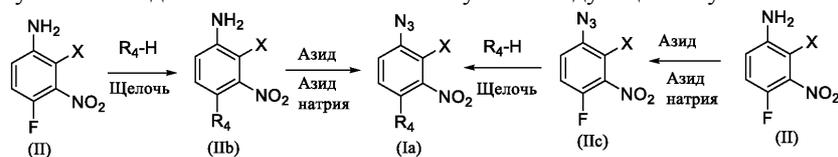
В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) может содержать достаточно основных функциональных групп для образования солей. Приводимые в качестве примера соли включают фармацевтические соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид и сульфат; фармацевтические соли органических кислот, такие как ацетат, трифторацетат, лактат, сукцинат, fumarat, малеат, цитрат, бензоат, мезилат, пара-бензоат и пара-толуосульфонат.

При этом, настоящее изобретение также относится к способам получения соединений, относящихся к соединению (I), который включает следующие стадии:



где R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y и n определены ранее;

где промежуточное соединение Ia может быть получено следующими путями синтеза



Ниже приведены некоторые фармакодинамические исследования соединения по настоящему изобретению и их результаты.

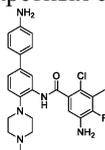
Ферментативная активность MLL1 определяется белок-белковыми взаимодействиями MLL1 и WDR5; ферментативная активность MLL1 влияет на уровни метилирования H3K4. Уровни метилирования H3K4 аномально повышаются при лейкозе с участием слияния MLL, в то время как уровни последующей экспрессии генов Нох и Meis-1 аномально повышаются. Когда белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5 ингибируются, каталитическая активность MLL1 снижается, уровни метилирования H3K4 снижаются, уровни экспрессии Нох и Meis-1 снижаются, что ингибирует пролиферацию лейкозных клеток.

Уже сообщалось, что бифенильное соединение DDO-2084 является низкомолекулярным ингибитором, которое способно ингибировать белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5, снижать каталитическую активность MLL1 и подавлять экспрессию генов Нох и Meis-1 (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.) В настоящем изобретении, DDO-2084 использовали в качестве положительного контроля.

Таблица 1. Ингибирующие активности соединений настоящего изобретения в отношении MLL1-WDR5 белок-белковых взаимодействий и соответствующие биологические активности

Нумерация соединений в примерах заявки ^a	ингибирующая активность в отношении белковых взаимодействий MLL1-WDR5 PPI (нМ)	Ингибирование в отношении уровня метилирования H3K4	Снижение экспрессии генов Нох и Meis-1
1	<80	Да	Да
2	<50	Да	Да
3	<10	Да	Да
4	<10	Да	Да
5	<10	Да	Да
6	<10	Да	Да
7	<10	Да	Да
8	<10	Да	Да
9	<50	Да	Да
10	<10	Да	Да
12	<80	Да	Да
13	<80	Да	Да
14	<10	Да	Да
15	<10	Да	Да
16	<10	Да	Да
17	<50	Да	Да
18	<50	Да	Да
19	<50	Да	Да
21	<80	Да	Да
22	<10	Да	Да
23	<50	Да	Да
24	<50	Да	Да
25	<50	Да	Да
DDO-2084 ^b	88,7 ± 4,9	Да	Да

^a См. Примеры для конкретных структур соединений;



^b Структура DDO-2084:

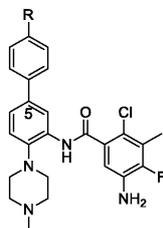
Как показано в табл. 1, соединения по настоящему изобретению обладают сравнительно сильной ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5.

Также были проведены эксперименты с применением ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR) на клеточном уровне с применением некоторых соединений по настоящему изобретению, результаты которых указаны в табл. 1, демонстрируя, ингибируют ли некоторые из соединений последующую экспрессию генов Нох и Meis-1. Результаты показали, что все соединения по настоящему изобретению, обладающие ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5, могут ингибировать последующую экспрессию генов Нох и Meis-1. Результаты ингибирования на клеточных уровнях некоторых из соединений на последующей экспрессии генов Нох и Meis-1 представлены на фиг. 1. Как показано на фиг. 1, уровень ингибирования соединения в примере 7 в концентрации 2,5 мкМ достигал того же уровня, что и уровень положительного контроля DDO-2084 в концентрации 5 мкМ на экспрессии генов Нох и Meis-1, тогда как пример 7 в концентрации 5 мкМ показал более существенный уровень, чем DDO-2084 в концентрации 5 мкМ.

Кроме того, эксперименты с применением вестерн-блоттинга на клеточном уровне были проведены с применением некоторых соединений по настоящему изобретению, результаты которых указаны в табл. 1, демонстрируя, ингибируют ли некоторые из соединений по настоящему изобретению уровни метилирования H3K4. Результаты показали, что все соединения по настоящему изобретению с ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5 снижали уровни метилирования H3K4. Ингибирование каталитической активности MLL1 на клеточном уровне некоторыми соединениями изображено на фиг. 2. Как показано на фиг. 2, пример 7 может ингибировать каталитическую ак-

тивность MLL1 дозозависимым образом со снижением уровней экспрессии H3K4me1/2/3, и продемонстрировано, что результаты из примера 7 были лучше, чем у DDO-2084 при той же концентрации 10 мкМ.

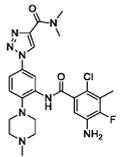
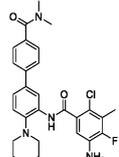
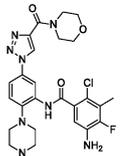
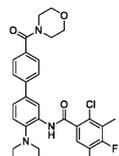
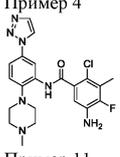
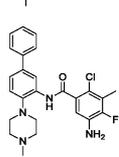
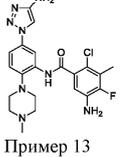
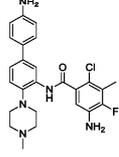
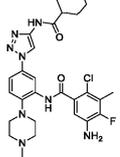
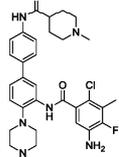
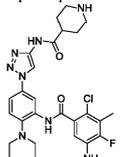
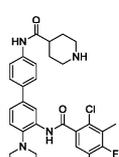
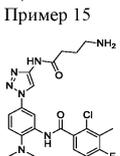
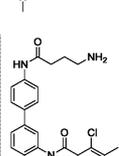
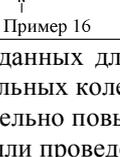
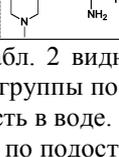
Кроме того, в опубликованной статье (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489, обозначается как документ 1 ниже) сообщалось о сериях бифенильных ингибиторов белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5, и эти соединения имеют структуру:



Соединения по настоящему изобретению отличаются от этих соединений изменением структур в отношении того, как связаны два бензольных кольца, и вместо этого положение 5 связано триазольными группами. Соединения согласно настоящему изобретению, имеющие такие изменения, имеют значительно увеличенную растворимость в воде, сниженную токсичность с сохранением исходной ингибирующей активности в отношении MLL1-WDR5. Выбирали некоторые из бифенильных соединений из документа 1 и некоторые из неизвестных бифенильных соединений для исследований растворимости и токсичности с применением тех же способов исследования как в изобретении одновременно, а результаты приведены ниже:

Таблица 2. Сравнение целевой активности и растворимости некоторых соединений по настоящему изобретению и некоторых соединений из документа 1

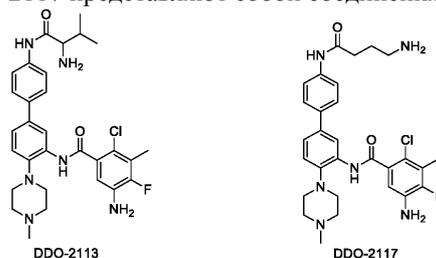
Номер соединения и структура по настоящему изобретению	Ингибирующая активность в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5 (нМ)		Структуры некоторых соединений из публикации (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.)	Ингибирующая активность в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5 PP1 (нМ)	
	Растворимость (рН = 7,4) мкг/мл	Растворимость (рН = 7,4) мкг/мл		Растворимость (рН = 7,4) мкг/мл	Растворимость (рН = 7,4) мкг/мл
	67,8	20		70,0	1,9

Пример 1		33,9	170		73,0	21
Пример 3		11,2	200		55,6	27
Пример 4		65,7	30		47,9	3,1
Пример 11		90,3	110		88,7	9,5
Пример 13		6,0	630		6,5	54
Пример 14		12,3	1235		8,5	125
Пример 15		6,7	1303		7,6	110
Пример 16						

Из сравнения данных для соединений в табл. 2 видно, что, при наличии одних и тех же других групп, замена бензольных колец на триазольные группы по настоящему изобретению сохраняла целевую активность и значительно повышала растворимость в воде.

Кроме того, были проведены эксперименты по подострой токсичности для оценки безопасности некоторых соединений по настоящему изобретению на мышах. Некоторые из триазольных соединений по настоящему изобретению (примеры 4, 6, 7, 16 и 22) и соединения DDO-2113 и DDO-2117 из документа 1 вводили путем внутрибрюшинной инъекции в дозе 80 мг/кг самкам мышей balb/c, 6 мышей на группу, в течение 10 последовательных дней, для наблюдения за выживаемостью мышей и изменениями средней массы тела. Как изображено на фиг. 3, летальный исход после введения в течение 10 суток для некоторых соединений по настоящему изобретению (примеры 4, 6, 7, 16 и 22) не наблюдался, при этом имело место небольшое увеличение массы тела, в то время как после введения соединений DDO-2113 и DDO-2117 из документа (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.) все мыши погибли после введения в течение 5 суток с применением DDO-2113 в концентрации 80 мг/кг, а мыши, получавшие DDO-2117, характеризовались заметным снижением массы тела. Для сравнения выживаемости после введения дозы и изменений средней массы тела, наблюдалось отсутствие летальных исходов и незначительное повышение массы тела после введения в течение 10 суток фенил-триазольных соединений по настоящему изобретению, в отличие от летальных исходов и снижения массы тела после введения соединений дифенильного ряда DDO-2113 и DDO-2117, что указывает на хорошую безопасность введения фенилтриазольных соединений по настоящему изобретению.

При этом DDO-2113 и DDO-2117 представляют собой соединения из документа 1 со структурами:



Дополнительно эксперименты на антипролиферативную активность проводили в отношении лейкозных клеток с применением некоторых соединений по настоящему изобретению. В табл. 3 приведены результаты оценки антипролиферативной активности некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении клеток острого лейкоза, при этом MV4-11 представляет собой человеческую клетку острого моноцитарного лейкоза, Molm-13 представляет собой человеческую клетку острого миелоидного лейкоза и K562 представляет собой человеческую клетку хронического миелоидного лейкоза. В табл. 3 указано, что соединения по настоящему изобретению эффективны в ингибировании пролиферации различных типов лейкозных клеток.

Таблица 3. Антипролиферативная активность некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении лейкозных клеток

Номера соединений в примерах	GI ₅₀ /мкМ (MV-411)	GI ₅₀ /мкМ (Molm-13)	GI ₅₀ /мкМ (K562)
1	8,9 ± 0,3.	11,8 ± 0,9.	н.о.
3	44,6 ± 1,3.	22,8 ± 5,5.	>100
4	10,5 ± 2,0.	н.о. ^b	34,4 ± 0,9.
5	15,1 ± 1,2.	13,0 ± 0,6.	27,5 ± 2,8.
6	10,9 ± 0,2.	8,2 ± 0,6.	10,4 ± 0,7.
7	8,0 ± 1,2.	9,9 ± 1,9.	12,9 ± 0,4.
8	17,8 ± 3,6.	11,9 ± 1,5.	34,1 ± 1,2.
9	27,4 ± 2,1.	н.о. ^b	35,8 ± 2,7.
10	13,5 ± 1,2.	13,5 ± 1,2.	13,5 ± 1,2.
11	13,5 ± 1,5.	13,5 ± 1,5.	13,5 ± 1,5.
12	23,2 ± 3,2.	н.о. ^b	н.о. ^b
13	10,1 ± 1,3.	9,2 ± 1,4.	10,5 ± 2,0.
14	9,5 ± 1,0.	11,0 ± 2,0.	14,1 ± 1,3.
15	14,3 ± 1,7.	18,5 ± 1,9.	12,9 ± 0,2.
16	15,1 ± 0,9.	н.о. ^b	15,0 ± 0,8.
17	10,4 ± 1,1.	7,3 ± 0,8.	21,3 ± 2,4.
18	11,2 ± 1,3.	15,4 ± 2,2.	н.о. ^b
19	13,7 ± 1,4.	16,8 ± 2,0.	13,5 ± 1,2.
20	8,6 ± 0,6.	10,1 ± 1,3.	10,5 ± 2,0.
21	12,7 ± 0,8.	7,7 ± 0,9.	10,5 ± 0,8.
22	9,5 ± 0,4.	11,2 ± 0,8.	10,9 ± 0,7.
23	н.о. ^b	17,9 ± 1,6.	27,7 ± 0,3.
24	11,3 ± 0,7.	12,9 ± 0,9.	13,5 ± 2,2.
25	10,9 ± 0,9.	8,5 ± 0,7.	11,3 ± 0,7.
DDO-2084	17,7 ± 2,3.	н.о. ^b	50,5 ± 5,5.

^a См. конкретные примеры химических структур;

^b н.о. означает "не обнаружено";

Фенилтриазольные соединения по настоящему изобретению обладают сильной ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5, могут снижать каталитическую активность MLL1 в отношении MLL1 на клеточном уровне, снижают уровни экспрессии генов Nox и Meis-1 и индуцируют апоптоз лейкозных клеток. Также фенилтриазольные соединения по настоящему изобретению продемонстрировали хорошую растворимость в воде и фармацевтическую безопасность и

могут применяться для лечения лейкоза.

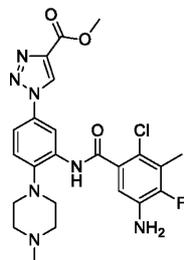
Краткое описание фигур

На фиг. 1 показано ингибирование экспрессии генов Ноха9 и Meis-1 в клетках примером 7, что исследовали с помощью RT-PCR;

На фиг. 2 показаны примера 7 на ферментативную активность MLL1 в клетках, что исследовали с применением вестерн-блоттинга;

На фиг. 3 представлено сравнение токсичности соединений по настоящему изобретению с некоторыми соединениями документа 1.

Пример 1.



Метил 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1)

Получение 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитроанилина (IIb):

Растворяли 4-фтор-3-нитроанилин (II) (6 г, 38,4 ммоль) в 50 мл ацетонитрила, добавляли N-метилпиперазин (5,8 г, 6,3 мл, 57,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (9,5 мл, 57,6 ммоль) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником в течение 12 ч. Неочищенное вещество получали после сушки в центробежной сушилке и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=20:1) с получением красно-коричневого твердого вещества (8,9 г, 97,8%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,70 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,27 (br s, 4H), 2,09 (s, 3H). m/z (EI-MS): 259,1 [M+Na] $^+$.

Получение 1-(4-азидо-2-нитрофенил)-4-метилпиперазина (Ia):

Растворяли 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитроанилин (IIb) (4,0 г, 17,0 ммоль) в 100 мл 2M/HCl, понижали температуру до 0°C, по каплям добавляли 10 мл водного раствора нитрита натрия (1,76 г, 25,5 ммоль) с перемешиванием в течение 30 мин при 0°C по каплям. Затем к полученной смеси добавляли по каплям водный раствор 10 мл азидата натрия (2,2 г, 34,0 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, а затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Продукт осаждали при помощи 2M/NaOH при значении pH=9-10, фильтровали под вакуумом и сушили термической сушкой с получением красно-коричневого твердого вещества (4,0 г, 91,3%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,48 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 2,85 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,31 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,11 (s, 3H). m/z (EI-MS): 261,1 [M+H] $^+$.

Получение метил 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-метилкарбоксилата (Ib):

Растворяли 1-(4-азидонитрофенил)-4-метилпиперазин (Ia) (1,0 г, 3,8 ммоль) в 50 мл метанола, добавляли метилпропионат (0,96 г, 11,4 ммоль), йодид меди (0,07 г, 0,38 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,76 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч, фильтровали, концентрировали и встряхивали с этилацетатом с получением красно-коричневого твердого вещества (0,8 г, 61,5%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,11-8,01 (m, 1H), 7,42 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (t, J=5,4 Гц, 4H), 2,35 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,13 (s, 3H). m/z (EI-MS): 369,2 [M+Na] $^+$.

Получение метил 1-(3-(5-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-метилтриазол-4-метилкарбоксилата (Ic):

Растворяли метил 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-нитрофенил)-1H-1,2,3-метилтриазол-4-метилкарбоксилат (Ib) (3,8 г, 12,0 ммоль) в 50 мл метанола, добавляли каталитическое количество Pd/C, и прокачивали водород. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч и концентрировали при вакуумной фильтрации с получением розового твердого вещества (3,0 г, 78,9%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,28 (s, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=1,9 Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,87 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,53 (br s, 4H), 2,26 (s, 3H). m/z (ESI-MS): 317,1763 [M+H] $^+$.

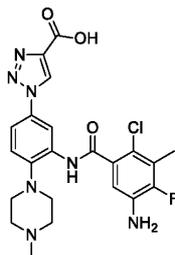
Получение метил 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1-метил 2,3-триазол-4-карбоксилата (1):

Растворяли метил 1-(3-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-метилкарбоксилат (Ic) (1,7 г, 5,3 ммоль) в 100 мл безводного дихлорметана, добавляли пиридин (0,43 мл, 5,3 ммоль), по каплям добавляли 20 мл раствора 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-нитробензоилхлорида (1,6 г, 6,4 ммоль) в дихлорметане в бане с ледяной водой. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, фильтровали под вакуумом и нагревали термической сушкой с получением

светло-желтого твердого вещества. Растворяли светло-желтое вещество (2,6 г, 4,9 ммоль) в этилацетате, добавляли дихлорид олова (5,5 г, 24,4 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч перед охлаждением до комнатной температуры, разбавляли 100 мл этилацетата, и затем нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия до прекращения осаждения белого гелеобразного осадка. Смесь фильтровали под вакуумом, промывали фильтрационный кек этилацетатом, пока не прекратилось ультрафиолетовое поглощение. Экстрагировали фильтрат этилацетатом, пока не прекратилось ультрафиолетовое поглощение. Объединяли органические фазы, сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта, который встряхивали с этилацетатом, фильтровали в вакууме с получением серо-белого твердого вещества 1 (2,3 г, 93,9%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52-9,45 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,51 (br s, 4H), 2,28 (d, $J=2,6$ Гц, 3H), 2,24 (s, 3H). (EI-MS): 502,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2.

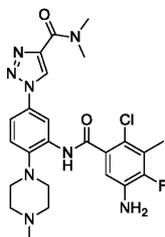


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (2):

Растворяли метил 1-(3-(5-амино-2-хлор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1) (2,3 г, 4,6 ммоль) в THF, добавляли раствор гидроксида лития (1 М, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, сушили при вращении с удалением THF и с последующим подкислением с применением 2М хлорной кислоты с получением белого твердого вещества (1,7 г, 80,4%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52-9,45 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (dd, $J=8,7, 2,7$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,50 (br s, 4H), 2,28 (d, $J=2,6$ Гц, 3H), 2,24 (s, 3H). (EI-MS): 488,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3.

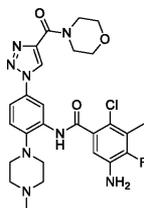


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N,N-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (3):

Растворяли 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (2) (0,18 г, 0,36 ммоль) в 10 мл DMF, добавляли BOP (0,32 г, 0,72 ммоль), триметиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и диметиламиногидрохлорид (58,7 мг, 0,72 ммоль), перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата, удаляли DMF путем промывания насыщенным хлоридом натрия. Органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, испаряли органический растворитель путем вращений с получением неочищенного продукта, который затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=50:1) с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 78,4%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,11 (br s, 10H), 3,02 (s, 3H), 2,70-2,69 (m, 4H), 2,24 (d, $J=2,5$ Гц, 3H). (EI-MS): 515,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4.

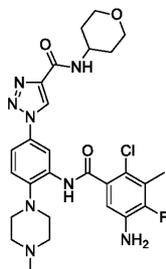


Получение 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(4-((морфолин-4-карбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)бензамида (4):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где диметиламиногидрохлорид заменяли морфолином, с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 67,5%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,61(s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,12 (br s, 8H), 2,69 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H). (EI-MS): 558,9 [M+H] $^+$.

Пример 5.

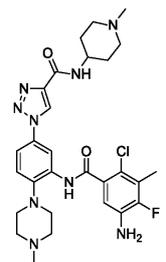


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (5):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где диметиламиногидрохлорид заменяли 4-аминотетрагидропираном, с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 82,9%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1H), 9,26-9,24 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,9-3,86 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,71 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (s, 4H). (EI-MS): 572,0 [M+H] $^+$.

Пример 6.

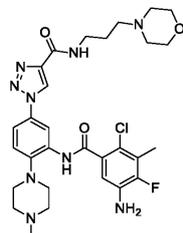


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (6):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где диметиламиногидрохлорид заменяли 4-амино-1,1-метилпиперидином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 49,9%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,92 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,26 (d, J=2,7 Гц, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,86 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 4H). (EI-MS): 585,0 [M+H] $^+$.

Пример 7.

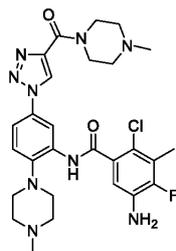


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(3-морфолинопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (7):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где диметиламиногидрохлорид заменяли N-(3-аминопропил)морфолином и получали серо-белое твердое вещество. Выход составлял 94,2%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,62 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H). (ESI-MS): 615,1 [M+H] $^+$.

Пример 8.

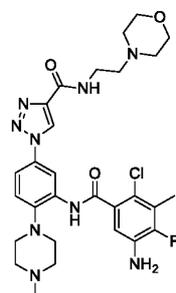


Получение 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(4-(метилпиперазин-1-карбонил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)бензамида (8):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где диметиламиногидрохлорид заменяли N-метилпиперазином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 94,2%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,62 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H). (ESI-MS): 571,0 [M+H] $^+$.

Пример 9.

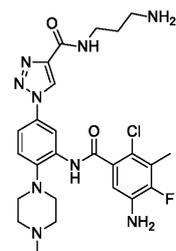


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (9):

С применением способов примера 3 заменяли диметиламиногидрохлорид N-аминоэтилморфолином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 72,5%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,58 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,96 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H). (ESI-MS): 601,0 [M+H] $^+$.

Пример 10.

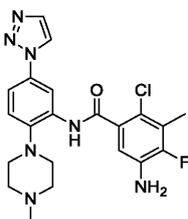


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(3-аминопропил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (10):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где диметиламиногидрохлорид заменяли 1,3-пропилендиамином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 64,5%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,25-3,19 (m, 6H), 2,98 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,67-2,58 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,14 (s, 2H). (ESI-MS): 545,0 [M+H] $^+$.

Пример 11.



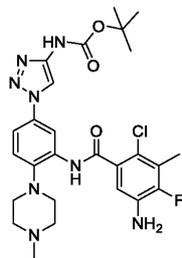
5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(1Н-1,2,3-триазол-1-ил)фе-

нил)бензамид (11):

Пример осуществляли с применением способов примера 1, где метилпропиолят заменяли триметилсилилацетиленом с получением серо-белого твердого вещества после трех стадий реакции. Выход после трех стадий составлял 23,8%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76-8,68 (m, 2H), 8,49 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). (EI-MS): 444,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 12.

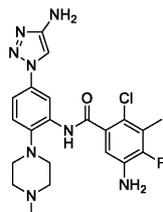


трет-Бутил(1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат (12):

Пример осуществляли с применением способов примера 1, где метилпропиолят заменяли трет-бутилэтинилкарбаматом с получением серо-белого твердого вещества после трех стадий реакции. Выход после трех стадий реакции составлял 20,1%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (dd, $J=19,7, 6,6$ Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). (EI-MS): 560,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 13.

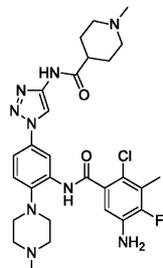


5-Амино-N-(5-(4-амино-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензамид (13)

Растворяли трет-бутил(1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)карбамат (1,0 г, 2,2 ммоль) в 20 мл дихлорметана, добавляли 10 мл трифторацетата. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, доводили значение pH до 8-9 с применением насыщенного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном. Сушили органическую фазу безводным сульфатом натрия и сушили при вращении с получением серого твердого вещества. Выход составлял 87,3%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,49 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,2$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). (EI-MS): 459,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 14.



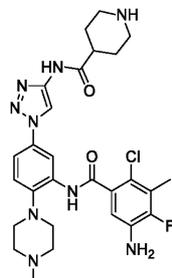
N-(1-(3-(5-Амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазолопиперидин-4-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (14):

Растворяли 5-амино-N-(5-(4-амино-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензамид (13) (0,2 г, 0,34 ммоль) в 5 мл DMF, добавляли BOP (0,30 г, 0,68 ммоль), триэтиламин (0,09 мл, 0,68 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (97,3 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, затем разбавляли 50 мл этилацетата, удаляли DMF промыванием насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия, органический растворитель выпаривали путем вращения с

получением неочищенного продукта, который затем очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=20:1) с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 73,9%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,72-8,64 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5$, 20 Гц, 1H), 6,87 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 3,05-2,95 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,39-2,37 (m, 6H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H). (EI-MS): 485,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 15.

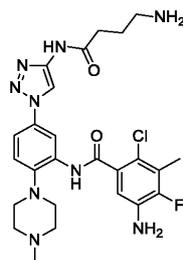


N-(1-(3-(5-Амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,3-триазолидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид (15):

Пример осуществляли с применением способов примера 14, где 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту заменяли 4-пиперидин карбоновой кислотой, получали серо-белое твердое вещество. Выход составлял 88,7%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (dd, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=23,8$, 6,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,27-3,17 (m, 6H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,82-2,65 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,22 (s, 1H). (EI-MS): 571,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 16.

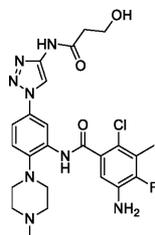


5-Амино-N-(5-(4-(4-аминобутириламино)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензамид (16)

Пример осуществляли с применением способов примера 14, где 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту заменяли γ -аминомасляной кислотой с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 88,7%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=21,4$, 6,6 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,98 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (t, $J=8,2$ Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,19 (s, 2H). (EI-MS): 545,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 17.

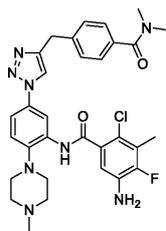


5-Амино-2-хлор-4-фтор-N-(5-(4-(3-гидроксипропиониламино)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метилбензамид

Пример осуществляли с применением способов примера 14, где 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту заменяли 3-гидроксипропионовой кислотой с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 84,9%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=21,8$, 6,6 Гц, 2H), 4,36 (t, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39-2,35 (m, 5H). (EI-MS): 532,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 18.

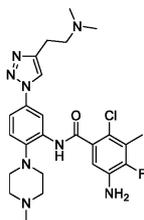


5-Амино-2-хлор-N-(5-(4-(4-(диметиламинометил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-3-метилбензамид (18):

Пример осуществляли с применением способов примера 1, где метилпропиолят заменяли N,N-диметил-4-(проп-2-ин-1-ил)бензамидом с получением серо-белого твердого вещества за три стадии. Выход после трех стадий реакции составлял 34,4%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 2H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,26 (dd, $J=7,4, 1,9$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,88 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 3,0-2,95 (m, 10H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). (EI-MS): 606,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 19.

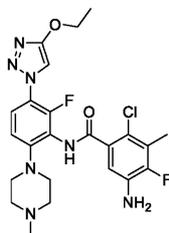


5-Амино-2-хлор-N-(5-(4-(2-(диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-3-метилбензамид (19):

Пример осуществляли с применением способов примера 1, где метилпропиолят заменяли N,N-диметил-бут-3-ин-1-амином с получением серо-белого твердого вещества за три стадии. Выход после трех стадий реакции составлял 31,6%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,26 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,40-2,39 (m, 9H). (EI-MS): 516,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 20.

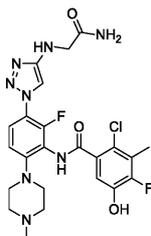


5-Амино-2-фтор-N-(3-(4-этокси-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-3-метилбензамид (20):

Пример осуществляли с применением способов примера 1, где 4-фтор-3-нитроанилин заменяли 2,4-дифтор-3-нитроанилином, а метилпропиолят - этилэтиниловым эфиром с получением серо-белого твердого вещества за пять стадий. Выход после пяти стадий составлял 12,8%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (dd, $J=7,5, 5,7$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (t, $J=8,0$ Гц, 3H). (EI-MS): 507,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример 21.



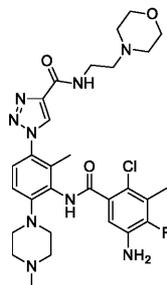
N-(3-(4-((2-Амино-2-оксоэтил)амино)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-хлор-4-фтор-5-гидроксил-3-метилбензамид (21):

Пример осуществляли с применением способа примера 1, где 4-фтор-3-нитроанилин заменяли 2,4-дифтор-3-нитроанилином, а метилпропиолят - 2-(этиниламино)ацетамидом и 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-

нитробензоилхлорид - 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-гидроксibenзоилхлоридом с получением белого твердого вещества за пять стадий реакции. Выход после пяти стадий составлял 9,7%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J=10,4 Гц, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 6,59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). (EI-MS): 536,2 [M+Na] $^+$.

Пример 22.

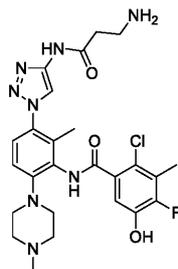


1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (22):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где 4-фтор-3-нитроанилин заменяли 2-фтор-4-метил-3-нитроанилином, а диметиламиногидрохлорид -N-(2-аминоэтил)морфолином, с получением серо-белого твердого вещества. Выход за шесть стадий составлял 8,8%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,74 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,61-2,59 (m, 5H), 2,51 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,40-2,39 (m, 6H). (EI-MS): 615,1 [M+Na] $^+$.

Пример 23.

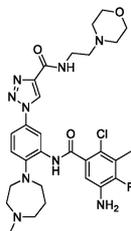


N-(3-(4-(3-аминопропиониламино))-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-2-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-хлор-4-фтор-5-гидрокси-3-метилбензамид (23):

Пример осуществляли с применением способов примера 14, где 4-фтор-3-нитроанилин заменяли 2-фтор-4-метил-3-нитроанилином, 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-нитробензоилхлорид - 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-гидроксibenзоилхлоридом, 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту - β -аланином, с получением белого твердого вещества за шесть стадий. Выход за шесть стадий составлял 7,2%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 3,01-2,93 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,24 (s, 2H). (EI-MS): 615,1 [M+Na] $^+$.

Пример 24.

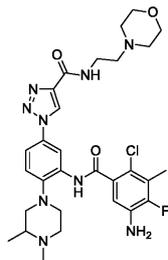


1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (24):

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где N-метилпиперазин заменяли N-метилгомопиперазином, а диметиламиногидрохлорид - N-(2-аминоэтил)морфолином, с получением серо-белого твердого вещества. Выход за шесть стадий составлял 7,3%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,31 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,74 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,60 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 4H), 2,52-2,50 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H). (EI-MS): 615,1 [M+Na] $^+$.

Пример 25.



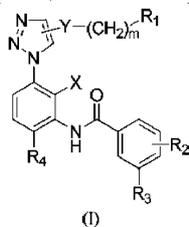
1-3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)фенил-N-(2-морфолинэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (24)

Пример осуществляли с применением способов примера 3, где N-метилпиперазин заменяли 1,2-диметилпиперазином, а диметиламиногидрохлорид - N-(2-аминоэтил)морфолином, с получением серо-белого твердого вещества. Выход шести стадий составлял 7,3%.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,81 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,18 4,04 (m, 7H), 3,66 3,53 (m, 2H), 3,35 3,31 (m, 1H), 3,20 3,07 (m, 4H), 2,93 2,87 (m, 1H), 2,73 2,58 (m, 2H), 2,51 2,37 (m, 7H), 2,34-2,20 (m, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H). (EI MS): 615,1 [M+Na]⁺.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где фенильное кольцо замещено двумя или тремя заместителями R₂,

X представляет собой водород, метил, метокси или галоген;

Y представляет собой -CH₂-, -O-, -CO-, -NR₅-, -CONR₆- или -NR₇CO-, где R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой водород;

m представляет собой 0-3;

R₁ представляет собой водород, amino, гидроксил, -CONH₂, C₁-C₄ алкокси, замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо или -NR₁₀R₁₁, где R₁₀ и R₁₁ независимо представляет собой водород, C₁-C₄ алкил, замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом кислорода, один или два атома азота или один атом азота и один атом кислорода, или R₁₀ и R₁₁ соединены с образованием азот- или кислородсодержащего 3-7-членного гетероциклического кольца, содержащего один атом кислорода, один или два атома азота или один атом азота и один атом кислорода, где заместителем является C₁-C₄ алкил;

R₂ независимо в каждом случае представляет собой галоген, C₁-C₄ алкил, C₁-C₄ алкокси, трифторметил, нитро или циано;

R₃ представляет собой amino или гидроксил;

R₄ представляет собой N-метилпиперазинил, 1,2-диметилпиперазинил или N-метилгомопиперазинил.

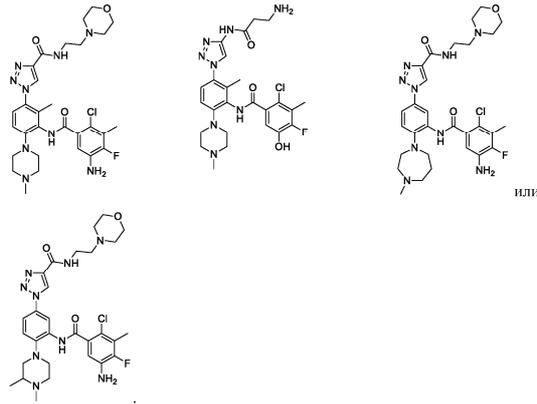
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой водород, фтор, хлор или метил.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой -NR₅-, -CONR₆- или -NR₇CO-; R₅, R₆ и R₇ каждый независимо представляет собой водород.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один атом кислорода, один или два атома азота или один атом азота и один атом кислорода, представляет собой пиперидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, морфолин или пиперазин, причем заместителем на азот- или кислородсодержащем 3-7-членном гетероциклическом кольце независимо в каждом случае является метил.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ представляет собой -NR₁₀R₁₁, где R₁₀ и R₁₁ представляет собой C₁-C₄ алкил.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где фенильное кольцо замещено двумя или тремя R₂, причем независимо в каждом случае R₂ представляет собой фтор, хлор, бром, метил,



9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения острого лейкоза.

11. Применение по п.10, при котором острый лейкоз представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL1.

12. Фармацевтическая композиция для лечения острого лейкоза, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

