

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390799 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.28

(22) Дата подачи заявки
2021.10.04

(51) Int. Cl. A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
C07C 39/04 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 207/263 (2006.01)

(54) ЛАКТАМНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ТИПА SNAKER KV1.3

(31) 63/088,171

(32) 2020.10.06

(33) US

(86) PCT/US2021/053320

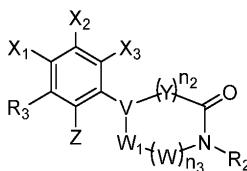
(87) WO 2022/076285 2022.04.14

(71) Заявитель:
Д.Е. ШОУ РИСЕРЧ, ЛЛС (US)

(72) Изобретатель:
Джорданетто Фабрицио (US), Дженсен
Мортен Остергорд (DK), Джоини
Вишванатх (IN), Сноу Роджер Джон
(US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Описано соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в которых заместители имеют значения, определенные в данном документе. Также описаны фармацевтические композиции, содержащие их, и способ их применения.

A1

202390799

202390799

A1

ЛАКТАМНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ТИПА SHAKER Kv1.3

[0001] В данной заявке заявлено преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 63/088171, поданной 6 октября 2020 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

[0002] Представленное описание патента содержит материал, который является объектом защиты авторских прав. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения патентного документа или раскрытия патента в том виде, в каком он появляется в патентном файле или записях Управления по патентам и товарным знакам США, но в остальном оставляет за собой все авторские права.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0003] Все документы, цитируемые в данном документе, включены в него посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0004] Данное изобретение относится, в целом, к области фармацевтических наук. Более конкретно, данное изобретение относится к соединениям и композициям, которые применимы как фармацевтические препараты в качестве блокаторов калиевых каналов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0005] Потенциал-управляемые калиевые (K^+) каналы Kv1.3 экспрессируются в лимфоцитах (Т и В лимфоцитах), в центральной нервной системе и других тканях, и регулируют большое количество физиологических процессов, таких как, но не ограничиваясь ими, высвобождение нейротрансмиттеров, частота сердцебиений, секреция инсулина и нейронная возбудимость. Каналы Kv1.3 могут регулировать мембранный потенциал, косвенно влияя на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти человека. Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами некоторых патологических состояний, включая рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При их активации эффекторные Т-клетки памяти повышают экспрессию канала Kv1.3. Среди В-клеток человека наивные В-клетки и ранние В-клетки памяти человека экспрессируют небольшое количество каналов Kv1.3, когда они находятся в состоянии покоя. Напротив, изотип-переключенные В-клетки

памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3. Кроме того, каналы Kv1.3 промотируют кальциевый гомеостаз, необходимый для активации клеток, опосредованной Т-клеточным рецептором, транскрипции генов и пролиферации. См. Panyi, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569. Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет такие виды активности как кальциевая сигнализация, выработка цитокинов (например, интерферона-гамма или интерлейкина 2) и клеточная пролиферация, но не ограничиваясь ими.

[0006] Аутоиммунные заболевания представляют собой группу расстройств, возникающих в результате повреждения ткани, вызванного атакой со стороны собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать один орган, как, например, при рассеянном склерозе и сахарном диабете I типа, или могут затрагивать несколько органов, как, например, при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Лечение обычно является паллиативным, с применением противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, которые могут иметь тяжелые побочные эффекты. Потребность в более эффективных терапевтических средствах обусловила поиск препаратов, которые могут селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, которые, как известно, участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Такие ингибиторы предположительно могут облегчать симптомы аутоиммунного заболевания, не ухудшая защитный иммунный ответ. Эффекторные Т-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3 и функционально зависят от указанных каналов. Блокаторы каналов Kv1.3 парализуют эффекторные Т-клетки памяти *in vivo* в очагах воспаления и препятствуют их реактивации в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на подвижность наивных и центральных Т-клетках памяти в лимфатических узлах. Подавление функции указанных клеток посредством селективного блокирования каналов Kv1.3 обеспечивает возможность эффективной терапии аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

[0007] Рассеянный склероз обусловлен аутоиммунным повреждением центральной нервной системы. Симптомы включают, но не ограничиваясь ими, мышечную слабость и паралич, которые могут существенно ухудшать качество жизни пациентов. Рассеянный склероз быстро прогрессирует и непредсказуемо и неизбежно приводит к летальному исходу. Каналы Kv1.3 также экспрессируются на высоком уровне в аутореактивных эффекторных Т-клетках памяти, полученных от пациентов с рассеянным склерозом. См. Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099. В

животных моделях рассеянного склероза проведено успешное лечение с применением блокаторов каналов Kv1.3.

[0008] Таким образом, соединения, которые являются селективными блокаторами каналов Kv1.3, представляют собой потенциальные терапевтические агенты в качестве иммунодепрессантов или модуляторов иммунной системы. Канал Kv1.3 также рассматривают как терапевтическую мишень для лечения ожирения и усиления периферической чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом II типа. Указанные соединения также могут быть использованы для предотвращения отторжения трансплантата и лечения иммунологических (например, аутоиммунных) и воспалительных расстройств.

[0009] Тубулоинтерстициальный фиброз представляет собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на почечной паренхиме, приводящее к ухудшению почечной функции, и он вовлечен в патологию, например, хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности, нефрита и воспаления в гломерулах, и является распространенной причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Сверхэкспрессия каналов Kv1.3 в лимфоцитах может промотировать их пролиферацию, что приводит к хроническому воспалению и гиперстимуляции клеточного иммунитета, которые вовлечены в первопричинную патологию указанных почечных заболеваний и являются факторами, способствующими прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза. Замедление токов лимфоцитарного канала Kv1.3 подавляет пролиферацию почечных лимфоцитов и ослабляет прогрессирование почечного фиброза. См. Kazama I., *et al.*, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12.

[0010] Каналы Kv1.3 также играют роль при гастроэнтерологических расстройствах, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительные болезни кишечника, такие как, но не ограничиваясь ими, язвенный колит и болезнь Крона. Язвенный колит представляет собой хроническое воспалительное заболевание кишечника, характеризующееся чрезмерной инфильтрацией Т-клеток и выработкой цитокинов. Язвенный колит может ухудшать качество жизни и может приводить к опасным для жизни осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4- и CD8-позитивных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке пациентов с язвенным колитом связаны с выработкой провоспалительных соединений при активном язвенном колите. Каналы Kv1.3 предположительно служат маркером активности заболевания, а фармакологическая блокада может представлять собой новую иммуносупрессивную стратегию при язвенном колите. Современные схемы лечения язвенного колита, включая, но не ограничиваясь ими, кортикостероиды, салицилаты и

реагенты против TNF- α , являются недостаточными для многих пациентов. См. Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391. Болезнь Крона представляет собой тип воспалительного заболевания кишечника, которое может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона предположительно является результатом воспаления кишечника вследствие процесса, управляемого Т-клетками, инициированного обычно безопасными бактериями. Таким образом, ингибирование канала Kv1.3 может быть использовано для лечения болезни Крона.

[0011] Помимо Т-клеток, каналы Kv1.3 также экспрессируются в микроглии, где указанные каналы участвуют в выработке воспалительных цитокинов и оксида азота, а также в нейрональном киллинге, опосредованном микроглией. Высокая экспрессия каналов Kv1.3 у людей обнаружена в микроглии в лобных отделах коры головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и в клетках CD68⁺ в очагах головного мозга, пораженных рассеянным склерозом. Сделано предположение, что блокаторы каналов Kv1.3 могут быть способны к преимущественному нацеливанию на неблагоприятные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1.3 экспрессируются в активированной микроглии инфарктного головного мозга грызунов и людей. В микроглии, только что выделенной из инфарктного полушария, наблюдали более высокую плотность тока каналов Kv1.3, чем в микроглии, выделенной из противоположного полушария мышинной модели инсульта. См. Chen Y.J., *et al.*, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161.

[0012] В микроглии головного мозга человека с болезнью Альцгеймера экспрессия каналов Kv1.3 является повышенной, что позволяет предположить, что каналы Kv1.3 являются патологически значимой микроглиальной мишенью при болезни Альцгеймера. См. Rangaraju S., *et al.*, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808. Растворимый А β О усиливает активность микроглиальных каналов Kv1.3. Каналы Kv1.3 необходимы для А β О-индуцированной микроглиальной провоспалительной активации и нейротоксичности. Экспрессия/активация каналов Kv1.3 является повышенной в головном мозге трансгенных животных с болезнью Альцгеймера и людей с болезнью Альцгеймера. Фармакологическое нацеливание на микроглиальные каналы Kv1.3 может влиять на гиппокампальную синаптическую пластичность и уменьшать отложение амилоида у мышей APP/PS1. Таким образом, канал Kv1.3 может быть терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера.

[0013] Блокаторы каналов Kv1.3 также могут быть пригодны для облегчения патологии при сердечнососудистых расстройствах, таких как, но не ограничиваясь ими,

ишемический инсульт, при котором активированная микроглия существенно способствует вторичному развитию инфаркта.

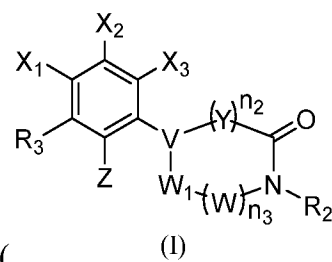
[0014] Экспрессия каналов Kv1.3 связана с регулированием пролиферации во многих клеточных типах, апоптоза и выживания клеток. Указанные процессы являются первостепенными для прогрессирования рака. В данном контексте каналы Kv1.3, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать с регулятором апоптоза Bax. См. Serrano-Albarras, A., *et al.*, 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105. Таким образом, ингибиторы каналов Kv1.3 могут быть использованы в качестве противораковых агентов.

[0015] Известно, что многие пептидные токсины с множеством дисульфидных связей, полученные из пауков, скорпионов и актиний, блокируют каналы Kv1.3. Было разработано несколько селективных сильнодействующих пептидных ингибиторов канала Kv1.3. Синтетическое производное токсина стиходактилы («shk») с неестественной аминокислотой (shk-186) является наиболее совершенным пептидным токсином. Shk продемонстрировал эффективность в доклинических моделях и в настоящее время проходит клинические испытания I фазы для лечения псориаза. Shk может подавлять пролиферацию эффекторных Т-клеток памяти, что приводит к улучшению состояния в животных моделях рассеянного склероза. К сожалению, shk также связывается с близкородственным подтипом канала Kvi, встречающимся в центральной нервной системе и сердце. Таким образом, существует потребность в селективных ингибиторах канала Kv1.3 во избежание возможной кардио- и нейротоксичности. Кроме того, низкомолекулярные пептиды типа shk-186 быстро выводятся из организма после введения, что обуславливает короткий период полужизни в кровотоке и необходимость частого введения. Таким образом, существует потребность в разработке селективных ингибиторов канала Kv1.3 длительного действия для лечения хронических воспалительных заболеваний.

[0016] Таким образом, сохраняется потребность в разработке новых блокаторов канала Kv1.3 в качестве фармацевтических агентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

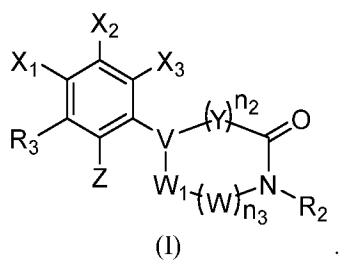
[0017] В одном аспекте описаны соединения, пригодные в качестве блокаторов



калиевых каналов, имеющие структуру формулы I ((I)), в которой различные заместители имеют значения, определенные в данном документе. Соединения формулы I, описанные в данном документе, могут блокировать калиевые (K^+) каналы $Kv1.3$ и могут быть использованы для лечения различных болезненных состояний. В данном документе описаны также способы синтеза предложенных соединений.

Фармацевтические композиции и способы применения указанных композиций, описанные в данном документе, пригодны для лечения патологических состояний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, фармацевтические композиции и способы лечения имеют множество клинических применений, включая, но не ограничиваясь ими, применение в качестве фармацевтически активных агентов и способов лечения рака, иммунологических расстройств, расстройств центральной нервной системы и воспалительных расстройств, гастроэнтерологических расстройств, метаболических расстройств, сердечнососудистых расстройств, болезней почек или их комбинаций.

[0018] В одном аспекте описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

X_1 , X_2 и X_3 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил или галогенированный циклоалкил;

или альтернативно X_1 и X_2 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой OR_a ;

R_3 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

V представляет собой CR_1 ;

W_1 представляет собой CHR₁, O или NR₄;

W в каждом случае независимо представляет собой CHR₁, O или NR₅;

Y в каждом случае независимо представляет собой CHR₁, O или NR₆;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, галоген или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$;

R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, алкиларил, арил или гетероарил;

R_2 представляет собой H, алкил, $(CR_7R_8)_p$ циклоалкил, $(CR_7R_8)_p$ гетероалкил, $(CR_7R_8)_p$ циклогетероалкил, $(CR_7R_8)_p$ арил, $(CR_7R_8)_p$ гетероарил, $(CR_7R_8)_pOR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$, $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ или $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$;

R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом, с которым они связаны, образуют 3-7-членный необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл;

каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл для X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_a и R_b , если это применимо, независимо и необязательно является замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, R_c , $(CR_cR_d)_pOR_c$, $(CR_cR_d)_p(C=O)OR_c$, $(CR_cR_d)_pNR_cR_d$, $(CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d$, $(CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$ и оксо-группы, если это допустимо валентностью;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

каждый гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N;

n_2 представляет собой целое число от 0 до 2;

n_3 представляет собой целое число от 0 до 2;

при этом сумма n_2 и n_3 равна 1 или 2; и

p в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

[0019] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, W_1 представляет собой CHR_1 или NR_4 .

[0020] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, W_1 представляет собой CHR_1 или O .

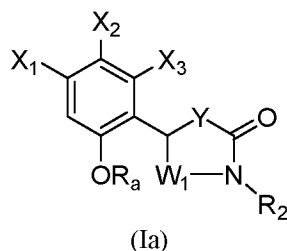
[0021] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или NR_5 .

[0022] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или O .

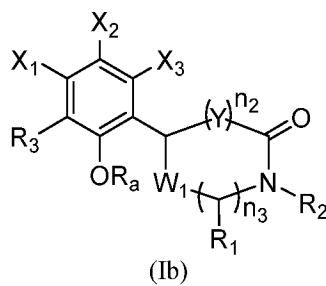
[0023] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, Y в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или O .

[0024] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, Y в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или NR_6 .

[0025] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, предложенное соединение имеет структуру формулы Ia:



[0026] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, предложенное соединение имеет структуру формулы Ib:



где n_2 равен 1-2, и n_3 равен 0-1; и при этом сумма n_2 и n_3 равна 2.

[0027] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_1 в каждом случае представляет собой H .

[0028] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_1 в каждом случае независимо представляет собой алкил или циклоалкил.

- [0029] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_1 в каждом случае независимо представляет собой H или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$.
- [0030] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$.
- [0031] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.
- [0032] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил.
- [0033] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой арил, алкиларил или гетероарил.
- [0034] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.
- [0035] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае представляют собой H.
- [0036] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_2 представляет собой H, алкил или $(CR_7R_8)_p$ циклоалкил.
- [0037] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропильной, циклобутильной и циклопентильной группы.
- [0038] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p$ гетероалкил или $(CR_7R_8)_p$ циклогетероалкил.
- [0039] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, циклогетероалкил выбран из группы, состоящей из азетидинильной, оксетанильной, пирролидинильной, тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной, пиперазинильной, пиперазинонильной и пиридинопильной группы.
- [0040] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p$ арил или $(CR_7R_8)_p$ гетероарил.

[0041] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолильной, изотиазолильной, пиридинильной, имидазолильной, тиазолильной, пиразолильной и триазолильной группы.

[0042] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_pOR_a$ или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$.

[0043] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ или $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$.

[0044] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.

[0045] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, арил или гетероарил.

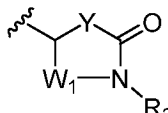
[0046] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.

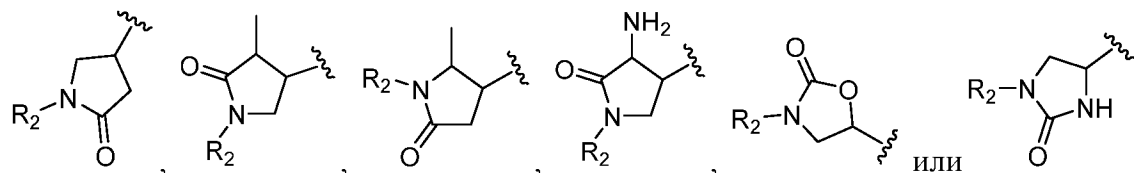
[0047] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

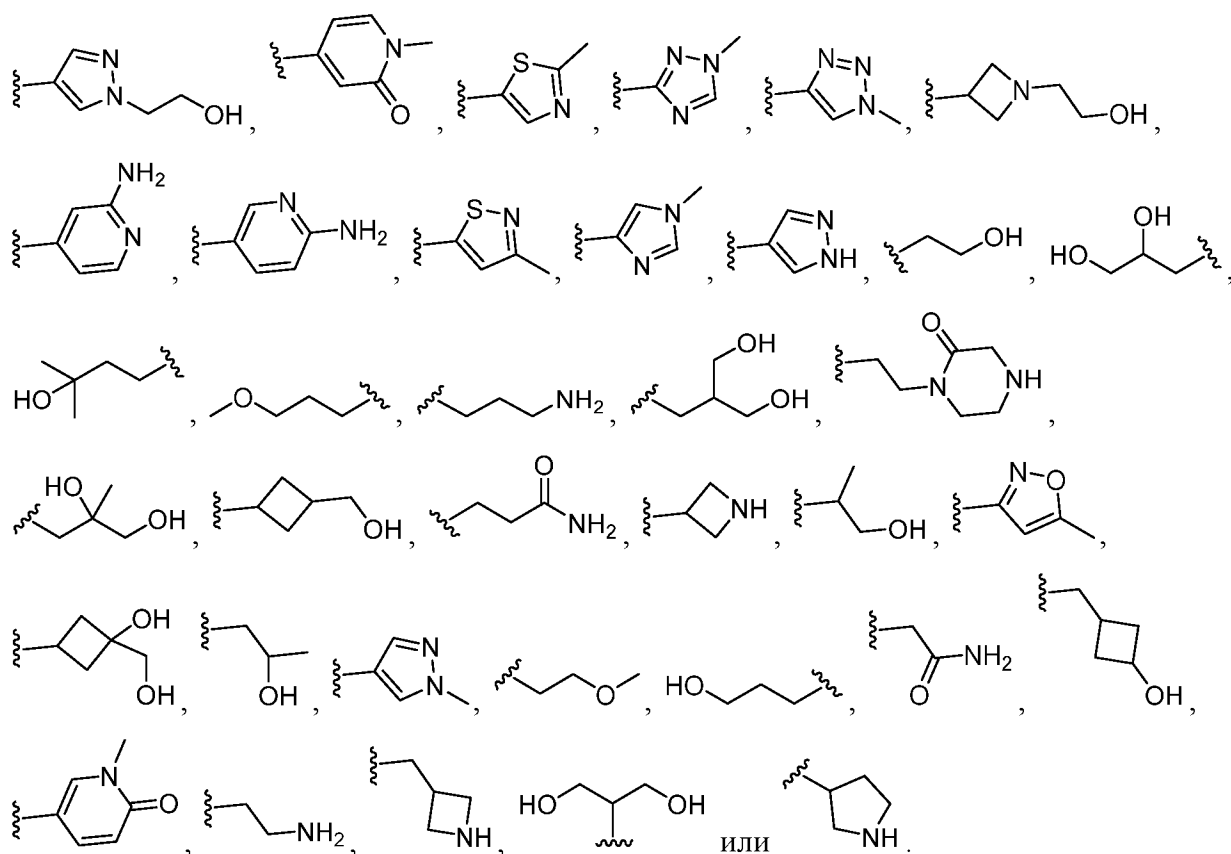
[0048] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае p равен 0, 1 или 2.

[0049] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае p равен 3 или 4.

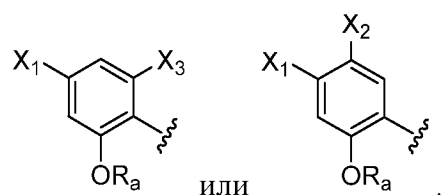
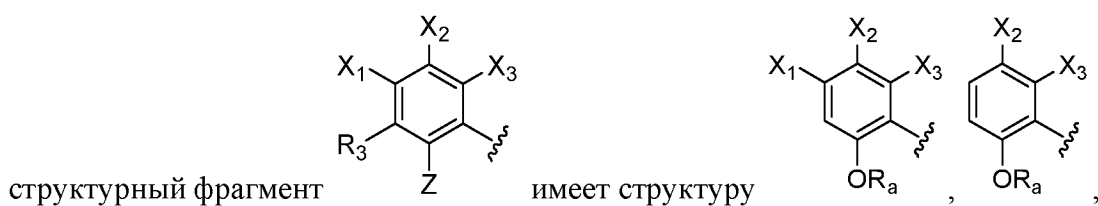
[0050] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, V

представляет собой СН, и структурный фрагмент  имеет структуру





[0054] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе,



[0055] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

[0056] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CN, циклоалкил или галогенированный циклоалкил.

[0057] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 .

[0058] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой H или Cl.

[0059] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, Z представляет собой OH или O(C₁₋₄ алкил).

[0060] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, Z представляет собой OH.

[0061] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R₃ представляет собой H, галоген, алкил или циклоалкил.

[0062] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R₃ представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

[0063] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R₃ представляет собой CN, CF₃, OCF₃, OR_a или SR_a.

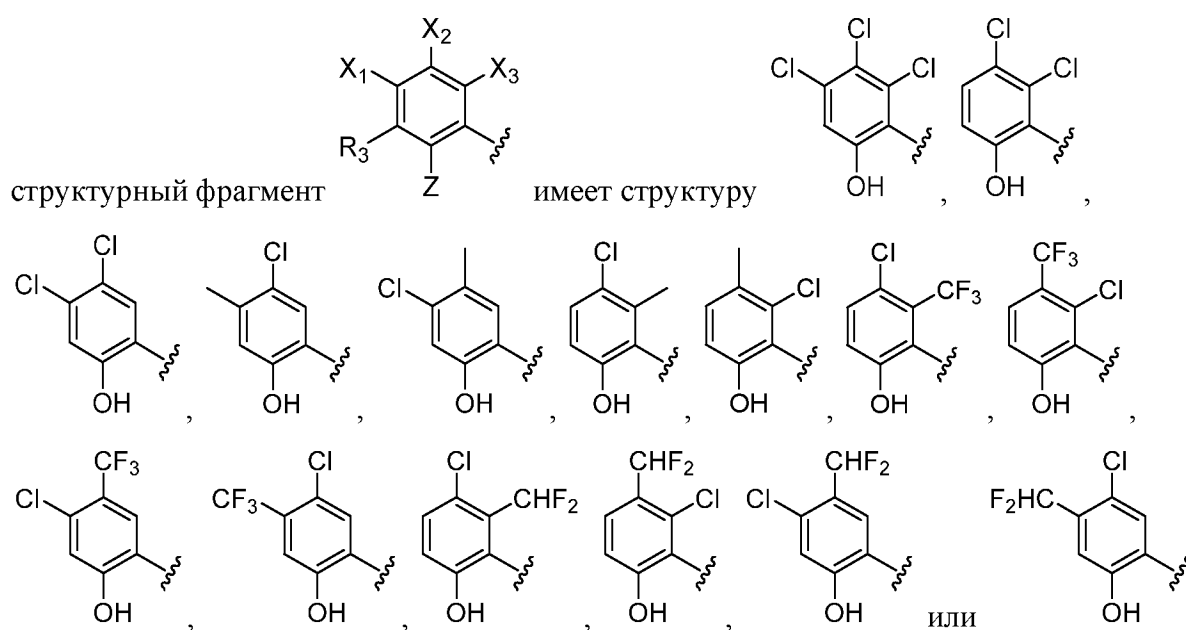
[0064] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R₃ представляет собой NR_aR_b или NR_a(C=O)R_b.

[0065] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.

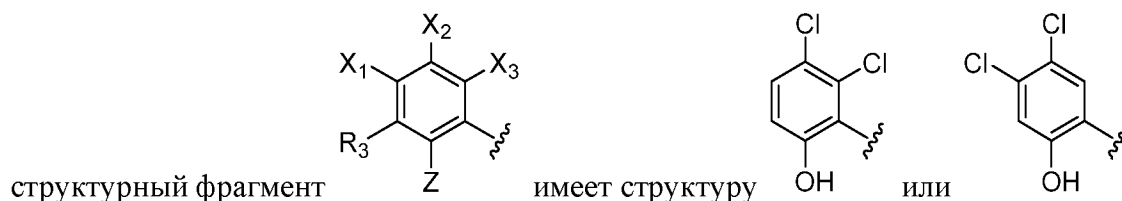
[0066] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R₃ представляет собой H, F, Cl, Br, C₁₋₄ алкил или CF₃.

[0067] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, R₃ представляет собой H.

[0068] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе,



[0069] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе,



[0070] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-105, представленных в таблице 1.

[0071] В другом аспекте описана фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов реализации, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0072] В другом аспекте описан способ лечения патологического состояния у млекопитающих видов, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим видам терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов реализации, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов реализации, описанных в данном документе, причем патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечнососудистого расстройства и болезни почек.

[0073] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.

[0074] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет I типа.

[0075] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0076] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, воспалительное расстройство представляет собой воспалительное патологическое

состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную невропатию.

[0077] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительную болезнь кишечника.

[0078] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет II типа.

[0079] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, болезнь почек представляет собой хроническую болезнь почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0080] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного патологического состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0081] В любом из вариантов реализации, описанных в данном документе, млекопитающим видом является человек.

[0082] В другом аспекте описан способ блокирования калиевых каналов Kv1.3 у млекопитающих видов, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим видам терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов реализации, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов реализации, описанных в данном документе.

[0083] Любой из вариантов реализации, описанных в данном документе, можно надлежащим образом комбинировать с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе. Комбинация любого из вариантов реализации, описанных в данном документе, с любыми другими вариантами реализации, описанными в данном документе, предусмотрена в явном виде. В частности, выбор одного или более вариантов реализации для одной группы заместителя можно надлежащим образом комбинировать с выбором

одного или более конкретных вариантов реализации для другой группы заместителя. Такая комбинация может быть осуществлена в любом одном или более вариантах реализации заявки, описанной в данном документе, или в любой из формул, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0084] Далее представлены определения терминов, использованных в данном описании. Первоначальное определение, представленное для группы или термина в данном документе, относится к указанной группе или термину во всем тексте данного описания в отдельности или в составе другой группы, если не указано иное. При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области техники.

[0085] Термины «алкил» и «алк» относятся к неразветвленному или разветвленному алкановому (углеводородному) радикалу, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры «алкильных» групп включают метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п. Термин «(C₁-C₄)алкил» относится к неразветвленному или разветвленному алкановому (углеводородному) радикалу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил и изобутил. «Замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, с образованием в последнем случае таких групп как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом

случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, и R_c в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах реализации такие группы как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил сами могут быть необязательно замещенными.

[0086] Термин «гетероалкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, предпочтительно содержащей от 2 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 10 атомов углерода в цепи, один или более из которых заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из S, O, P и N. Примеры гетероалкилов включают, но не ограничиваясь ими, простые алкиловые эфиры, вторичные и третичные алкиламины, алкилсульфиды и т.п. Указанная группа может быть терминальной группой или мостиковой группой.

[0087] Термин «алкенил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Примеры таких групп включают этенил или аллил. Термин « C_2 - C_6 алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, 2-метил-(*E*)-бут-2-енил, 2-метил-(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-диметилбут-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-пент-2-енил, (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-гекс-2-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-3-енил и (*E*)-гекс-1,3-диенил. «Замещенный алкенил» относится к алкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген, алкил, галогенированный алкил (т.е. алкильная группа, содержащая один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, такая как CF_3 или CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил,

гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Иллюстративные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0088] Термин «алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Иллюстративные группы включают этинил. Термин « C_2 - C_6 алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, такому как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил или гекс-3-инил. «Замещенный алкинил» относится к алкинильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, с образованием в последнем случае таких групп как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Иллюстративные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0089] Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. « C_3 - C_7 циклоалкил» относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. «Замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной

группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, с образованием в последнем случае таких групп как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ или $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Иллюстративные заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0090] Термин «гетероциклоалкил» или «циклогетероалкил» относится к насыщенному или частично насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, серы и кислорода, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов в по меньшей мере одном кольце. Каждое кольцо предпочтительно является 3-10-членным, более предпочтительно 4-7-членным. Примеры подходящих гетероциклоалкильных заместителей включают, но не ограничиваясь ими, пирролидил, тетрагидрофурил, тетрагидротиофуранил, пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, морфолино, 1,3-дiazепан, 1,4-дiazепан, 1,4-оксазепан и 1,4-оксатиапан. Указанная группа может быть терминальной группой или мостиковой группой.

[0091] Термин «циклоалкенил» относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Примеры таких групп включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т.д. «Замещенный циклоалкенил» относится к циклоалкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, с образованием в последнем случае таких групп как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ или $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Иллюстративные заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0092] Термин «арил» относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 5 ароматических колец, в частности, к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Если они содержат два или более ароматических колец (бициклические и т.д.), то ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или могут быть конденсированными (например, нафтил, фенантренил и т.п.). Термин «конденсированное ароматическое кольцо» относится к молекулярной структуре, содержащей два или более ароматических колец, причем два смежных ароматических

кольца имеют два общих атома углерода. «Замещенный арил» относится к арильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, с образованием в последнем случае таких групп как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ или $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Иллюстративные заместители сами могут быть необязательно замещенными. Иллюстративные заместители также включают конденсированные циклические группы, в частности, конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0093] Термин «биарил» относится к двум арильным группам, связанным одинарной связью. Термин «бигетероарил» относится к двум гетероарильным группам, связанным одинарной связью. Аналогично, термин «гетероарил-арил» относится к гетероарильной группе и арильной группе, связанным одинарной связью, а термин «арил-гетероарил» относится к арильной группе и гетероарильной группе, связанным одинарной связью. В некоторых вариантах реализации количество кольцевых атомов в гетероарильных и/или арильных кольцах использовано для обозначения размеров арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например, 5,6-гетероарил-арил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Аналогичным образом обозначены другие комбинации и размеры колец.

[0094] Термин «карбоцикл» или «углеродный цикл» относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей

от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце, или к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 5 ароматических колец, в частности, к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Термин «карбоцикл» включает циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, определение которых приведено выше. Термин «замещенный карбоцикл» относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, те, которые описаны выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

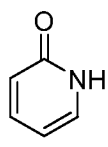
[0095] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к полностью насыщенным или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (т.е. «гетероарильные»), циклическим группам (например, 3-7-членным моноциклическим, 7-11-членным бициклическим или 8-16-членным трициклическим кольцевым системам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом в кольце, содержащем по меньшей мере один атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может быть независимо насыщенным или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, причем гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованы. (Термин «гетероарильный» относится к гетероарильной группе, содержащей четвертичный атом азота и, следовательно, имеющей положительный заряд). Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой гетероатом или атом углерода кольца или кольцевой системы. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил,

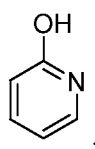
изоксазолил, тиазолил, тиadiaзолил, тиазолидинил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил-сульфоксид, тиаморфолинил-сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, и т.п. Примеры бициклических гетероциклических групп включают индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[*d*][1,3]диоксолил, дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, хиноклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[*d*]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-*c*]пиридинил, фуро[3,2-*b*]пиридинил] или фуро[2,3-*b*]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), триазинилазепинил, тетрагидрохинолинил и т.п. Примеры трициклических гетероциклических групп включают карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п.

[0096] «Замещенный гетероцикл» и «замещенный гетероциклический» (такой как «замещенный гетероарил») относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей, с образованием в последнем случае таких групп как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае

независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Иллюстративные заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0097] Термин «оксо» относится к группе заместителя $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, которая может быть присоединена к кольцевому атому углерода в карбоцикле или гетероцикле. Если оксо-группа заместителя присоединена к кольцевому атому углерода в ароматической группе, например, в ариле или гетероариле, то связи в ароматическом кольце могут быть перегруппированы для удовлетворения требованиям валентности. Например, пиридин с 2-

оксогруппой заместителя может иметь структуру , которая также включает ее

таутомерную форму .

[0098] Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру $\text{-NHR}'$, где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, определения которых приведены в данном документе. Примеры алкиламиногрупп включают, но не ограничиваясь ими, метиламино, этиламино, *n*-пропиламино, изо-пропиламино, циклопропиламино, *n*-бутиламино, *трет*-бутиламино, неопентиламино, *n*-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т.п.

[0099] Термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру $\text{-NRR}'$, где R и R' , каждый независимо, представляют собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, гетероцикл или замещенный гетероцикл, определения которых приведены в данном документе. В диалкиламино-фрагменте R и R' могут быть одинаковыми или различными. Примеры диалкиламиногрупп включают, но не

ограничиваясь ими, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(*n*-пропил)амино, ди(изо-пропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(*n*-бутил)амино, ди(*трет*-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(*n*-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т.п. В некоторых вариантах реализации R и R' соединены с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают, но не ограничиваясь ими, азиридилил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил и тетразолил.

[0100] Термины «галоген» или «гало» относятся к хлору, бром, фтору или иоду.

[0101] Термин «замещенный» относится к тем вариантам реализации, в которых молекула, молекулярный фрагмент или группа заместителя (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа, или любая другая группа, описанная в данном документе) замещена одним или более заместителями, где это допустимо валентностью, предпочтительно 1-6 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенный заместитель или несколько галогенных заместителей с образованием, в последнем случае, таких групп как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF₃, OCF₃, алкил, галоген-замещенный алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых иллюстративных заместителях такие группы как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил сами могут быть необязательно замещенными. Термин «необязательно замещенный» относится к таким вариантам реализации, в которых молекула, молекулярный фрагмент или группа заместителя (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или

арильная группа, или любая другая группа, описанная в данном документе) может быть или не быть замещенной вышеуказанными одним или более заместителями.

[0102] Если не указано иное, любой гетероатом с незаполненной валентностью считается содержащим атомы водорода в количестве, достаточном для заполнения валентности.

[0103] Соединения по данному изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Упоминание соединения по данному изобретению следует понимать как включающее упоминание его солей, если не указано иное. Термин «соль(и)» в данном контексте означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, если соединение по данному изобретению содержит как основной фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, фенол или карбоновая кислота, то могут быть образованы цвиттер-ионы («внутренние соли»), и они входят в термин «соль(и)», используемый в данном документе. Предпочтительные фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые соли), хотя другие соли также пригодны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы во время получения. Соли соединений по данному изобретению могут быть получены, например, посредством приведения во взаимодействие соединения, описанного в данном документе, с определенным количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

[0104] Соединения по данному изобретению, которые содержат основной фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, амин или пиридин, или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают ацетаты (такие как те, которые образованы с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой; например, трифторуксусной кислотой), адипинаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, гидроксипропансульфонаты (например, 2-гидроксипропансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты (например, 2-нафталинсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты,

персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как те, которые образованы с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т.п.

[0105] Соединения по данному изобретению, которые содержат кислотный фрагмент, такой как, но не ограничиваясь ими, фенол или карбоновая кислота, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Иллюстративные соли оснований включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с *N,N*-бис(дегидроабиетил)этилендиамином), *N*-метил-*D*-глюкамины, *N*-метил-*D*-гликамиды, *трет*-бутиламины, а также соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими агентами как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

[0106] В данном документе предусмотрены также пролекарства и сольваты соединений по данному изобретению. Термин «пролекарство» в данном контексте означает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению вследствие метаболических или химических процессов с образованием соединения по данному изобретению или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по данному изобретению включают, например, гидраты.

[0107] Соединения по данному изобретению и их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, в форме амида или простого иминоэфира). Все такие таутомерные формы считаются частью данного изобретения. В данном контексте любая изображенная структура соединения включает его таутомерные формы.

[0108] Все стереоизомеры предложенных соединений (например, те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода в различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, считаются входящими в объем данного изобретения. Например, отдельные стереоизомеры соединений по данному

изобретению могут по существу не содержать других изомеров (например, в виде чистого или по существу чистого оптического изомера, имеющего определенную активность), или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми остальными или некоторыми другими стереоизомерами. Хиральные центры по данному изобретению могут иметь *S* или *R* конфигурацию в соответствии с определением, указанным в рекомендациях Международного союза чистой и прикладной химии (IUPAC) от 1974 года. Рацемические формы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим методом, включая, без ограничения, обычные методы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0109] Соединения по данному изобретению после их получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, которая имеет массовое содержание, равное или более 90%, например, равное или более 95%, равное или более 99% указанных соединений («по существу чистых» соединений), которую затем используют или составляют в лекарственную форму так, как описано в данном документе. Такие «по существу чистые» соединения по данному изобретению также считаются частью данного изобретения.

[0110] Предусмотрены все конфигурационные изомеры соединений по данному изобретению, которые представлены в смеси или в чистой или по существу чистой форме. Определение соединений по данному изобретению включают как *цис* (*Z*), так и *транс* (*E*) алкеновые изомеры, а также *цис* и *транс* изомеры циклических углеводородных или гетероциклических колец.

[0111] В тексте данного описания группы и их заместители могут быть выбраны так, чтобы обеспечивать стабильные фрагменты и соединения.

[0112] В данном документе представлено более подробное описание определений некоторых функциональных групп и химических терминов. В контексте данного изобретения химические элементы обозначены в соответствии с периодической таблицей элементов по версии CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^e изд., внутренняя обложка, а конкретные функциональные группы обычно имеют определения, описанные в указанном источнике. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и их реакционная способность описаны в

публикации "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Сосалито (1999).

[0113] Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Данное изобретение предусматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси как входящие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси, считаются включенными в данное изобретение.

[0114] В соответствии с данным изобретением могут быть использованы изомерные смеси, содержащие любое из множества изомерных соотношений. Например, если объединены только два изомера, то данным изобретением предусмотрены смеси, содержащие изомерные соотношения 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 или 100:0. Специалистам в данной области техники понятно, что аналогичные соотношения предусмотрены и для более сложных смесей изомеров.

[0115] Данное изобретение также включает соединения с изотопной меткой, которые идентичны соединениям, описанным в данном документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения по данному изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. В объем данного изобретения входят соединения по данному изобретению или их энантиомеры, диастереомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов. Некоторые соединения по данному изобретению с изотопной меткой, например, те, в которые внедрены такие радиоактивные изотопы как ^3H и ^{14}C , пригодны для анализов распределения лекарственного вещества и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение требуемых доз, и, следовательно, в некоторых вариантах реализации это может быть предпочтительным. Соединения с

изотопной меткой обычно могут быть получены при осуществлении таких же способов, которые описаны на схемах и/или в примерах, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой.

[0116] Если, например, необходим определенный энантиомер соединения по данному изобретению, он может быть получен асимметричным синтезом или дериватизацией с применением хирального вспомогательного вещества, при этом полученную диастереомерную смесь разделяют и отщепляют вспомогательную группу с получением чистых требуемых энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, то диастереомерные соли получают с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением полученных диастереомеров с помощью фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и с последующим выделением чистых энантиомеров.

[0117] Следует понимать, что соединения, описанные в данном документе, могут быть замещены любым количеством заместителей или функциональных фрагментов. Обычно термин «замещенный» с использованием предшествующего термина «необязательно» или без него, а также заместители, содержащиеся в формулах по данному изобретению, относятся к замене водородных радикалов в данной структуре на радикал определенного заместителя. Если может быть замещено более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то в каждом положении заместители могут быть одинаковыми или различными. В данном контексте предусмотрено, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. В контексте данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности указанных гетероатомов. Кроме того, данное изобретение никоим образом не ограничено допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных для лечения, например, пролиферативных расстройств. Термин

«стабильные» в данном контексте предпочтительно относится к соединениям, которые обладают достаточной стабильностью для обеспечения возможности производства и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени для их обнаружения, и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы быть пригодными для целей, подробно описанных в данном документе.

[0118] В данном контексте термин «рак» и эквивалентный термин «опухоль» относятся к патологическому состоянию, при котором у субъекта в обнаруживаемом количестве присутствуют патологически воспроизводящиеся клетки хозяина. Рак может представлять собой злокачественный или незлокачественный рак. Виды рака или опухоли включают, но не ограничиваясь ими, рак желчевыводящих путей; рак головного мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; эндометриальный рак; рак пищевода; желудочный рак (рак желудка); интраэпителиальные неоплазмы; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак полости рта; рак яичника; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак прямой кишки; почечный рак (рак почек); саркомы; рак кожи; тестикулярный рак; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания, отличные от рака, могут быть связаны с мутационным изменением компонента сигнальных путей Ras, и соединение, описанное в данном документе, может быть использовано для лечения таких нераковых заболеваний. Такие нераковые заболевания могут включать: нейрофиброматоз; синдром леопарда; синдром Нунан; синдром Легиуса; синдром Костелло; кардио-фацио-кожный синдром; наследственный фиброматоз десны 1 типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; и синдром капиллярной и артериовенозной мальформации.

[0119] В данном контексте «эффективное количество» относится к любому количеству, которое является необходимым или достаточным для достижения или ускорения требуемого результата. В некоторых случаях эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, которое является необходимым или достаточным для ускорения или достижения требуемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов как заболевание или патологическое состояние, подлежащее лечению, конкретный вводимый агент, размер субъекта или тяжесть заболевания или патологического состояния. Специалист в данной

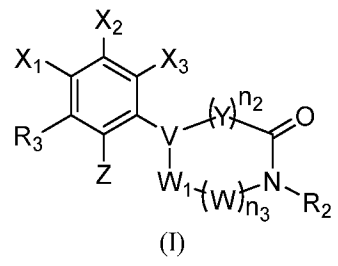
области техники может эмпирически определить эффективное количество конкретного агента без необходимости в излишних экспериментах.

[0120] В данном контексте термин «субъект» относится к позвоночному животному. В одном варианте реализации субъект представляет собой млекопитающее или млекопитающие виды. В одном варианте реализации субъектом является человек. В других вариантах реализации субъект представляет собой позвоночное животное, не являющееся человеком, включая, без ограничения, других приматов, лабораторных животных, сельскохозяйственных животных, беговых лошадей, одомашненных животных и не одомашненных животных.

Соединения

[0121] Описаны новые соединения как блокаторы калиевого канала Kv1.3. Авторами данной заявки неожиданно обнаружено, что соединения, описанные в данном документе, демонстрируют высокие свойства ингибирования калиевого канала Kv1.3. Кроме того, авторами данной заявки неожиданно обнаружено, что соединения, описанные в данном документе, селективно блокируют калиевый канал Kv1.3 и не блокируют канал hERG и, следовательно, имеют требуемые профили сердечнососудистой безопасности.

[0122] В одном аспекте описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

X_1 , X_2 и X_3 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил или галогенированный циклоалкил;

или альтернативно X_1 и X_2 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой OR_a ;

R_3 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

V представляет собой CR_1 ;

W_1 представляет собой CHR_1 , O или NR_4 ;

W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 , O или NR_5 ;

Y в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 , O или NR_6 ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, галоген или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$;

R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, алкиларил, арил или гетероарил;

R_2 представляет собой H, алкил, $(CR_7R_8)_p$ циклоалкил, $(CR_7R_8)_p$ гетероалкил, $(CR_7R_8)_p$ циклогетероалкил, $(CR_7R_8)_p$ арил, $(CR_7R_8)_p$ гетероарил, $(CR_7R_8)_pOR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$, $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ или $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$;

R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом, с которым они связаны, образуют 3-7-членный необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл;

каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл для X_1 , X_2 , X_3 , R_3 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , R_2 , R_7 , R_8 , R_a и R_b , каждый независимо и необязательно является замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, R_c , $(CR_cR_d)_pOR_c$, $(CR_cR_d)_p(C=O)OR_c$, $(CR_cR_d)_pNR_cR_d$, $(CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d$, $(CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$ и оксо-группы, если это допустимо валентностью;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

каждый гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N;

n_2 представляет собой целое число от 0 до 2;

n_3 представляет собой целое число от 0 до 2;

при этом сумма n_2 и n_3 равна 1 или 2; и

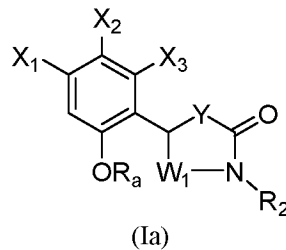
r в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

[0123] В некоторых вариантах реализации n_2 равен 1, и n_3 равен 0. В некоторых вариантах реализации n_2 равен 0, и n_3 равен 1. В некоторых вариантах реализации n_2 равен

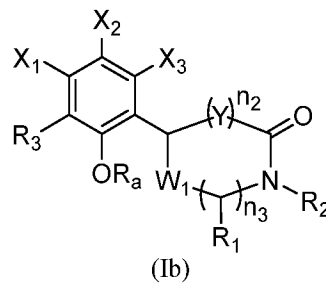
1, и n_3 равен 1. В некоторых вариантах реализации n_2 равен 2, и n_3 равен 0. В некоторых вариантах реализации n_2 равен 0, и n_3 равен 2.

[0124] В некоторых вариантах реализации V представляет собой CR_1 , где R_1 представляет собой H, галоген или алкил. В некоторых вариантах реализации V представляет собой CR_1 , где R_1 представляет собой алкил. В некоторых вариантах реализации V представляет собой CR_1 , где R_1 представляет собой $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации V представляет собой CR_1 , где R_1 представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации алкил представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу. Неограничивающие примеры C_1 - C_4 алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации V представляет собой CH.

[0125] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет структуру формулы Ia:



[0126] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет структуру формулы Ib:



где n_2 равен 1-2, и n_3 равен 0-1; и при этом сумма n_2 и n_3 равна 2.

[0127] В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 или NR_4 . В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 или O. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой O. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 . В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой NR_4 .

[0128] В некоторых вариантах реализации W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или NR_5 . В некоторых вариантах реализации W в каждом случае

независимо представляет собой CHR_1 или O . В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой O . В некоторых вариантах реализации W представляет собой CHR_1 . В некоторых вариантах реализации W представляет собой NR_4 .

[0129] В некоторых вариантах реализации Y в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или O . В некоторых вариантах реализации Y в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или NR_6 . В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой O . В некоторых вариантах реализации Y представляет собой CHR_1 . В некоторых вариантах реализации Y представляет собой NR_4 .

[0130] В некоторых вариантах реализации R_1 в каждом случае независимо представляет собой H , галоген или алкил. В некоторых вариантах реализации R_1 в каждом случае независимо представляет собой H или $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$. В некоторых вариантах реализации R_1 в каждом случае независимо представляет собой H , алкил или $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$. В некоторых вариантах реализации R_1 в каждом случае независимо представляет собой H , CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , NHCH_3 или $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. В некоторых вариантах реализации R_1 в каждом случае представляет собой H .

[0131] В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H , галоген или алкил. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H или $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H , алкил или $(\text{CR}_7\text{R}_8)_p\text{NR}_a\text{R}_b$. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H , CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , NHCH_3 или $\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

[0132] В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой H , алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой арил, алкиларил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_4 представляет собой H .

[0133] В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой NR_4 . В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой NR_4 , где R_4 представляет собой H , алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой NR_4 , где R_4 представляет собой арил, алкиларил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой NR_4 , где R_4 представляет собой

H или алкил. В некоторых вариантах реализации W_1 представляет собой NR_4 , где R_4 представляет собой H.

[0134] В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H, галоген или алкил. В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H, алкил или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[0135] В некоторых вариантах реализации R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил. В некоторых вариантах реализации R_5 в каждом случае независимо представляет собой арил, алкиларил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_5 в каждом случае представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_5 в каждом случае представляет собой H.

[0136] В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_5 . В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_5 , где R_5 представляет собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил. В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_5 , где R_5 представляет собой арил, алкиларил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_5 , где R_5 представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации W по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_5 , где R_5 представляет собой H.

[0137] В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H, галоген или алкил. В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H, алкил или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой CHR_1 , где R_1 представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.

[0138] В некоторых вариантах реализации R_6 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил. В некоторых вариантах реализации R_6 в каждом случае независимо представляет собой арил, алкиларил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_6 в каждом случае представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_6 в каждом случае представляет собой H.

[0139] В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_6 . В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_6 , где R_6 представляет собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил. В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_6 , где R_6 представляет собой арил, алкиларил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_6 , где R_6 представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации Y по меньшей мере в одном случае представляет собой NR_6 , где R_6 представляет собой H.

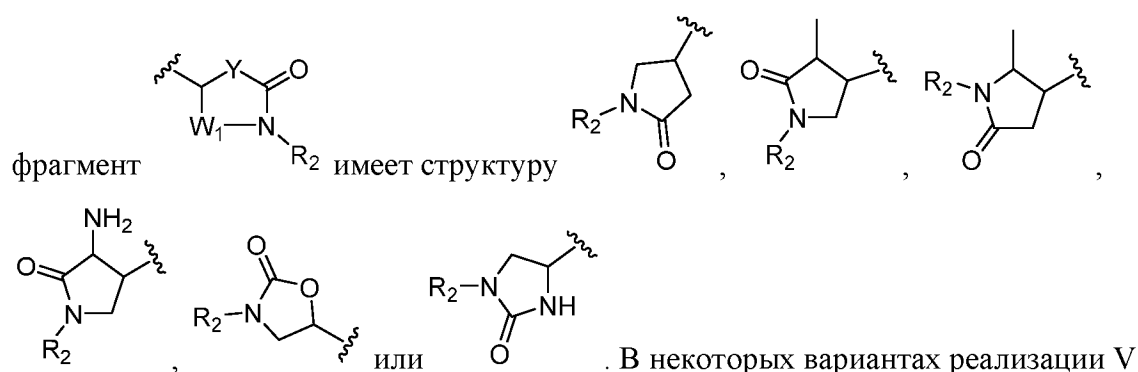
[0140] В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой H, алкил или $(CR_7R_8)_p$ циклоалкил. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают необязательно замещенный циклопропил, необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил или необязательно замещенный циклогексил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p$ гетероалкил или $(CR_7R_8)_p$ циклогетероалкил. Неограничивающие примеры циклогетероалкильных групп включают необязательно замещенный азетидинил, необязательно замещенный оксетанил, необязательно замещенный пирролидинил, необязательно замещенный тетрагидрофуранил, необязательно замещенный тетрагидропиранил, необязательно замещенный пиперазинил, необязательно замещенный пиперазинонил и необязательно замещенный пиридиноил. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p$ арил или $(CR_7R_8)_p$ гетероарил. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают необязательно замещенный изоксазол, необязательно замещенный изотиазол, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный имидазол, необязательно замещенный тиазол, необязательно замещенный пиразол и необязательно замещенный триазол. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_pOR_a$ или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ или $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$. В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$.

[0141] В некоторых вариантах реализации R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_7 и R_8 в каждом случае представляют собой H. В некоторых вариантах реализации R_7 и R_8 в каждом случае представляют собой алкил. В некоторых вариантах реализации алкил представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H или циклоалкил.

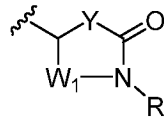
[0142] В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае представляют собой H. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае представляют собой алкил. В некоторых вариантах реализации алкил представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или циклоалкил.

[0143] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 0. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 1. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 2. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 3 или 4. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 3. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере в одном случае p равен 4.

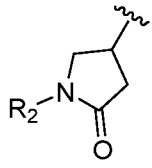
[0144] В некоторых вариантах реализации V представляет собой CH, и структурный



представляет собой СН, и структурный фрагмент

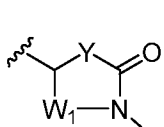


имеет структуру

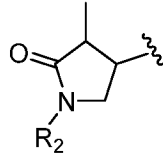


. В некоторых вариантах реализации V представляет собой СН, и структурный

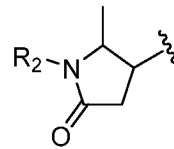
фрагмент



имеет структуру

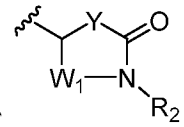


или

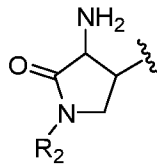


. В некоторых

вариантах реализации V представляет собой СН, и структурный фрагмент

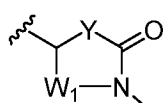


имеет структуру

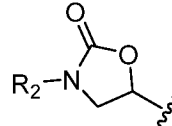


. В некоторых вариантах реализации V представляет собой

СН, и структурный фрагмент

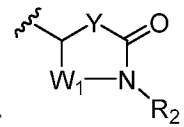


имеет структуру

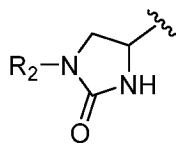


. В некоторых

вариантах реализации V представляет собой СН, и структурный фрагмент

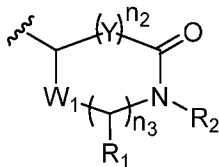


имеет структуру

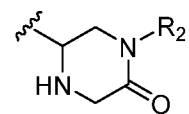
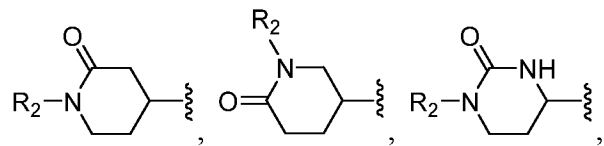


[0145] В некоторых вариантах реализации V представляет собой СН, и структурный

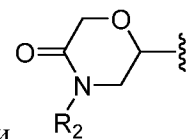
фрагмент



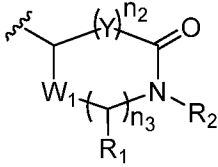
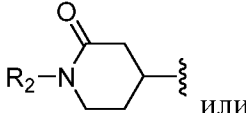
имеет структуру

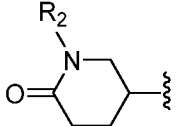


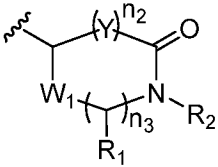
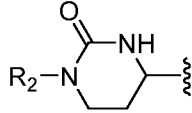
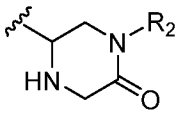
или



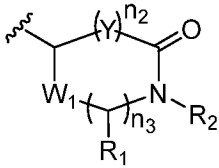
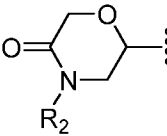
. В некоторых вариантах реализации V представляет собой

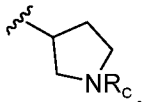
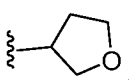

 СН, и структурный фрагмент имеет структуру
 
 или

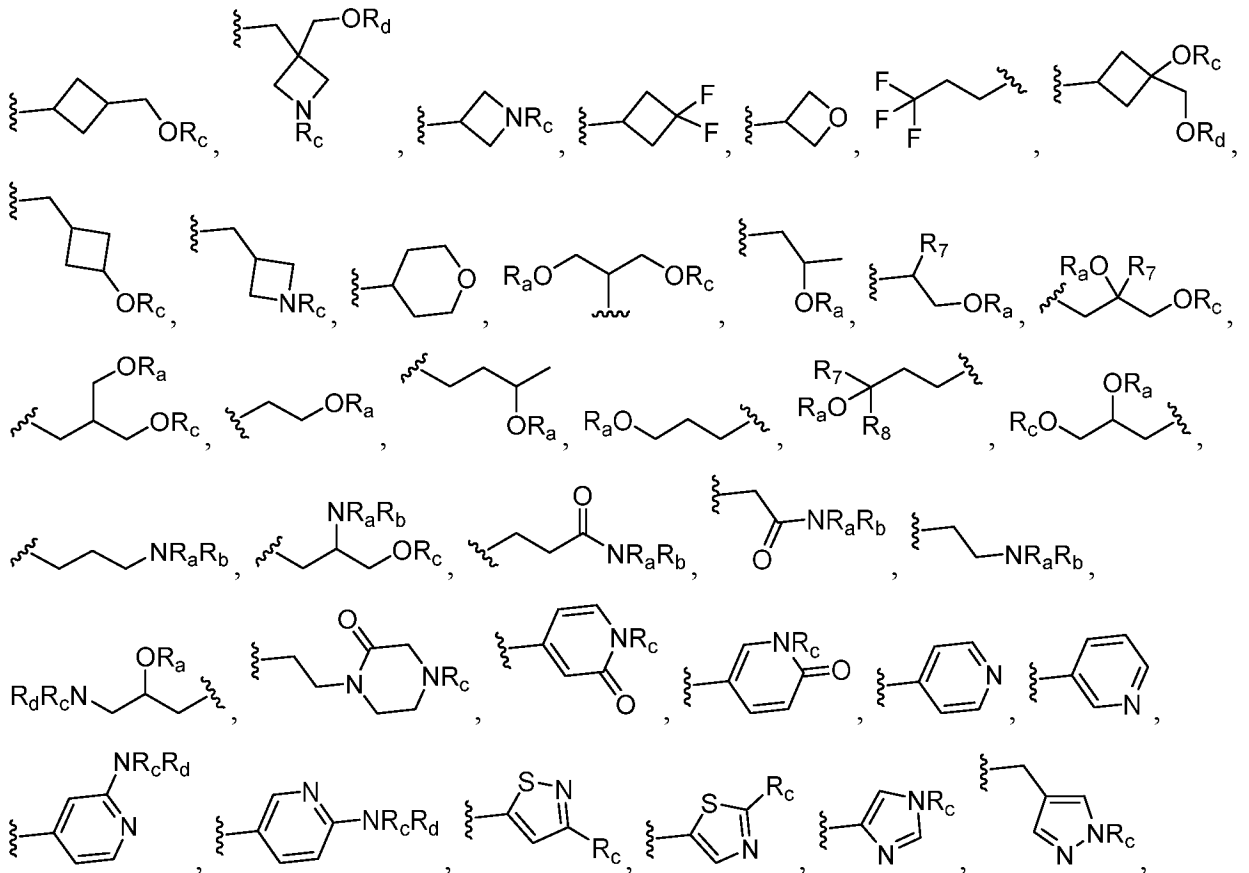

 . В некоторых вариантах реализации V представляет собой СН, и

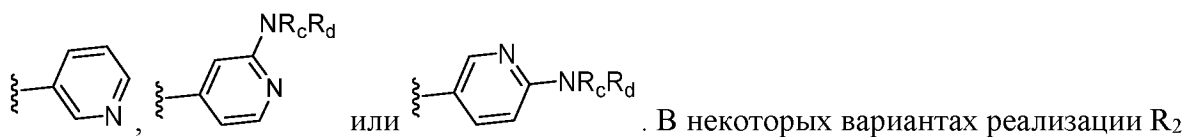
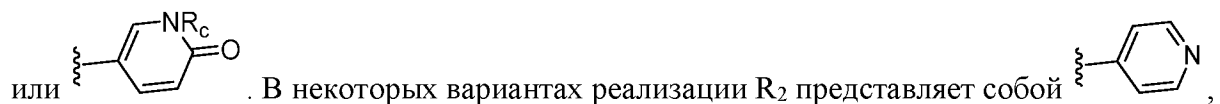
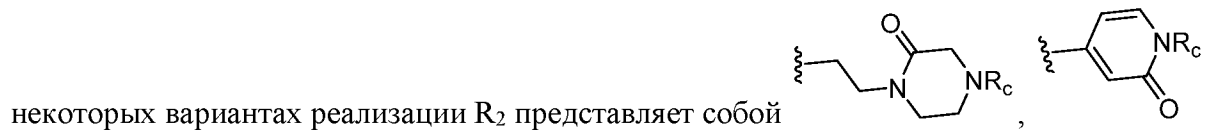
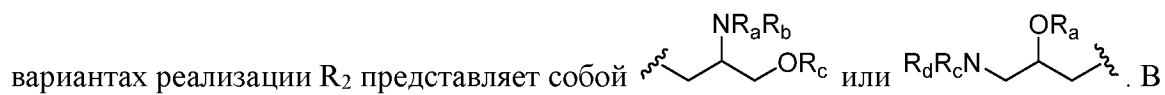
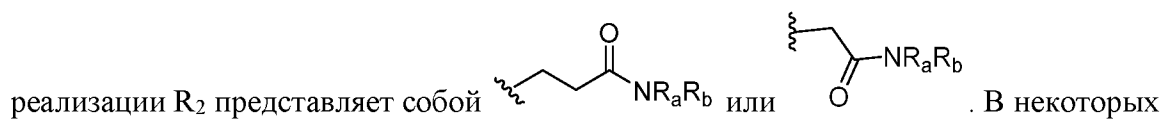
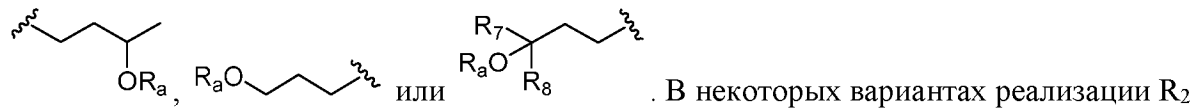
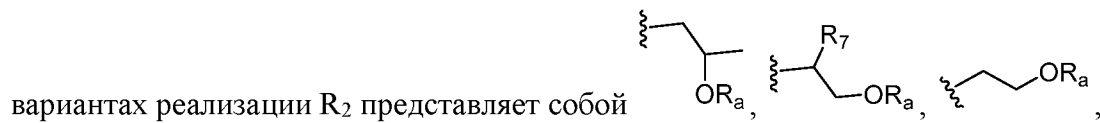
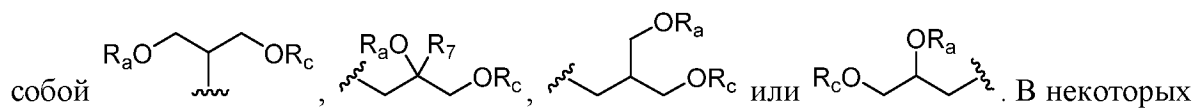
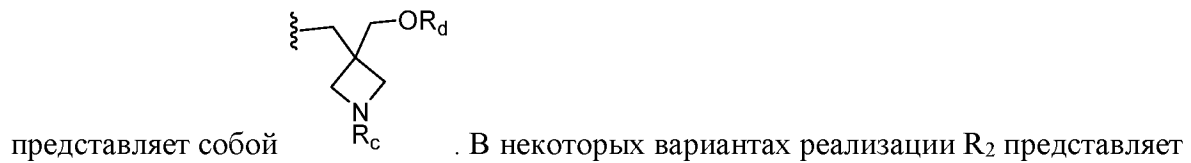
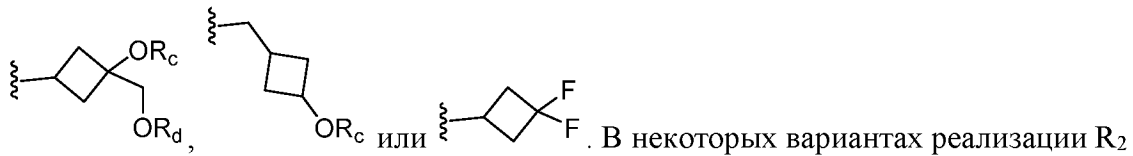
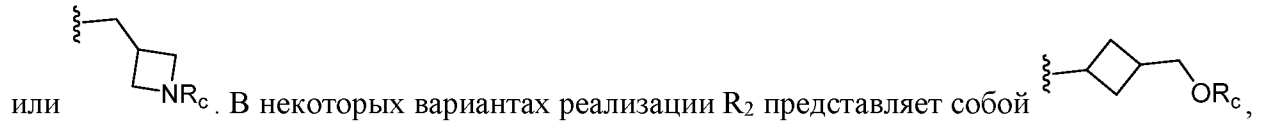
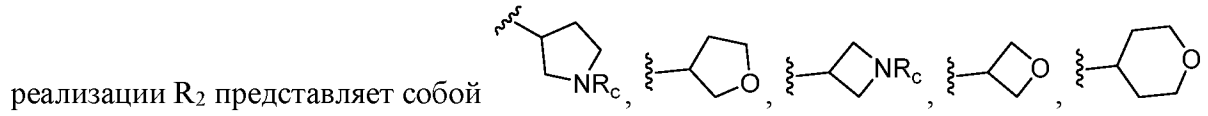
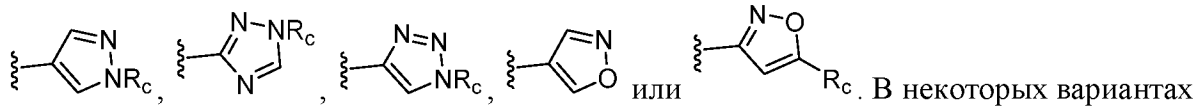
структурный фрагмент
 
 имеет структуру
 
 или
 
 .

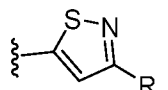
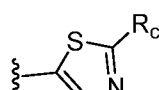
В некоторых вариантах реализации V представляет собой СН, и структурный фрагмент

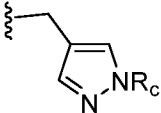
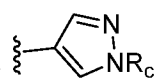

 имеет структуру
 
 .

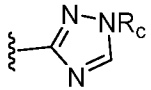
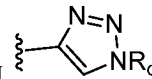
[0146] В некоторых вариантах реализации R₂ представляет собой
 
 ,
 
 ,

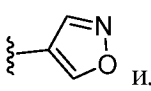
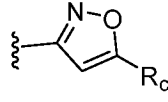




представляет собой  или . В некоторых вариантах реализации R₂

представляет собой ,  или . В некоторых вариантах

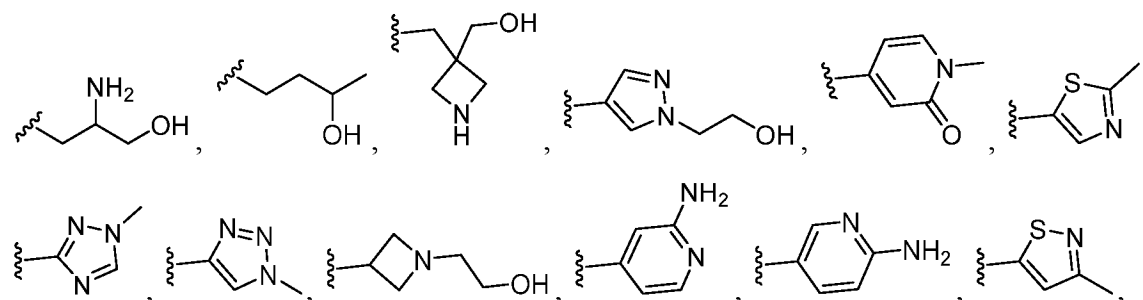
реализации R₂ представляет собой  или . В некоторых вариантах

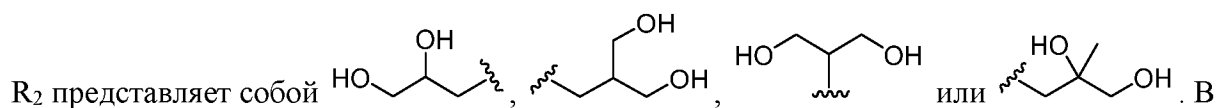
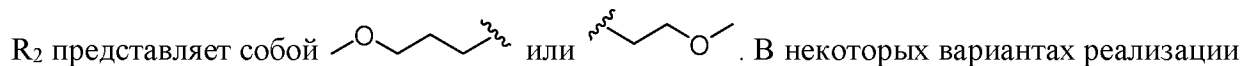
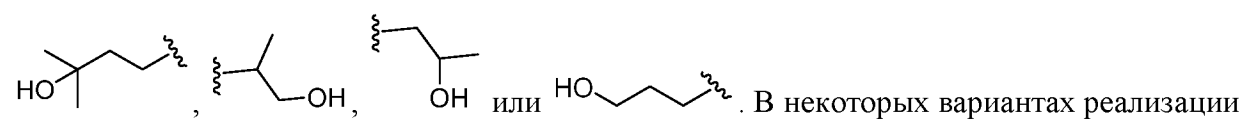
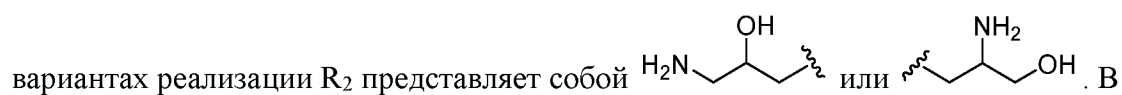
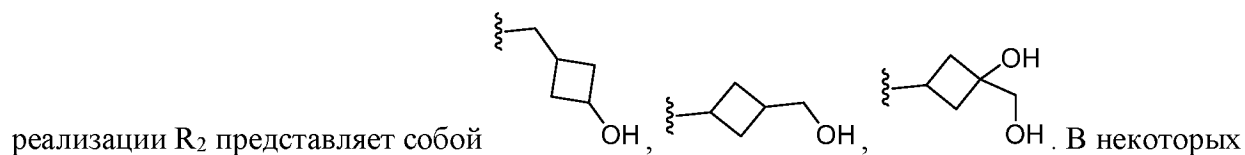
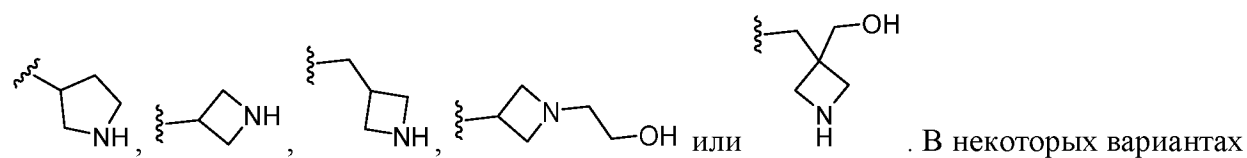
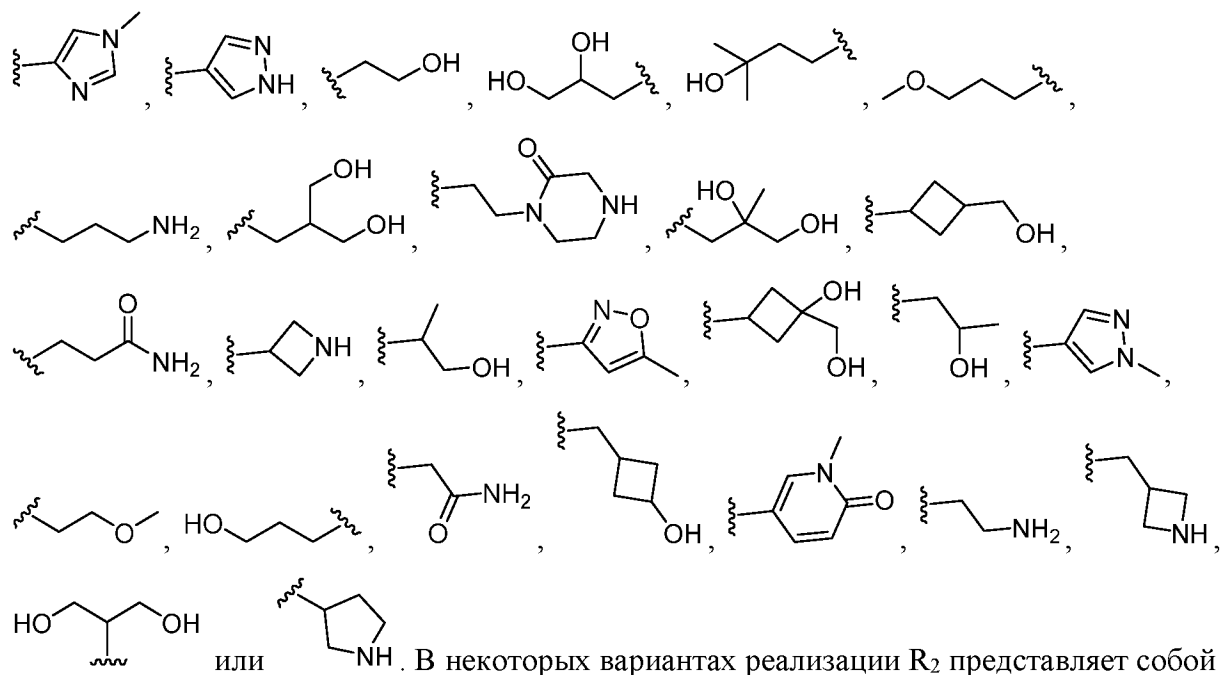
реализации R₂ представляет собой  или .

[0147] В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или O(C₁₋₄ алкил). Неограничивающие примеры C₁₋₄ алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или циклоалкил.

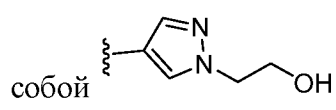
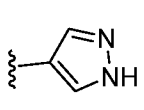
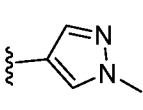
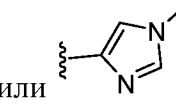
[0148] В некоторых вариантах реализации R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H или C₁-C₄ алкил. Неограничивающие примеры C₁-C₄ алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H или циклоалкил.

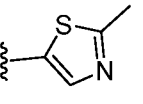
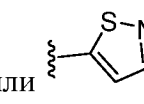
[0149] В некоторых вариантах реализации R₂ представляет собой ,

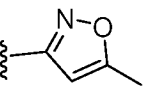
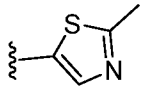
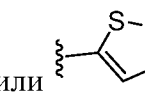


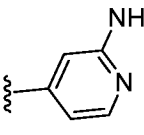
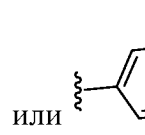


 или  . В некоторых вариантах реализации R₂ представляет

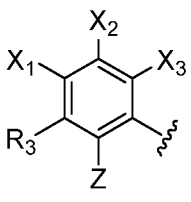
собой , ,  или  . В некоторых вариантах

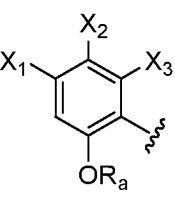
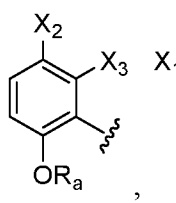
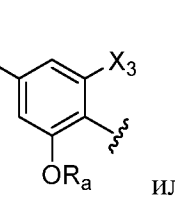
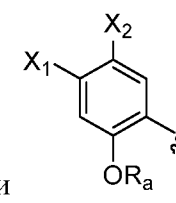
реализации R₂ представляет собой  или  . В некоторых вариантах

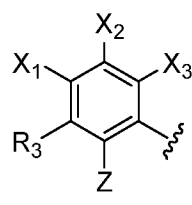
реализации R₂ представляет собой ,  или  . В некоторых

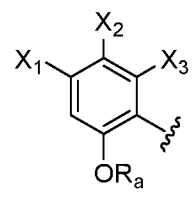
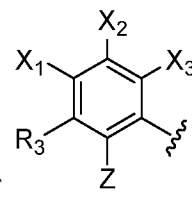
вариантах реализации R₂ представляет собой  или  . В

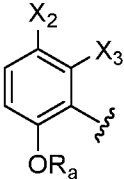
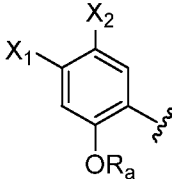
некоторых вариантах реализации R₂ представляет собой  или  .

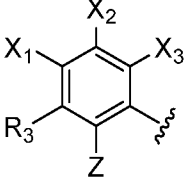
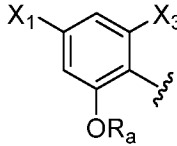
[0150] В некоторых вариантах реализации структурный фрагмент  имеет

структуру , ,  или  . В некоторых

вариантах реализации структурный фрагмент  имеет структуру

 . В некоторых вариантах реализации структурный фрагмент 

имеет структуру  или . В некоторых вариантах реализации

структурный фрагмент  имеет структуру .

[0151] В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 . В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой CN, циклоалкил или галогенированный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой циклоалкил или галогенированный циклоалкил.

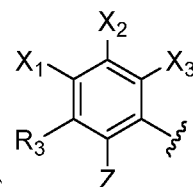
[0152] В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 . В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой CN, циклоалкил или галогенированный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации X_2 представляет собой циклоалкил или галогенированный циклоалкил.

[0153] В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 . В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой CN, циклоалкил или галогенированный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой CN. В некоторых вариантах реализации X_3 представляет собой циклоалкил или галогенированный циклоалкил.

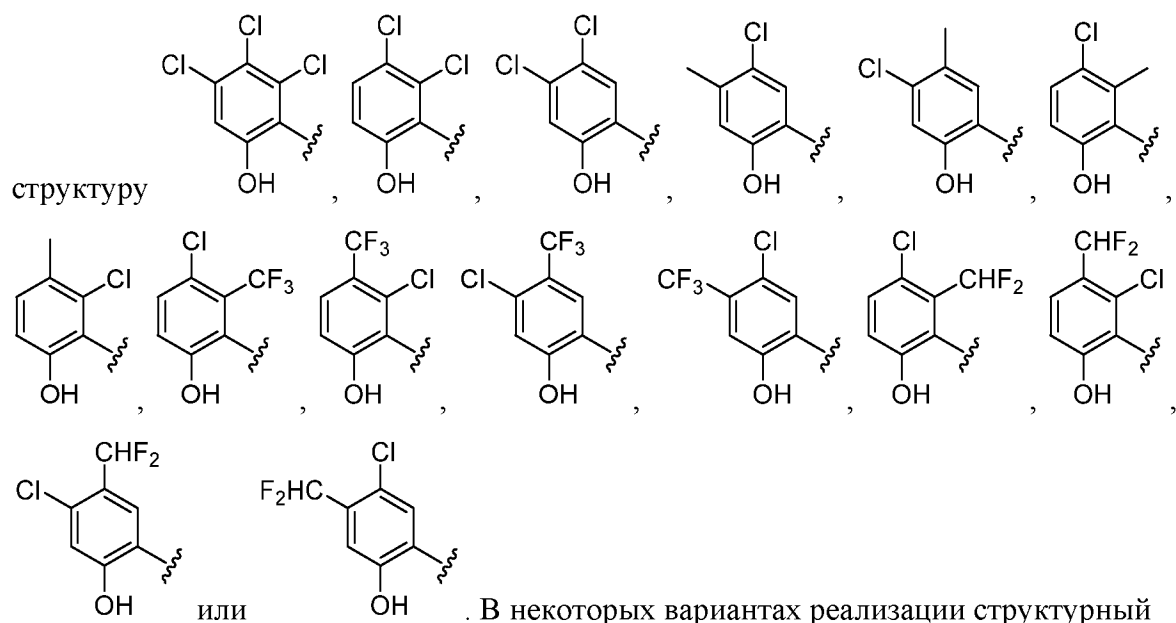
[0154] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой OR_a , где R_a представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых

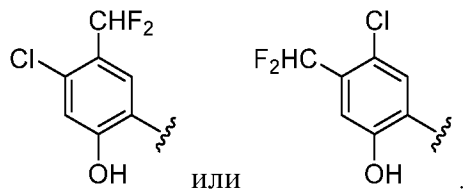
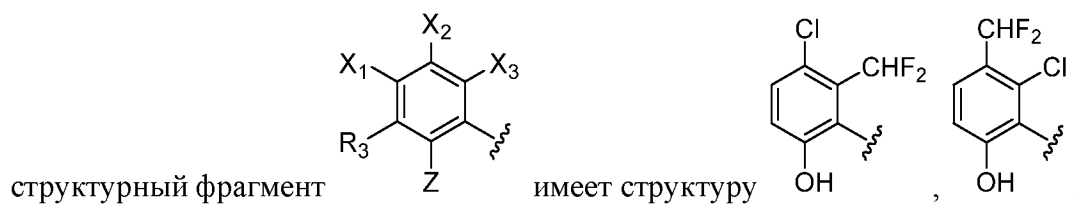
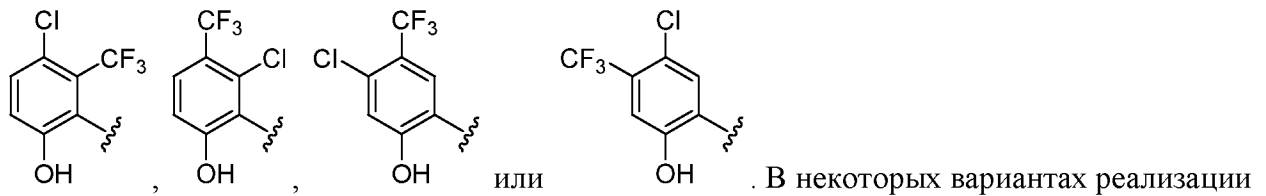
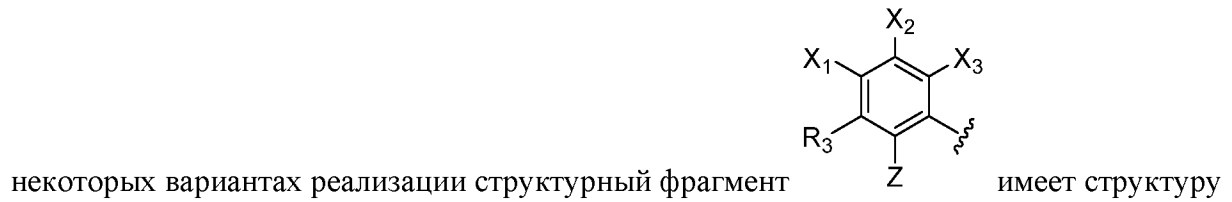
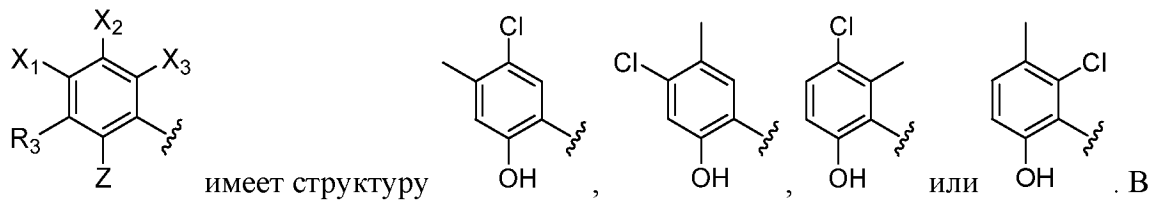
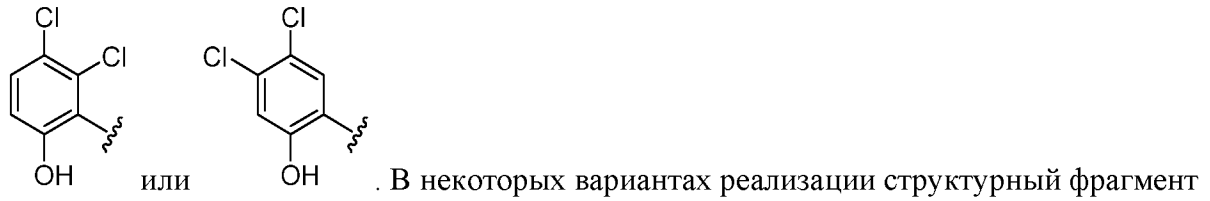
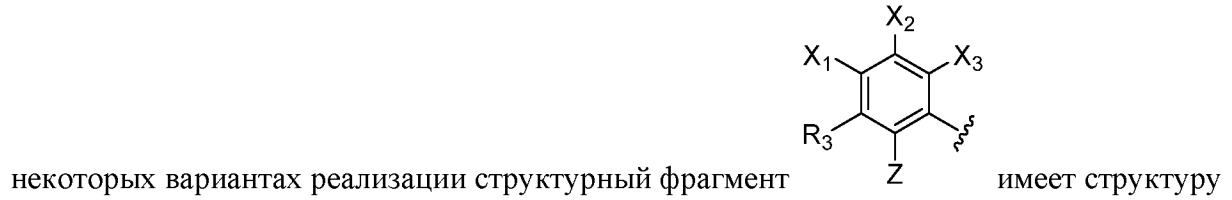
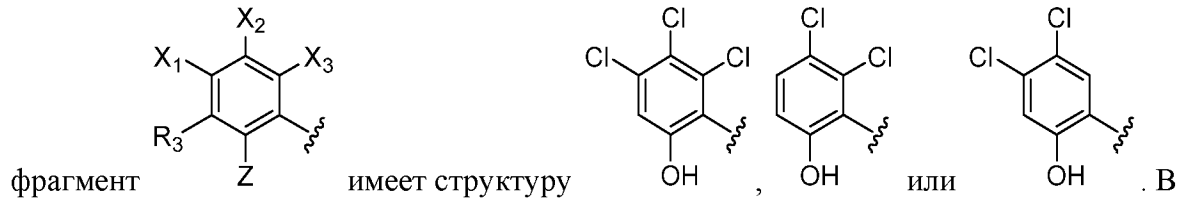
вариантах реализации Z представляет собой OR_a , где R_a представляет собой H или $O(C_{1-4}$ алкил). Неограничивающие примеры C_{1-4} алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой OH, OCH_3 или OCH_2CH_3 . В некоторых вариантах реализации Z представляет собой OH.

[0155] В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой H, галоген, алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой CN , CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a , где R_a представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой CN , CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a , где R_a представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$, где R_a и R_b , каждый независимо, представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$, где R_a и R_b , каждый независимо, представляют собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, C_{1-4} алкил или CF_3 . Неограничивающие примеры C_{1-4} алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой H.



[0156] В некоторых вариантах реализации структурный фрагмент имеет





[0157] В некоторых вариантах реализации каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл для X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_a и R_b , если это применимо, независимо и необязательно является

замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила и галогена, если это допустимо валентностью. В некоторых вариантах реализации каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл для $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_a$ и R_b , если это применимо, независимо и необязательно является замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $CN, R_c, (CR_cR_d)_pOR_c$ и $(CR_cR_d)_pNR_cR_d$, если это допустимо валентностью. В некоторых вариантах реализации каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл для $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_a$ и R_b , если это применимо, независимо и необязательно является замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $(CR_cR_d)_p(C=O)OR_c, (CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d, (CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$ и оксо-группы, если это допустимо валентностью.

[0158] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-105, представленных в таблице 1.

Сокращения

ACN	Ацетонитрил
Boc	<i>Трет</i> -бутоксикарбонил
CDI	Карбонилдиимидазол
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХЭ	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DI EA	Диизопропилэтиламин
DMEDA	1,2-Диметилэтилендиамин
DMEM	Среда Игла в модификации Дульбекко
DMFA	Диметилформаид
DPPA	Дифенилфосфорилазид
ЭА	Этилацетат
ЭГТК	Этиленгликоль-бис(β -аминоэтиловый эфир)- N,N,N',N' -тетрауксусная кислота
ИЭР	Электрораспылительная ионизация
FBS	Эмбриональная бычья сыворотка
MOM	Метоксиметилацеталь
MsCl	Метансульфонилхлорид
NMO	N -Метилморфолин- N -оксид

ПЭ	Петролейный эфир
SEMCl	2-(Триметилсилил)этоксиметилхлорид
СЖХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография
TBSCl	<i>Трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
ТЭА	Триэтиламин
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
TMEDA	Тетраметилэтилендиамин

Способы получения

[0159] Далее представлены общие схемы синтеза для получения соединений по данному изобретению. Представленные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных технологий, которые может использовать специалист в данной области техники для получения соединений, описанных в данном документе. Другие способы очевидны для специалистов в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть осуществлены в другой последовательности или порядке для получения требуемого соединения(й). Например, следующие реакции являются иллюстрациями, но не ограничениями получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в данном документе.

[0160] Ниже на схемах 1-11 описаны пути синтеза, которые могут быть использованы для синтеза соединений по данному изобретению, например, соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Специалисты в данной области техники могут предположить различные модификации предложенных способов для достижения результатов, аналогичных тем, которые получены по данному изобретению и описаны ниже. В вариантах реализации, представленных ниже, в качестве примеров описан путь синтеза с использованием соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Общие пути синтеза, описанные на схемах 1-11, а также примеры, описанные в ниже разделе «Примеры», иллюстрируют способы, использованные для получения соединений, описанных в данном документе.

[0161] Как показано ниже на схеме 1, центральная структура некоторых соединений формулы I может быть синтезирована из подходящего замещенного бром- или иодбензола I-1a, которые превращают в соответствующую бороновую кислоту I-2 посредством металлирования с помощью, например, *n*-бутиллития и реакции с триалкилборатом (например, триметилборатом). Альтернативно, с использованием некоторых защитных групп («PG») (например, MOM или SEM), непосредственного депротонирования бензола

I-1b с помощью, например, *n*-бутиллития и реакции с триалкилборатом (например, триметилборатом) может быть получена бороновая кислота I-2.

[0162] Ниже на схеме 1 показано также, что для шестичленных лактамов бороновую кислоту I-2 можно приводить во взаимодействие с 5,6-дигидропиран-2-оном в присутствии родиевого катализатора (например, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$) и основания (например, K_3PO_4) в инертном растворителе (например, диоксане) с получением лактона I-3.

Взаимодействие лактона I-3 с амином (например, RNH_2) и кислотой Льюиса (например, триметилалюминием) приводит к раскрытию кольца лактона с образованием гидроксиамида I-4. В зависимости от используемой PG может потребоваться повторная защита или замена PG. Затем спирт в I-4 превращают в уходящую группу, такую как мезилат или тозилат (I-5), и циклизируют с использованием основания (например, гидроксида натрия) в полярном растворителе (например, ДМФА) с получением лактама I-6. Удаление PG приводит к получению 6-членного лактама I-7.

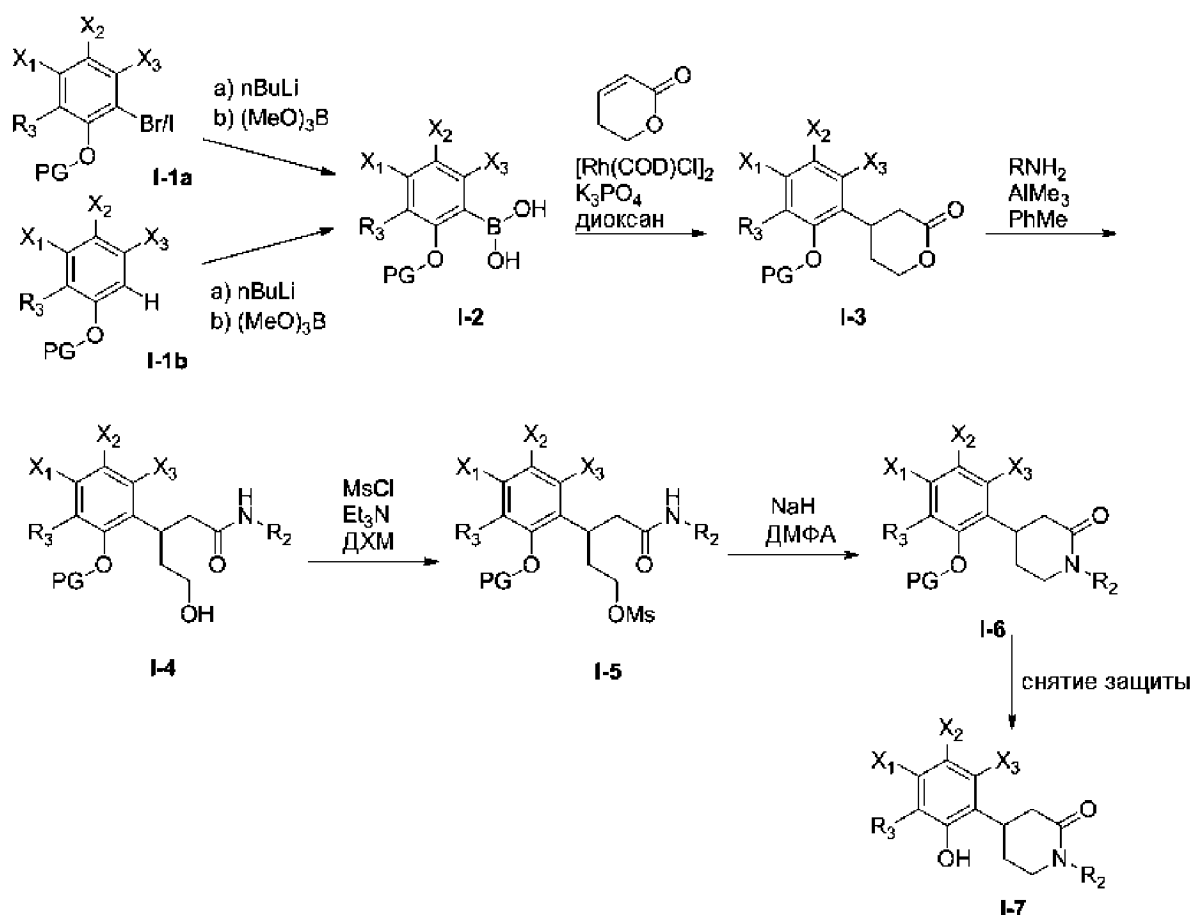
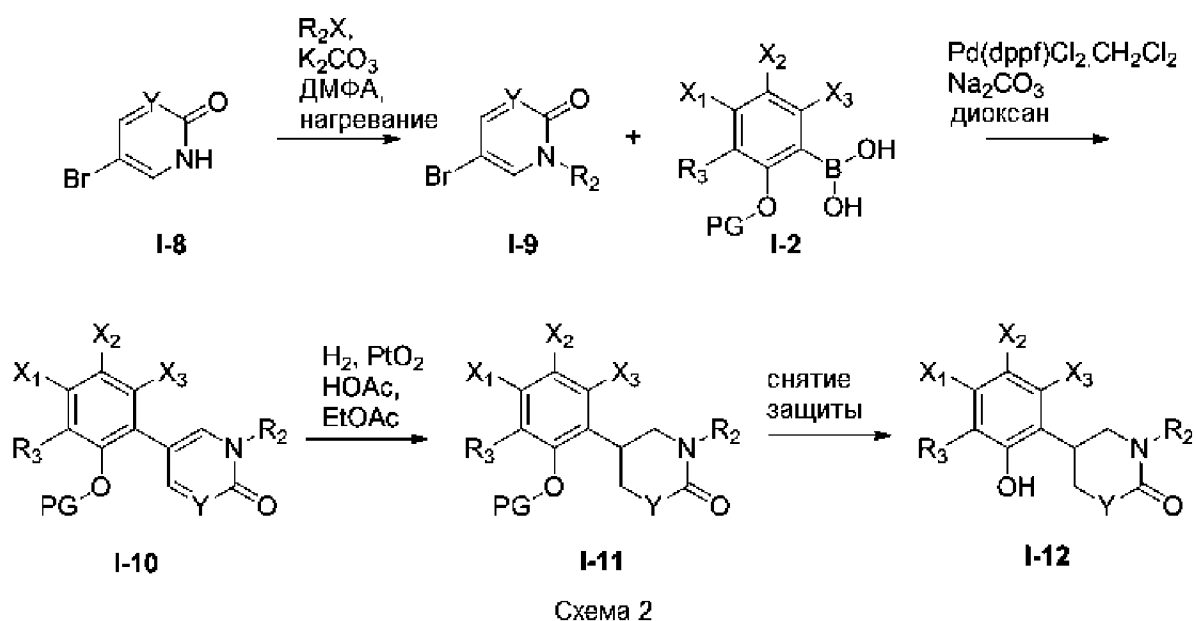


Схема 1

[0163] Как показано ниже на схеме 2, альтернативный подход к получению 6-членных лактамов, где $\text{Y} = \text{CR}_1$ или NR_6 , начинается с ароматического гетероцикла, такого как I-8, содержащего амид в кольце. *N*-Алкилирование с помощью R_2X приводит к получению

соединения I-9, которое подвергают сочетанию Сузуки с бороновой кислотой I-2 в присутствии катализатора (например, Pd(dppf)) и основания (например, карбоната натрия) в растворителе (например, диоксане). Полученный биарил I-10 восстанавливают посредством гидрирования на катализаторе (например, палладии или платине) с получением I-11. Удаление PG приводит к получению I-12.



[0164] В варианте предшествующего подхода (ниже на схеме 3) используют тиометилзамещенный гетероцикл, который подвергают сочетанию с бороновой кислотой I-2, используя палладиевый катализатор (например, XPhos Pd) и основание (например, фосфат калия), с получением биарила I-13. Гидролиз тиометилового эфира в I-13 приводит к его превращению в соединение I-14, которое затем алкилируют по атому азота с помощью подходящего алкилирующего агента R_2X , где X представляет собой галоген или сульфонат, и основания (например, карбоната калия) с получением I-15. Гидрирование I-15 на платиновом или палладиевом катализаторе приводит к получению насыщенного гетероцикла I-16, с которого затем снимают защиту с получением I-17.

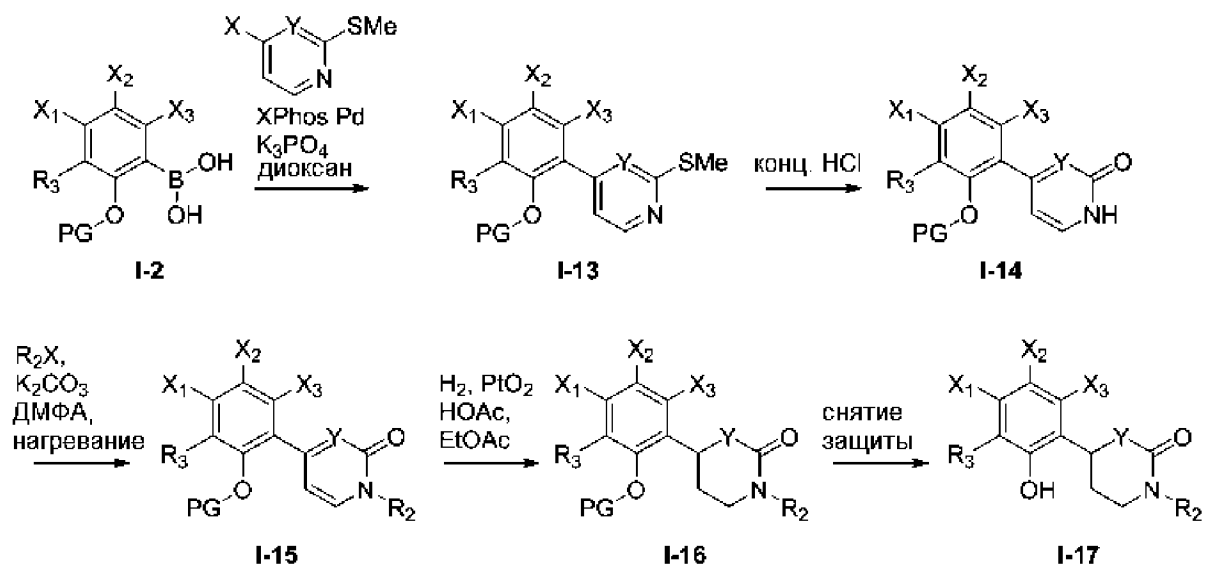


Схема 3

[0165] Как показано ниже на схеме 4, пятичленные лактамы могут быть получены присоединением Михаэля нитроалкана к ненасыщенному сложному эфиру. Сначала в фенол, замещенный соответствующим образом, вводят PG с получением I-1b. Предпочтительно, PG представляет собой группу, содержащую простой эфир, которая может обеспечивать направленное *орто*-литирование бензольного кольца (например, SEM или MOM). Обработка I-1b алкиллитием (например, *n*-бутиллитием) в простом эфирном растворителе (например, ТГФ) при низкой температуре, с последующим присоединением формамида (например, ДМФА) приводит к получению альдегида I-18. Взаимодействие I-18 со сложным эфиром (например, ЭА) и основанием (например, гидридом натрия) приводит к получению ненасыщенного сложного эфира I-19. Существуют другие способы, известные в данной области техники, которые могут быть использованы для получения I-18, такие как, но не ограничиваясь ими, формилирование Вильсмейера и способы превращения I-18 в I-19 (например, реакции Виттига или Хорнера-Вадсворта-Эммонса). Ненасыщенный сложный эфир I-19 подвергают присоединению Михаэля с нитроалканом R_1NO_2 в присутствии основания (например, DBU) с получением I-20. Восстановление нитрогруппы в I-20 с использованием цинка в уксусной кислоте приводит к получению сложного аминоэфира I-21, который можно сохранять в форме раскрытой цепи в виде аминной соли (например, трифторацетата). Обработка соли I-21 слабым основанием (например, карбонатом калия) в метаноле приводит к циклизации в лактам I-22. Одним из способов получения *N*-замещенных лактамов является восстановительное аминирование сложного аминоэфира I-21 соответствующим альдегидом или кетоном с получением *N*-замещенного амина I-23, который циклизуется в I-24 при обработке основанием (например, гидроксидом лития).

Альтернативно, лактам I-22 можно алкилировать соединением R_2X и основанием (например, гидридом натрия) в растворителе (например, ТГФ). Для групп R_2 , содержащих гидроксильную группу, лактам I-22 приводят во взаимодействие с эпоксидом и основанием (например, карбонатом цезия) в спиртовом растворителе (например, изопропанол). Удаление всех PG из I-24 приводит к получению лактама I-25.

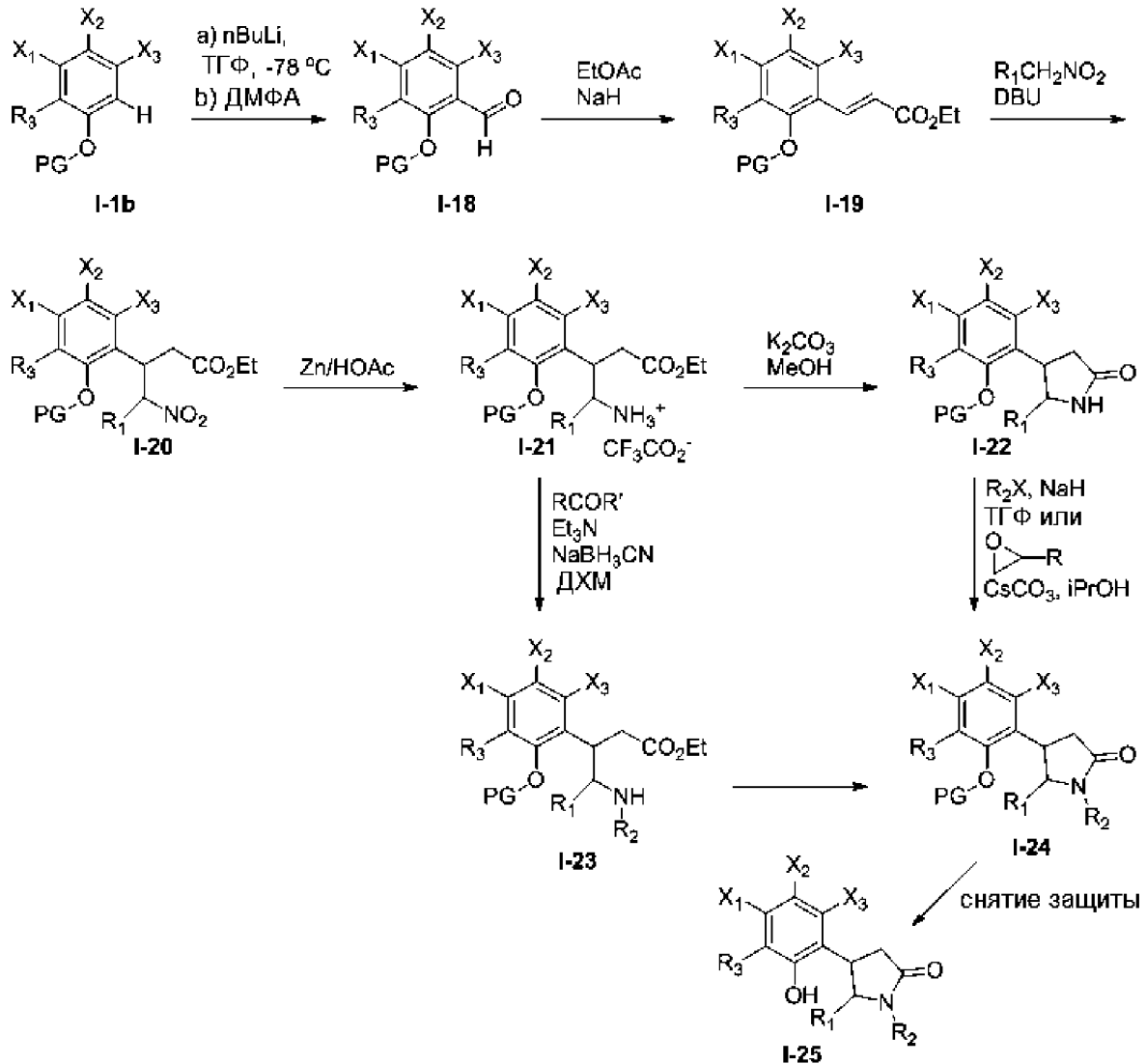


Схема 4

[0166] Альтернативный подход, который обеспечивает энантиоселективный синтез лактама I-22, а также обеспечивает доступ к лактамам, замещенным по C3, представлен ниже на схеме 5. Взаимодействие альдегида I-18 с нитрометаном и основанием (например, карбонатом калия) приводит к получению нитроспирта I-26. Элиминирование воды с получением нитростирола I-27 можно проводить с помощью реагента Бургесса в углеводородном растворителе (например, толуоле). Нитростирол обеспечивает возможность энантиоселективного синтеза I-29. Использование диэтилмалоната и катализатора *N*-бензилциклогександиамина никеля I-28 в соответствии со способом,

описанным в публикации Evans *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007:11583-11592, приводит к получению соединения I-29 с повышенным содержанием *S*-энантиомера. Лактамы с углеродными заместителями в положении C3 получают в рацемической форме, используя замещенный малонат $R_1CH(CO_2Et)_2$ и основание (например, карбонат калия) в полярном растворителе (например, ДМФА), с получением I-29 ($R_1 =$ алкил). Восстановление I-29 цинком в уксусной кислоте приводит к получению аминной соли I-30. Обработка I-30 основанием (например, гидроксидом лития) в растворителе (например, метаноле) приводит к циклизации в лактам и гидролизу сложного эфира с получением карбоновой кислоты I-31. Нагревание I-31 в инертном растворителе (например, толуоле) приводит к декарбоксилированию с образованием лактама I-32. *N*-замещенный лактам I-33 получают либо *N*-алкилированием соединения I-32 таким же образом, как лактам I-22 (на схеме 4), либо восстановительным аминированием соединения I-30, Как описано для I-21 (на схеме 4), с последующим применением такой же последовательности циклизации, гидролиза и декарбоксилирования, как для I-30. Удаление всех PG приводит к получению I-34.

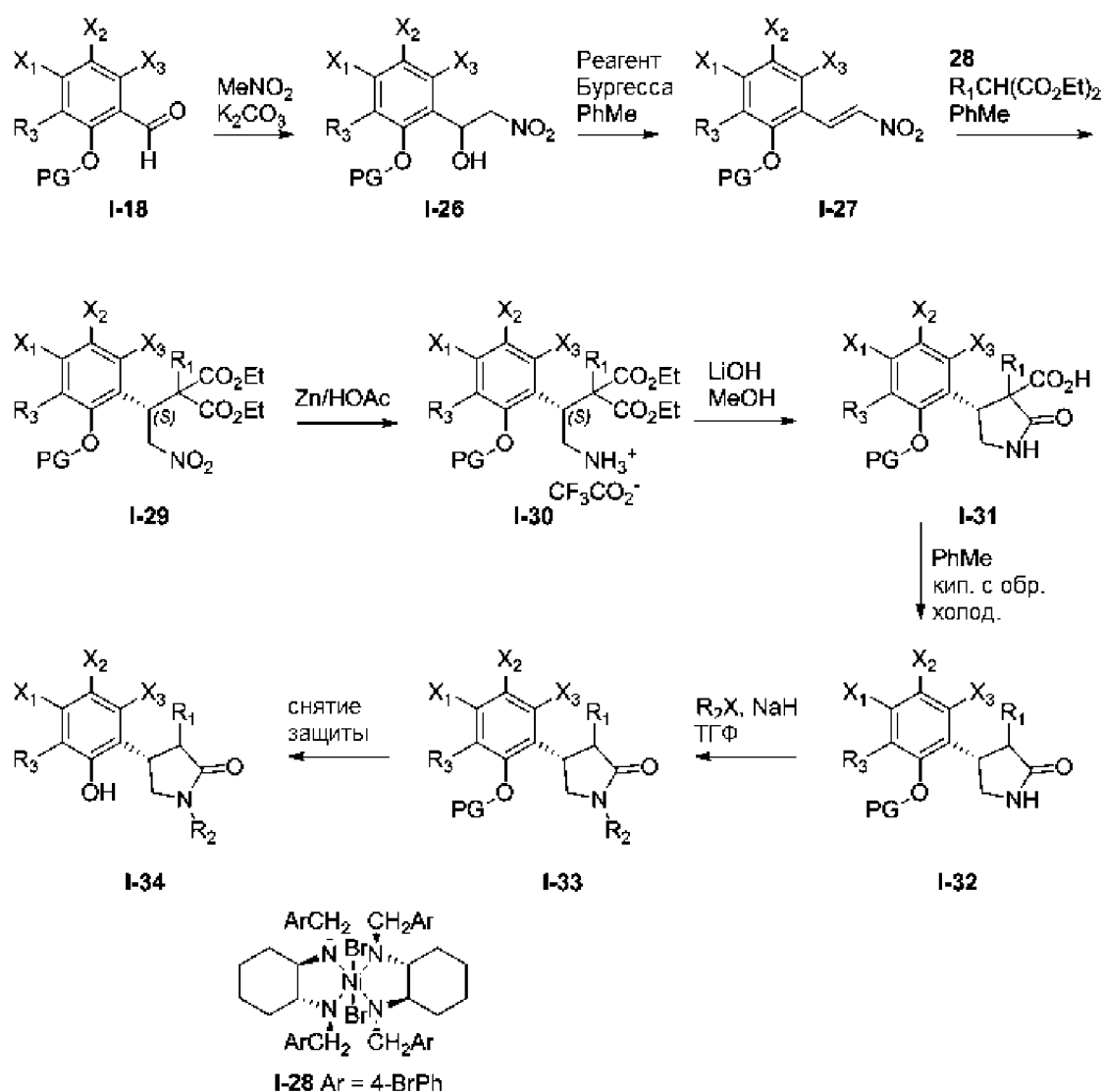


Схема 5

[0167] Как показано ниже на схеме 6, лактамы, в которых R_2 представляет собой арил, могут быть получены по реакции Ульмана лактама I-22 или I-32 с бромареном, иодидом меди (I), карбонатом калия и TMEDA и при нагревании в растворителе (например, диоксане) с получением соединения I-24a, с которого снимают защиту с получением I-25a.

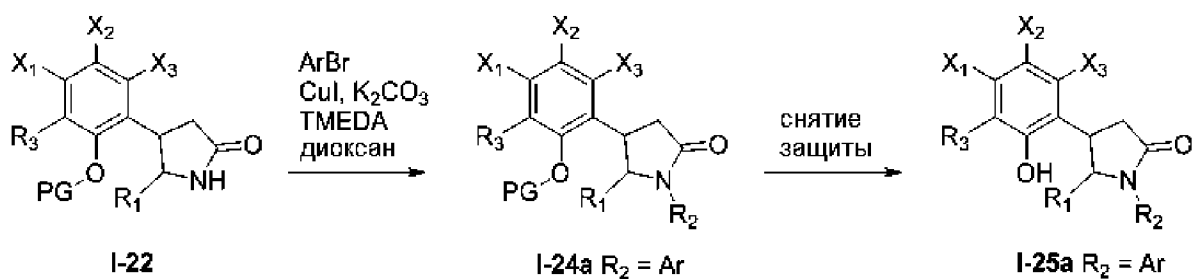


Схема 6

[0168] Альтернативный синтез лактама I-24, в котором заместитель R_2 внедрен в форме амина, представлен ниже на схеме 7. Гомологирование альдегида I-18 с

использованием метоксиметилового реагента Виттига приводит к получению енольного эфира I-35, который гидролизуют до альдегида I-36 с помощью водного раствора кислоты. Альдегид I-36 превращают в енамин посредством кипячения с обратным холодильником со вторичным амином (например, диизобутиламином) в растворителе (например, толуоле). Затем алкилируют енамин этилбромацетатом и гидролизуют полученную соль иминия с получением сложноэфирного альдегида I-37. Восстановительное аминирование альдегида I-37 амином R_2NH_2 и восстановительным агентом (например, триацетоксиборгидридом натрия) приводит к получению замещенного амина, который циклизуется в условиях реакции с образованием лактама I-24, с которого затем снимают защиту с получением I-25.

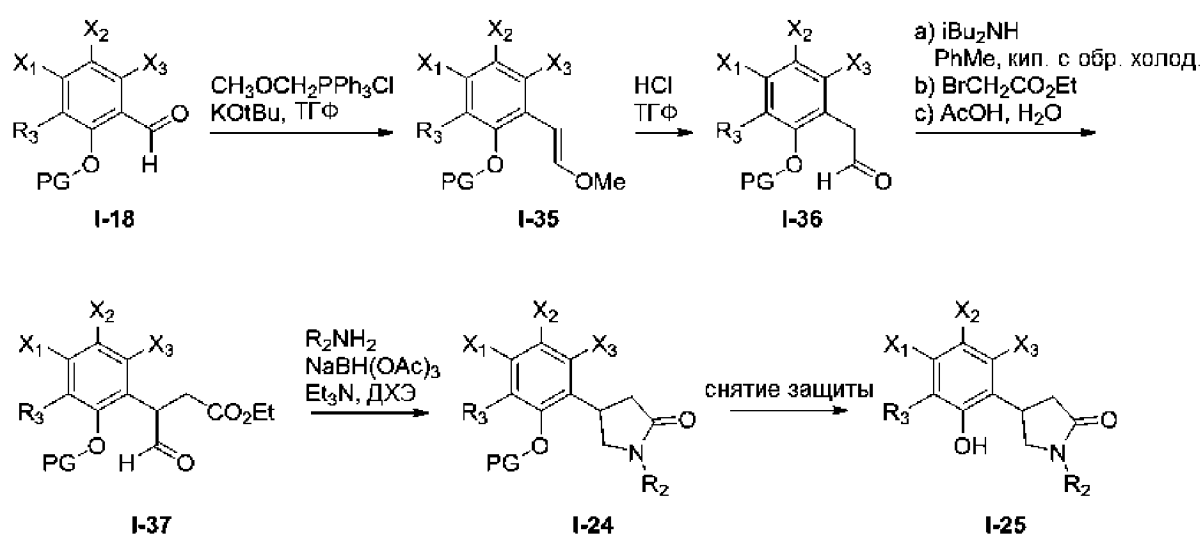


Схема 7

[0169] Как показано ниже на схеме 8, лактамы, в которых R_1 представляет собой амин, присоединенный к С3, могут быть получены из сложного аминоэфира I-30.

Восстановительное аминирование I-30 соответствующим альдегидом или кетоном с использованием восстановительного агента (например, триацетоксиборгидрида натрия) с последующей циклизацией и гидролизом сложного эфира с помощью основания (например, гидроксид лития) приводит к получению *N*-замещенной лактамкарбоновой кислоты I-31a. Реакция Курциуса соединения I-31a с дифенилфосфорилизидом и прерывание с помощью спирта (например, бензилового спирта) приводит к образованию СВz-защищенного амина, с которого может быть снята защита с получением свободного амина, например, с помощью бромоводорода в уксусной кислоте.

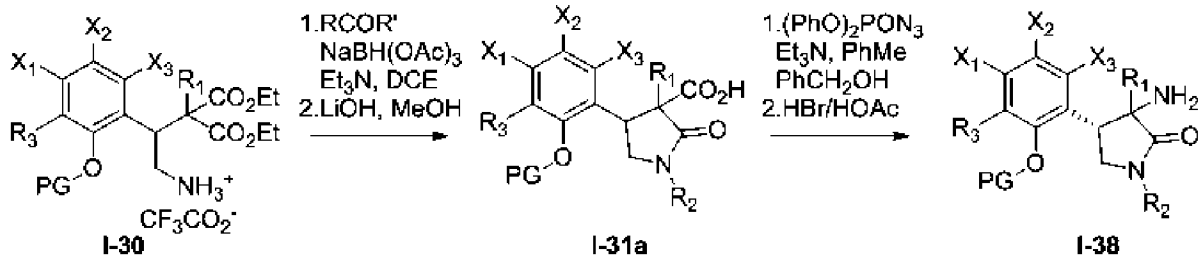


Схема 8

[0170] Соединения, в которых $W = O$, могут быть получены из нитроспирта I-26, как показано ниже на схеме 9. Восстановление нитрогруппы цинком и уксусной кислотой приводит к получению аминспирта I-39. Восстановительное аминирование I-39 соответствующим альдегидом или кетоном и восстановительным агентом (например, цианоборгидридом натрия) приводит к получению *N*-замещенного амина I-40. Для получения 5-членного кольца соединение I-40 приводят во взаимодействие с карбонилдиимидазолом с получением I-41. Для 6-членного кольца соединение I-40 ацилируют по азоту с помощью хлорацетилхлорида, и циклизуют полученный хлорамид с получением I-42 посредством обработки основанием (например, гидроксидом калия) в спиртовом растворителе (например, изопропанол).

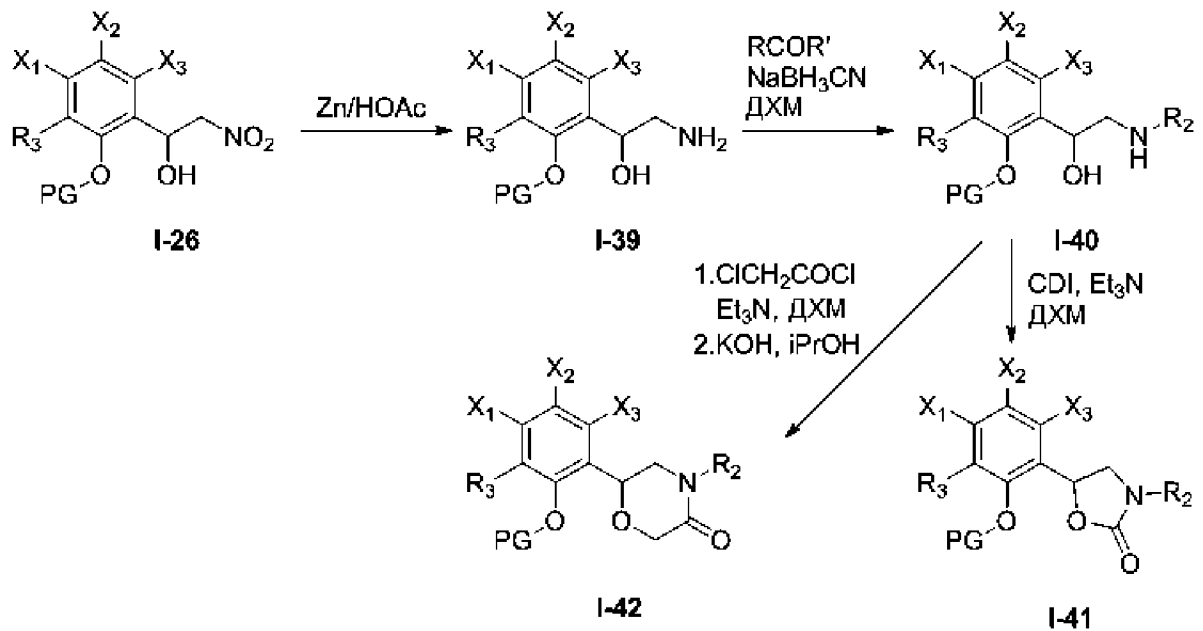
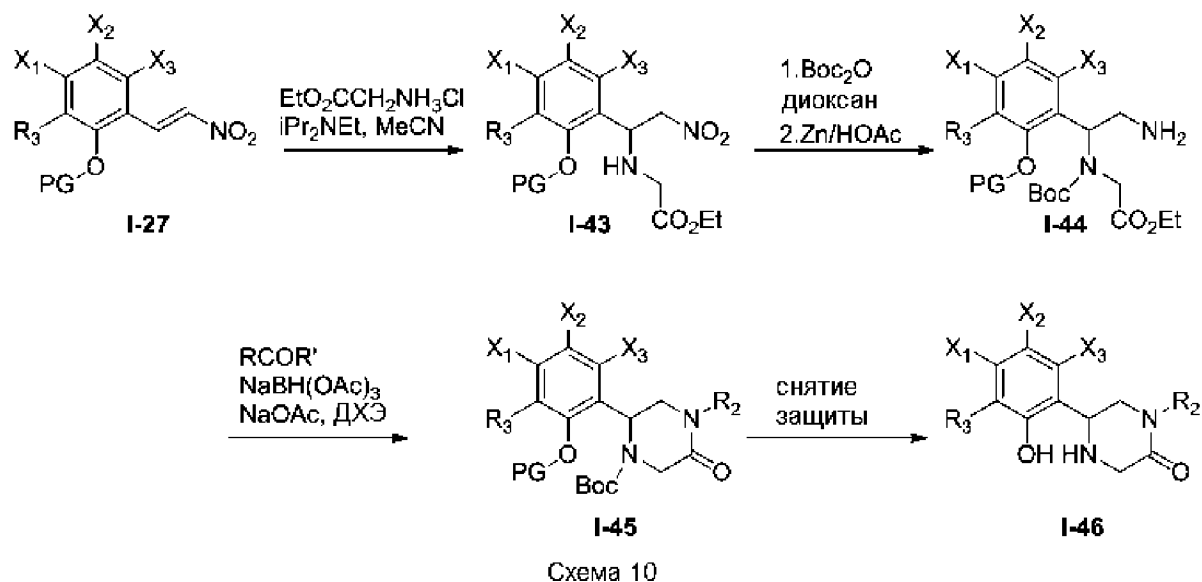


Схема 9

[0171] Если $W = N$, то 6-членное кольцо может быть получено из нитростирола I-27, как показано ниже на схеме 10. Присоединение этилглицината по реакции Михаэля в присутствии аминного основания (например, диизопропилэтиламина) приводит к получению I-43. Амин защищают, например, группой Вос, и затем восстанавливают

нитрогруппу цинком и уксусной кислотой с получением амина I-44. Восстановительное аминирование I-44 соответствующим альдегидом или кетоном и восстановительным агентом (например, триацетоксиборгидридом натрия) приводит к получению *N*-замещенного амина, который циклизуется в условиях реакции с образованием пиперазина I-45. Удаление всех PG способами, известными в данной области техники, приводит к получению I-46.



[0172] Если $W = N$, то 5-членное кольцо может быть получено способом, представленным ниже на схеме 11. Альдегид I-18 приводят во взаимодействие с (*S*)-*трет*-бутилсульфинимидом и кислотой Льюиса (например, тетраэтоксидом титана) в простом эфирном растворителе (например, ТГФ) с получением сульфинилимина I-47. Присоединение нитроалкана $R_1CH_2NO_2$ к I-47, катализируемое основанием (например, карбонатом калия), приводит к получению I-48. Из публикации Garcia-Munoz *et al.*, *Tet. Asymm.*, 2014, 25:362-372 известно, что присоединение нитроалканов к оптически чистым (*S*)-сульфинилиминам обуславливает *S,S*-стереохимию во вновь образованном амине, следовательно, конфигурация I-48 представляет собой *S,S*, в соответствии с изображением. Восстановление нитрогруппы цинком и уксусной кислотой приводит к получению амина I-49. Восстановительное аминирование соответствующим альдегидом или кетоном приводит к внедрению заместителя R_2 в I-50. Удаление сульфинимида посредством гидролиза с разбавленной кислотой (например, HCl) и спиртовым соразтворителем (например, метанолом) приводит к получению диамина I-51. Обработка I-51 карбонилдиимидазолом приводит к получению циклической мочевины I-52. Удаление PG способами, известными в данной области техники, приводит к получению I-53.

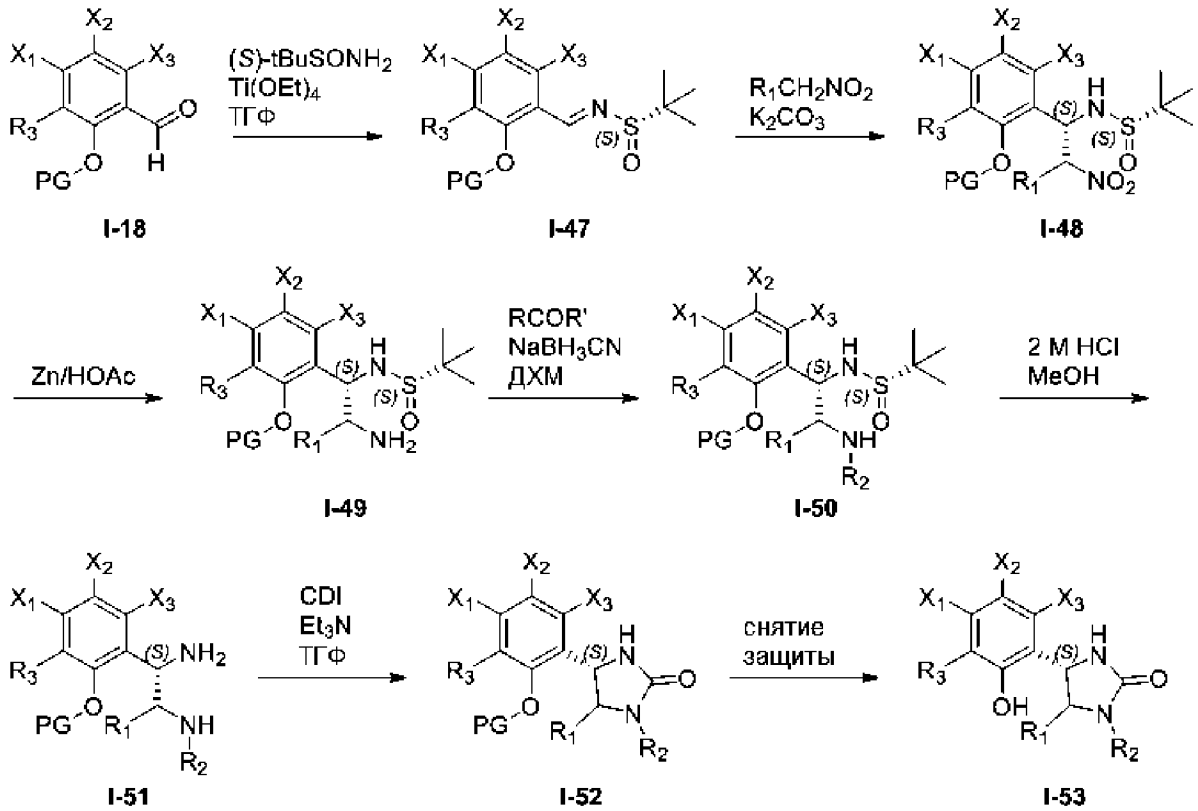


Схема 11

[0173] Реакции, описанные выше на схемах 1-11, могут быть осуществлены в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают, но не ограничиваясь ими, ацетонитрил, метанол, этанол, дихлорметан, дихлорэтан, диоксан, ДМФА, ТГФ, МТБЭ или толуол. Реакции, описанные на схемах 1-11, могут быть осуществлены в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота или аргона, или реакция может быть проведена в закрытой пробирке. Реакционную смесь можно нагревать в микроволновой печи или нагревать до повышенной температуры. Подходящие повышенные температуры включают, но не ограничиваясь ими, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 °С или более, или температуру дефлегмации/кипения используемого растворителя. Альтернативно, реакционную смесь можно охлаждать на холодной бане при температуре ниже комнатной температуры, например, 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78 или -90 °С. Реакционную смесь можно обрабатывать посредством удаления растворителя или разделения фазы органического растворителя с одной или более водными фазами, каждая из которых необязательно содержит NaCl, NaHCO₃ или NH₄Cl. Растворитель в органической фазе может быть удален вакуумным выпариванием, а полученный остаток может быть очищен с помощью силикагелевой колонки или ВЭЖХ.

Фармацевтические композиции

[0174] В данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель.

[0175] В другом аспекте данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы I, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0176] В некоторых вариантах реализации композиция представлена в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композиция может быть введена субъекту любым подходящим способом введения, включая, без ограничения, пероральный и парентеральный.

[0177] Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в данном контексте означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого фармацевтического агента от одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и отсутствия вреда для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах. Термин «носитель» означает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым объединяют активный ингредиент для облегчения

применения. Компоненты фармацевтических композиций также являются способными к смешиванию с соединениями по данному изобретению и друг с другом таким образом, что отсутствует взаимодействие, которое существенно ухудшает требуемую фармацевтическую эффективность.

[0178] Как указано выше, некоторые варианты реализации предложенных фармацевтических агентов, могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном отношении относится к солям соединений по данному изобретению с относительно нетоксичными неорганическими и органическими кислотами. Такие соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по данному изобретению или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения по данному изобретению в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся соли. Примеры солей включают гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т.п. См., например, Berge *et al.*, (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.

[0179] Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, полученные из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают те, которые получены из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, бутановая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и т.п.

[0180] В других случаях соединения по данному изобретению могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, следовательно, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном случае относится к солям присоединения относительно нетоксичных неорганических и органических оснований с

соединениями по данному изобретению. Такие соли точно так же могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п. Примеры органических аминов, пригодных для получения солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п. См., например, Berge *et al.* (*выше*).

[0181] В предложенных композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида-полибутиленоксида, а также окрашивающие агенты, разделительные агенты, агенты для покрытий, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0182] Лекарственные формы по данному изобретению включают те, которые подходят для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Лекарственные формы могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно из 100% указанное количество составляет от около 1% до около 99% активного ингредиента, предпочтительно от около 5% до около 70%, наиболее предпочтительно от около 10% до около 30%.

[0183] Способы получения таких лекарственных форм или композиций включают стадию приведения в контакт соединения по данному изобретению с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. Обычно лекарственные формы получают посредством равномерного и тщательного приведения в

контакт соединения по данному изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, если это необходимо.

[0184] Лекарственные формы по данному изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул, крахмальных облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул, или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик), и/или в форме средств для полоскания рта и т.п., каждая из которых содержит предварительно определенное количество соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по данному изобретению также может быть введено в форме болюса, электуария или пасты.

[0185] В твердых лекарственных формах по данному изобретению для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешан с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующих: наполнители или объемобразующие вещества, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерин; разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и крахмалгликолят натрия; агенты для замедления растворения, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и сополимер полиэтиленоксида-полибутиленоксида; абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и окрашивающие агенты. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с использованием таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

[0186] Таблетка может быть получена прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или карбоксибутилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем, в соответствующей машине.

[0187] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по данному изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечку или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксibuтилметилцеллюлозы в различных соотношениях для получения требуемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или посредством включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Такие композиции также могут необязательно содержать замутняющие агенты и могут иметь такой состав, что они высвобождают активный ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливных композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, если это уместно, с одним или более из вышеописанных вспомогательных веществ.

[0188] Жидкие лекарственные формы для перорального введения соединений по данному изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солубилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт,

изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут быть использованы циклодекстрины, например, гидроксibuтил- β -циклодекстрин.

[0189] Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции также могут содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки, окрашивающие агенты, ароматизаторы и консерванты.

[0190] Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакант, а также их смеси.

[0191] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые могут быть необходимы.

[0192] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по данному изобретению, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

[0193] Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения по данному изобретению, такие вспомогательные вещества как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси указанных веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и бутан.

[0194] Трансдермальные пластыри имеют дополнительные преимущества обеспечения контролируемой доставки соединения по данному изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены посредством растворения или

диспергирования фармацевтических агентов в соответствующей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения потока фармацевтических агентов по данному изобретению через кожу. Скорость указанного потока можно контролировать посредством обеспечения мембраны, регулирующей скорость, или диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[0195] Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и т.п., также считаются входящими в объем данного изобретения.

[0196] Фармацевтические композиции по данному изобретению, подходящие для парентерального введения, включают одно или более соединений по данному изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями; или стерильные порошки, которые могут быть восстановлены непосредственно перед применением с получением стерильных растворов или дисперсий для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты или растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность лекарственной формы с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

[0197] В некоторых случаях для пролонгирования действия лекарственного вещества желательно замедлить абсорбцию лекарственного вещества из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто с помощью жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего слабую растворимость в воде. В таком случае скорость абсорбции лекарственного вещества зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. Альтернативно, замедленная абсорбция лекарственной формы, введенной парентерально, достигается посредством растворения или суспендирования лекарственного вещества в масляной несущей среде. Одна из стратегий для инъекций депо включает использование сополимеров полиэтиленоксида-полипропиленоксида, в которых несущая среда является жидкой при комнатной температуре и затвердевает при температуре тела.

[0198] Формы депо для инъекций получают посредством формования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения лекарственного вещества к полимеру и от природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного вещества. Примеры

других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Лекарственные формы депо для инъекций также получают посредством захвата лекарственного вещества в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

[0199] Если соединения по данному изобретению вводят людям и животным в качестве фармацевтических препаратов, то они могут быть введены *per se* или в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0200] Соединения и фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть использованы в комбинированной терапии, то есть соединения и фармацевтические композиции могут быть введены одновременно, до или после одного или более требуемых терапевтических препаратов или медицинских процедур. Конкретная комбинация терапевтических приемов (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированной схеме должна учитывать совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и требуемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Также следует понимать, что используемые терапевтические приемы могут обеспечивать достижение требуемого эффекта в отношении того же расстройства (например, соединение по данному изобретению можно вводить одновременно с другими противораковыми агентами).

[0201] Соединения по данному изобретению могут быть введены внутривенно, внутримышечно, интраперитонеально, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Предложенные соединения могут быть использованы для лечения артритных состояний у млекопитающих (например, людей, сельскохозяйственных животных и домашних животных), беговых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, которые могут переносить предложенные соединения.

[0202] В данном изобретении также предложен фармацевтический пакет или набор, содержащий один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций по данному изобретению. Вместе с таким контейнером(ами) может быть необязательно предоставлена пояснительная записка в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, где указано разрешение данного органа на производство, применение или продажу для введения людям.

Введение субъекту

[0203] В другом аспекте данного изобретения предложен способ лечения патологического состояния у млекопитающих видов, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим видам терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, или их фармацевтической композиции, причем указанное патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечнососудистого расстройства и болезни почек.

[0204] В некоторых вариантах реализации рак выбран из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, хориокарциномы, рака толстой кишки, эндометриального рака, рака пищевода, желудочного рака (рака желудка), интраэпителиальных неоплазм, лейкозов, лимфом, рака печени, рака легкого, меланомы, нейробластомы, рака полости рта, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечного рака (рака почек), саркомы, рака кожи, тестикулярного рака и рака щитовидной железы.

[0205] В некоторых вариантах реализации воспалительное расстройство представляет собой воспалительное патологическое состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную невропатию. В некоторых вариантах реализации гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительную болезнь кишечника, такую как болезнь Крона или язвенный колит.

[0206] В некоторых вариантах реализации иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет I типа). В некоторых вариантах реализации расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0207] В некоторых вариантах реализации метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет II типа. В некоторых вариантах реализации сердечнососудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт. В некоторых вариантах реализации болезнь почек представляет собой хроническую болезнь почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0208] В некоторых вариантах реализации млекопитающим видом является человек.

[0209] В некоторых вариантах реализации патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного патологического состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, воспалительной болезни кишечника, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0210] В другом аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у млекопитающих видов, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим видам терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0211] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, являются селективными в отношении блокирования калиевых каналов Kv1.3, проявляющие минимальную или не проявляющие активность в отношении нецелевого ингибирования других калиевых каналов, или кальциевых или натриевых каналов. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, не блокируют каналы hERG и, следовательно, обладают благоприятными профилями сердечнососудистой безопасности.

[0212] Некоторые аспекты данного изобретения включают введение субъекту эффективного количества композиции для достижения определенного результата. Таким образом, низкомолекулярные композиции, пригодные в соответствии со способами по данному изобретению, могут быть составлены любым образом, подходящим для фармацевтического применения.

[0213] Лекарственные формы по данному изобретению вводят в фармацевтически приемлемых растворах, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и необязательно других терапевтических ингредиентов.

[0214] Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, обеспечивающим возможность усвоения данного соединения соответствующими клетками-мишенями. «Введение» фармацевтической композиции по данному изобретению может быть осуществлено любыми способами, известными специалистам в данной области техники. Конкретные способы введения включают, но не

ограничиваются ими, пероральный, трансдермальный (например, через пластырь), парентеральные инъекции (подкожные, внутрискожные, внутримышечные, внутривенные, интраперитонеальные, интратекальные и т.д.) или чресслизистые (интраназальные, интратрахеальные, ингаляционные, интаректальные, интравагинальные и т.д.). Инъекция может быть в форме болюса или непрерывной инфузии.

[0215] Например, фармацевтические композиции по данному изобретению часто вводят внутривенными, внутримышечными или другими парентеральными способами. Их также можно вводить посредством интраназального нанесения, ингаляции, местно, перорально или в форме имплантатов; возможно даже ректальное или вагинальное применение. Подходящие жидкие или твердые фармацевтические формы препаратов представляют собой, например, водные или солевые растворы для инъекции или ингаляции, микроинкапсулированные, включенные в кохлеаты, нанесенные в форме покрытия на микроскопические частицы золота, заключенные в липосомы, небулизированные формы, аэрозоли, пеллеты для имплантации в кожу и высушенные на остром предмете для втирания в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с замедленным высвобождением активных соединений, при получении которых обычно используют вспомогательные вещества и добавки и/или дополнительные добавки, такие как разрыхлители, связующие вещества, агенты для покрытий, агенты для набухания, смазывающие вещества, вкусовые добавки, подсластители или солубилизаторы. Предложенные фармацевтические композиции подходят для применения в различных системах доставки лекарственных средств. Краткий обзор современных способов доставки лекарственных средств представлен в публикации Langer R (1990), *Science* 249:1527-33.

[0216] Концентрация соединений, включенных в композиции, используемые в способах по данному изобретению, может варьироваться от около 1 нМ до около 100 мкМ. Эффективные дозы предположительно варьируются от около 10 пикополь/кг до около 100 микрополь/кг.

[0217] Фармацевтические композиции предпочтительно получают и вводят в единичных дозах. Жидкие единичные дозы представляют собой флаконы или ампулы для инъекции или иного парентерального введения. Твердые единичные дозы представляют собой таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут быть необходимы различные дозы в зависимости от активности соединения, способа введения,

цели введения (т.е. профилактического или терапевтического введения), природы и тяжести расстройства, возраста и массы тела пациента. Введение данной дозы можно осуществлять посредством однократного введения в форме отдельной единичной дозы или нескольких единичных доз меньшего размера. Данное изобретение предусматривает также повторное и многократное введение доз с определенными интервалами, составляющими несколько дней, недель или месяцев.

[0218] Предложенные композиции можно вводить *per se* (в неразбавленном виде) или в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но фармацевтически неприемлемые соли обычно могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей. Такие соли включают, но не ограничиваясь ими, соли, полученные из следующих кислот:

хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, малеиновая, уксусная, салицилов, *n*-толуолсульфоновая, винная, лимонная, метансульфоновая, муравьиная, малоновая, янтарная, нафталин-2-сульфоновая и бензолсульфоновая. Кроме того, такие соли могут быть получены в виде солей щелочных или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли группы карбоновой кислоты.

[0219] Подходящие буферные агенты включают: уксусную кислоту и соль (1-2% мас./об.); лимонную кислоту и соль (1-3% мас./об.); борную кислоту и соль (0,5-2,5% мас./об.); и фосфорную кислоту и соль (0,8-2% мас./об.). Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония (0,003-0,03% мас./об.); хлорбутанол (0,3-0,9% мас./об.); парабены (0,01-0,25% мас./об.); и тимеросал (0,004-0,02% мас./об.).

[0220] Композиции, подходящие для парентерального введения, обычно включают стерильные водные препараты, которые могут быть изотоничными с кровью реципиента. К приемлемым несущим средам и растворителям относятся вода, раствор Рингера, фосфатно-солевой буферный раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этого можно использовать любое безвкусное нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Композиции носителей, подходящие для подкожного, внутримышечного, интраперитонеального, внутривенного и т.д. введения, представлены, например, в публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания.

[0221] Соединения, пригодные по данному изобретению, могут быть доставлены в смесях, содержащих более двух таких соединений. Смесь может дополнительно содержать один или более адъювантов, помимо указанной комбинации соединений.

[0222] Возможны различные способы введения. Конкретный выбранный способ, конечно, зависит от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного патологического состояния, подлежащего лечению, и дозы, необходимой для терапевтической эффективности. Способы по данному изобретению, в целом, могут быть осуществлены на практике с использованием любого способа введения, приемлемого с медицинской точки зрения, что означает любой способ, обеспечивающий эффективные уровни ответа, не вызывая клинически неприемлемых неблагоприятных эффектов. Предпочтительные способы введения рассмотрены выше.

[0223] Предложенные композиции могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, известными в области фармацевтики. Все способы включают стадию приведения в контакт предложенных соединений с носителем, который образует один или более вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают посредством равномерного и тщательного приведения в контакт предложенных соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, если это необходимо.

[0224] Другие системы доставки могут включать системы доставки с высвобождением по времени, с отсроченным высвобождением или с устойчивым высвобождением. Такие системы обеспечивают возможность исключения повторных введений соединений, повышая удобство для субъекта и врача. Специалистам в данной области техники доступны многие системы доставки с различными типами высвобождения. Они включают системы на полимерной основе, такой как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, сложные полиэфирамиды, сложные полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы из вышеуказанных полимеров, содержащие лекарственные вещества, описаны, например, в патенте США № 5075109. Системы доставки также включают неполимерные системы, которые представляют собой: липиды, включая стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силастиковые системы; системы на пептидной основе; восковые покрытия; прессованные таблетки с использованием обычных связующих и вспомогательных веществ; частично оплавленные имплантаты; и

т.п. Конкретные примеры включают, но не ограничиваясь ими: (а) эрозионные системы, в которых агент по данному изобретению содержится в определенной форме внутри матрицы, такие как описаны в патентах США № 4452775, 4675189 и 5736152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент выходит из полимера с контролируемой скоростью, как описано в патентах США № 3854480, 5133974 и 5407686. Кроме того, могут быть использованы аппаратные системы доставки на основе помпы, некоторые из которых выполнены с возможностью имплантации.

Анализ для определения эффективности блокаторов калиевого канала Kv1.3

[0225] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, тестируют на их активность против калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, тестируют на их электрофизиологию в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, тестируют на их электрофизиологию в отношении hERG.

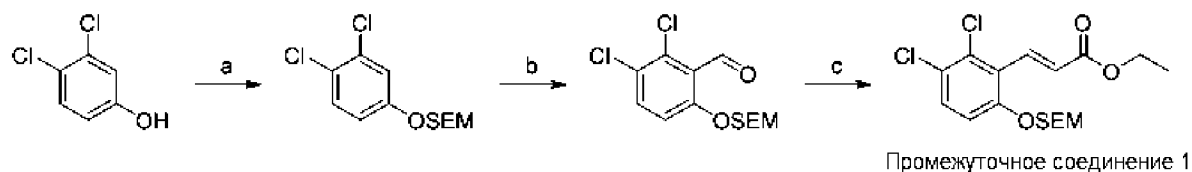
Эквиваленты

[0226] Иллюстративные примеры, приведенные далее, предназначены для облегчения иллюстрации данного изобретения и не предназначены для ограничения и не должны быть истолкованы как ограничение объема данного изобретения. Действительно, различные модификации данного изобретения и многочисленные дополнительные варианты его реализации, помимо тех, которые представлены и описаны в данном документе, станут понятны специалистам в данной области техники из общего содержания данного документа, включая следующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, процитированную в данном документе. Кроме того, следует понимать, что содержание цитированных ссылок включено в данный документ посредством ссылки для облегчения иллюстрации известного уровня техники. Следующие примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и указания, которые могут быть адаптированы для практического осуществления данного изобретения в различных вариантах его реализации и эквивалентах.

ПРИМЕРЫ

[0227] В примерах 1-9 описаны различные промежуточные соединения, использованные для синтеза иллюстративных соединений формулы I, описанных в данном документе.

Пример 1. Промежуточное соединение 1 (этил-(2*E*)-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)проп-2-еноат)



[0228] Стадия а:

[0229] К перемешиваемой смеси 3,4-дихлорфенола (200 г, 1,23 моль) и K_2CO_3 (339 г, 2,45 моль) в ДМФА (1 л) по частям добавляли SEMCl (245 г, 1,47 моль) при 0 °С.

Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (3 л) и экстрагировали ЭА (3 x 3 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (100/1), с получением [2-(3,4-дихлорфеноксиметокси)этил]триметилсилана в виде бесцветного малянистого вещества (250 г, 69%): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J = 8,9, 2,8$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,79-3,73 (м, 2H), 1,00-0,95 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

[0230] Стадия b:

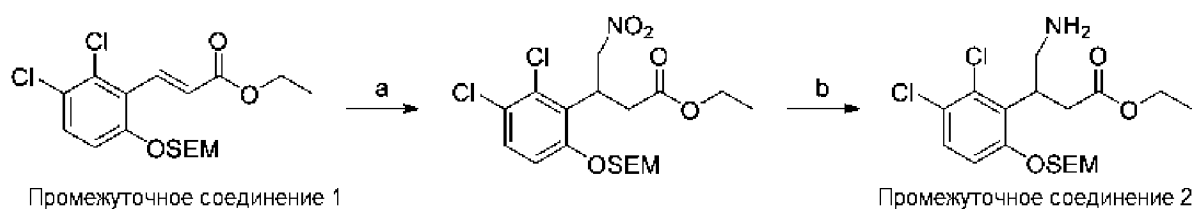
[0231] К раствору [2-(3,4-дихлорфеноксиметокси)этил]триметилсилана (120 г, 409 ммоль) в ТГФ (1,50 л) по каплям добавляли *n*-BuLi (164 мл, 409 ммоль, 2,5 М в гексане) в течение 30 минут при -78 °С. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа и по каплям добавляли ДМФА (59,8 г, 818 ммоль) в течение 20 минут при -78 °С и затем перемешивали еще 1 час. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (1 л) и экстрагировали ЭА (3 x 1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (12/1), с получением 2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества (107 г, 81%): 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,46 (с, 1H), 7,55 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,83-3,68 (м, 2H), 1,01-0,90 (м, 2H), 0,01 (с, 9H).

[0232] Стадия с:

[0233] К перемешиваемой смеси NaH (1,50 г, 62,6 ммоль, 60% в масле) в ЭА (100 мл) добавляли 2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]бензальдегид (10,0 г,

31,1 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением промежуточного соединения 1 (этил-(2*E*)-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)проп-2-еноат) в виде светло-желтого маслянистого вещества (8,80 г, 57,8%): ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 7,37 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,30 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,81-3,67 (м, 2H), 1,36 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,02-0,90 (м, 2H), 0,01 (с, 9H).

Пример 2. Промежуточное соединение 2 (этил-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)бутаноат)



[0234] Стадия а:

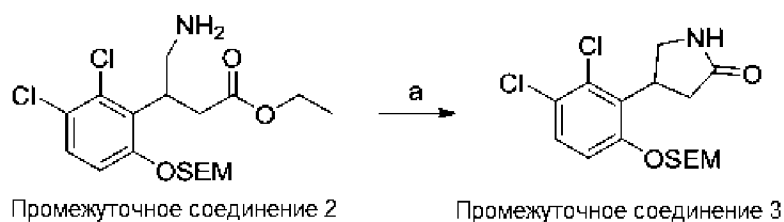
[0235] К перемешиваемому раствору этил-(2*E*)-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)проп-2-еноата (промежуточное соединение 1, пример 1) (14,0 г, 35,8 ммоль) в CH₃NO₂ (140 мл) добавляли DBU (6,54 г, 42,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 16 часов, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 80 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением этил-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитробутаноата в виде светло-желтого маслянистого вещества (10,0 г, 56%): ЖХМС (ИЭР), расчетное значение («расч.») для C₁₈H₂₇Cl₂NO₆Si [M + Na]⁺: 474, 476 (3 : 2), обнаружено 474, 476 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,94-4,82 (м, 3H), 4,10 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,78 (тд, *J* = 8,1, 1,3 Гц, 2H), 2,94-2,85 (м, 2H), 1,20 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

[0236] Стадия b:

[0237] К перемешиваемому раствору этил-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитробутаноата (10,0 г, 19,9 ммоль) в AcOH (36 мл) по частям добавляли Zn (19,5 г, 299 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ЭА (3 x 30 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 55% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением промежуточного соединения 2 (этил-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)бутаноат) в виде грязновато-белого твердого вещества (6,00 г, 51%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{18}H_{29}Cl_2NO_4Si$ $[M + H]^+$: 422, 424 (3 : 2), обнаружено 422, 424 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,27 (шс, 3H), 7,32 (д, $J = 9,0$, 2,3 Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,34-5,17 (м, 2H), 4,32-4,21 (м, 1H), 4,13-4,01 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,43 (д, $J = 58,6$ Гц, 2H), 3,14-2,76 (м, 2H), 1,17 (т, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,00-0,86 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

Пример 3. Промежуточное соединение 3 (4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-он)

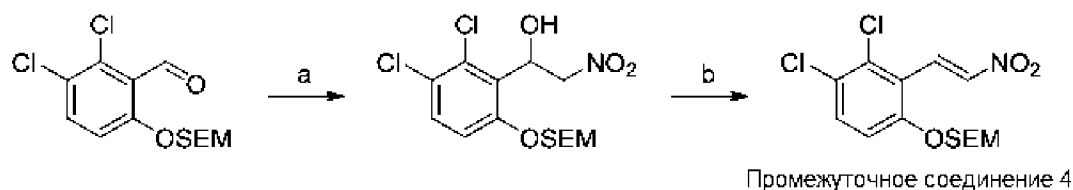


[0238] Стадия а:

[0239] Раствор этил-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)бутаноата (промежуточное соединение 2, пример 2) (4,00 г, 7,69 ммоль) и K_2CO_3 (3,19 г, 23,1 ммоль) в MeOH (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией, элюируя 85% ACN в воде (с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением промежуточного соединения 3 (4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-он) в виде светло-желтого маслянистого вещества (2,40 г, 75%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{16}H_{23}Cl_2NO_3Si$ $[M + Na]^+$: 398, 400 (3 : 2), обнаружено 398, 400 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,64-4,50 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,63 (дт, $J =$

29,9, 8,8 Гц, 2H), 2,78 (дд, $J = 17,0, 8,3$ Гц, 1H), 2,61 (дд, $J = 17,0, 10,8$ Гц, 1H), 0,98-0,92 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

Пример 4. Промежуточное соединение 4 ((2-[3,4-дихлор-2-[(E)-2-нитроэтинил]феноксиметокси]этил)триметилсилан)



[0240] Стадия а:

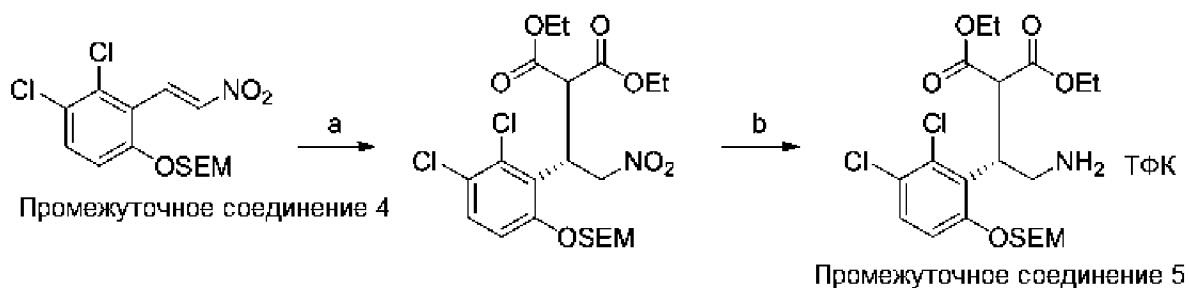
[0241] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]бензальдегида (пример 1, стадия b) (15,0 г, 46,7 ммоль) в CH_3NO_2 (200 мл) добавляли K_2CO_3 (16,1 г, 117 ммоль) при комнатной температуре.

Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (5/1), с получением 1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-2-нитроэтанола в виде светло-оранжевого маслянистого вещества (16,0 г, 90%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,90 (дд, $J = 12,2, 9,7$ Гц, 1H), 4,58 (дд, $J = 12,2, 3,7$ Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0242] Стадия b:

[0243] К перемешиваемому раствору 1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-2-нитроэтанола (15,0 г, 39,2 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли реагент Бургесса (28,1 г, 118 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (12/1), с получением промежуточного соединения 4 ((2-[3,4-дихлор-2-[(E)-2-нитроэтинил]феноксиметокси]этил)триметилсилан) в виде светло-желтого твердого вещества (12,0 г, 84%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,50 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,83-3,75 (м, 2H), 1,01-0,93 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

Пример 5. Промежуточное соединение 5 (1,3-диэтил-2-[(1*S*)-2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил]пропандиоат, соль с трифторуксусной кислотой)



[0244] Стадия а:

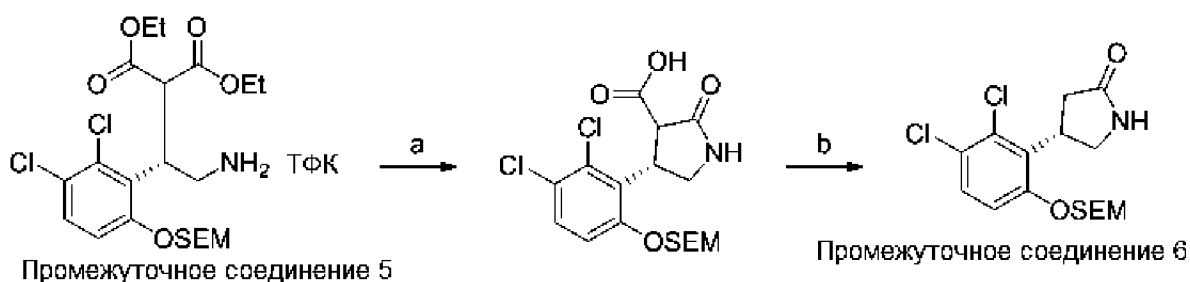
[0245] К перемешанному раствору (2-[3,4-дихлор-2-[(*E*)-2-нитроэтил]феноксиметокси]этил)триметилсилана (промежуточное соединение 4, пример 4) (13,0 г, 35,7 ммоль) и диэтилмалоната (6,86 г, 42,8 ммоль) в толуоле (130 мл) добавляли бис[(1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*²-бис(фенилметил)-1,2-циклогександиамин-*κN*¹,*κN*²]дибромникель (5,73 г, 7,13 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (3/2), с получением 1,3-диэтил-2-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]пропандиоата в виде светло-желтого маслянистого вещества (16,0 г, 85%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₁H₃₁Cl₂NO₈Si [M + Na]⁺: 546, 548 (3 : 2), обнаружено 546, 548 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,10-4,97 (м, 1H), 4,90 (дд, *J* = 12,3, 4,7 Гц, 1H), 4,38-4,15 (м, 4H), 4,03-3,73 (м, 4H), 1,40-1,21 (м, 6H), 1,01 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 0,05 (с, 9H).

[0246] Стадия b:

[0247] К перемешиваемому раствору 1,3-диэтил-2-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]пропандиоата (16,0 г, 30,5 ммоль) в AcOH (160 мл) по частям добавляли Zn (29,9 г, 458 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали полученную реакционную смесь в течение 16 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ЭА (3 x 50 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением промежуточного соединения 5 (1,3-диэтил-2-[(1*S*)-2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-

(триметилсилил)этоксидметоксифенилэтилпропандиоат, соль с трифторуксусной кислотой) в виде светло-желтого маслянистого вещества (13,0 г, 86%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{21}H_{33}Cl_2NO_6Si$ $[M + H]^+$: 494, 496 (3 : 2), обнаружено 494, 496 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,06-4,92 (м, 1H), 4,32-4,07 (м, 4H), 3,94 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 3,80-3,63 (м, 3H), 3,60-3,48 (м, 1H), 1,35-1,23 (м, 6H), 1,03-0,90 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

Пример 6. Промежуточное соединение 6 ((4S)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксидметоксифенил]пирролидин-2-он)



[0248] Стадия а:

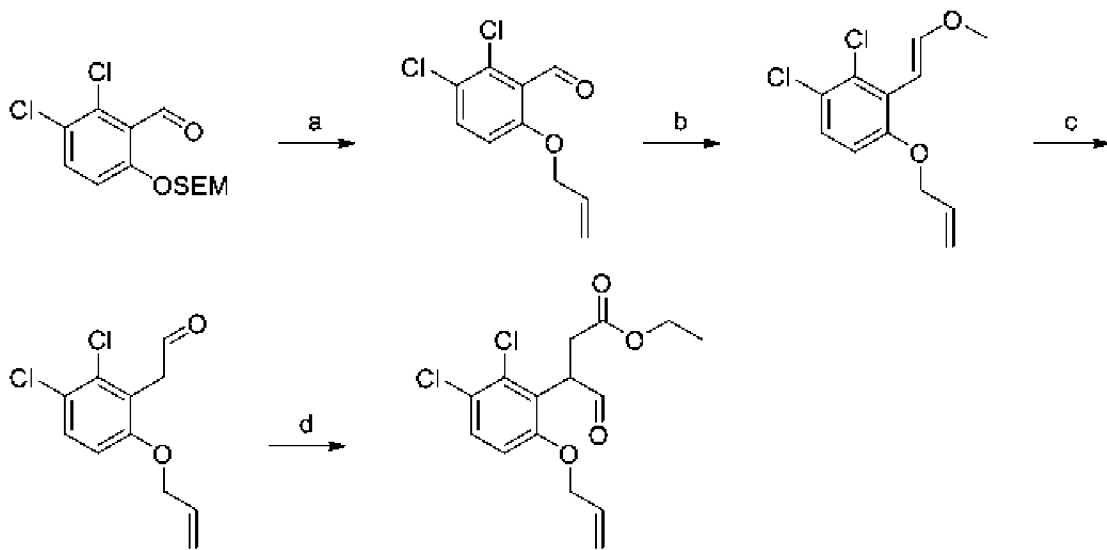
[0249] Раствор соли 1,3-диэтил-2-[(1S)-2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксидметоксифенил]этил]пропандиоата с трифторуксусной кислотой (промежуточное соединение 5, пример 5) (13,0 г, 26,3 ммоль) и LiOH (1,89 г, 78,9 ммоль) в MeOH (130 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь подкисляли насыщенным водным раствором лимонной кислоты до pH 3, затем экстрагировали ЭА (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 150 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (4S)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксидметоксифенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты в виде светло-желтого маслянистого вещества (10,0 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{17}H_{23}Cl_2NO_5Si$ $[M - H]^-$: 418, 420 (3 : 2), обнаружено 418, 420 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,29 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,79-3,71 (м, 3H), 3,71-3,55 (м, 2H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

[0250] Стадия b:

[0251] Раствор (4S)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксидметоксифенил]-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 23,8 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 120 °C в течение 4 часов. Полученную смесь концентрировали при

пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 55% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением требуемого продукта. Полученный продукт очищали препаративной СЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IH, 3 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (с 0,1% 2M NH₃-MeOH); скорость потока: 70 мл/мин; градиент: 35% В; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 8,63 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 6 ((4S)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-он) в виде светло-желтого маслянистого вещества (1,00 г, 11%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₆H₂₃Cl₂NO₃Si [M + H]⁺: 376, 378 (3 : 2), обнаружено 376, 378 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,63-4,49 (м, 1H), 3,75 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 3,63 (дт, J = 29,0, 8,9 Гц, 2H), 2,83-2,55 (м, 2H), 0,96 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 0,02 (с, 9H).

Пример 7. Промежуточное соединение 7 (этил-3-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-4-оксобутаноат)



Промежуточное соединение 7

[0252] Стадия а:

[0253] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]бензальдегида (10,0 г, 31,1 ммоль) (пример 1, стадия b) добавляли ТФК (20,0 мл) в ДХМ (40 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли K₂CO₃ (12,9 г, 93,4 ммоль) и аллилбромид (5,65 г, 46,7 ммоль) в ДМФА (50 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 70 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄.

После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением 2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества (5,40 г, 68%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,51 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,14-5,91 (м, 1H), 5,55-5,42 (м, 1H), 5,42-5,31 (м, 1H), 4,71-4,62 (м, 2H).

[0254] Стадия b:

[0255] К перемешиваемому раствору хлорида (метоксиметил)трифенилфосфания (22,3 г, 64,9 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли *t*-BuOK (64,9 мл, 64,9 ммоль, 1 M в ТГФ) при -10 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли 2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)бензальдегид (5,00 г, 21,64 ммоль) в течение 2 минут при -10 °C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (100 мл) при 0 °C и экстрагировали ЭА (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением 1,2-дихлор-3-[(*E*)-2-метоксиэтенил]-4-(проп-2-ен-1-илокси)бензола в виде светло-желтого маслянистого вещества (4,80 г, 86%): ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,54 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,14-5,95 (м, 2H), 5,48-5,28 (м, 2H), 4,60-4,51 (м, 2H), 3,74 (с, 3H).

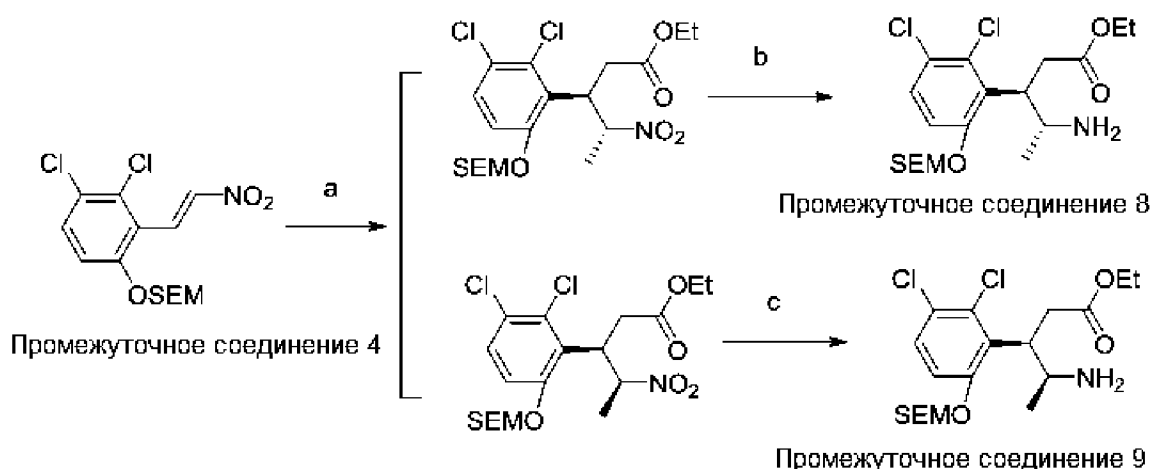
[0256] Стадия c:

[0257] К перемешиваемому раствору 1,2-дихлор-3-[(*E*)-2-метоксиэтенил]-4-(проп-2-ен-1-илокси)бензола (4,80 г, 18,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли HCl (25 мл, 4 M) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (5/1), с получением 2-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]ацетальдегида в виде светло-желтого маслянистого вещества (4,10 г, 81%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ [M - H] $^-$: 243, 245 (3 : 2), обнаружено 243, 245 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,70 (т, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,08-5,90 (м, 1H), 5,43-5,25 (м, 2H), 4,62-4,51 (м, 2H), 4,00 (д, $J = 1,4$ Гц, 2H).

[0258] Стадия d:

[0259] К перемешиваемому раствору 2-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]ацетальдегида (4,10 г, 16,7 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли бис(2-метилпропил)амин (3,24 г, 25,1 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Остаток смешивали с АСN (20 мл) и добавляли этил-2-бромацетат (4,19 г, 25,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 часов. Охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли АсОН (5,00 мл) и Н₂О (15 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 2 часов, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением промежуточного соединения 7 (этил-3-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-4-оксобутаноат) в виде светло-желтого маслянистого вещества (4,00 г, 72%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₅H₁₆Cl₂O₄ [M + H]⁺: 331, 333 (3 : 2), обнаружено 331, 333 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (с, 1H), 7,40 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,02-5,85 (м, 1H), 5,39-5,27 (м, 2H), 4,66 (дд, J = 7,8, 5,6 Гц, 1H), 4,56-4,50 (м, 2H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,24 (дд, J = 16,2, 7,8 Гц, 1H), 2,50 (дд, J = 16,2, 5,6 Гц, 1H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 8. Промежуточное соединение 8 (этил-(3*R*,4*R*)-rel-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пентаноат) и промежуточного соединения 9 (этил-(3*R*,4*S*)-rel-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пентаноат)



[0260] Стадия a:

[0261] К перемешиваемому раствору этил-(2*E*)-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)проп-2-еноата (промежуточное соединение 4, пример 4) (1,80 г, 4,60 ммоль) в C₂H₅NO₂ (18 мл) добавляли DBU (1,05 г, 6,90 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь при 60 °С в течение 5, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением этил-(3*R*,4*R*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитропентаноата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,95 г, 44%) и этил-(3*R*,4*S*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитропентаноата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,57 г, 27%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₉H₂₉Cl₂NO₆Si [M + Na]⁺: 488, 490 (3 : 2), обнаружено 488, 490 (3 : 2). Этил-(3*R*,4*R*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитропентаноат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,26-5,17 (м, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,84-3,76 (м, 2H), 3,13 (дд, *J* = 15,2, 10,2 Гц, 1H), 2,64 (дд, *J* = 15,2, 4,8 Гц, 1H), 1,37 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H), 1,10 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,04 (с, 9H). Этил-(3*R*,4*S*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитропентаноат: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,62-4,55 (м, 1H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,87-3,77 (м, 2H), 2,98-2,79 (м, 2H), 1,67 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,15 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,05 (с, 9H).

[0262] Стадия b:

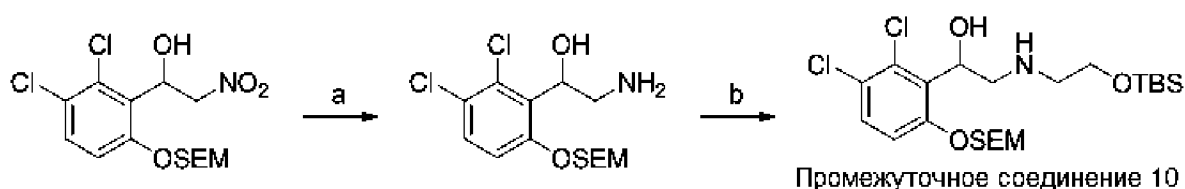
[0263] Смесь этил-(3*R*,4*R*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-4-нитропентаноата (1,20 г, 2,57 ммоль) и Zn (3,37 г, 51,52 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре MeOH (2 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением промежуточного соединения 8 (этил-(3*R*,4*R*)-*rel*-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пентаноат) в виде грязновато-белого твердого вещества (1,10 г, 78%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₉H₃₁Cl₂NO₄Si [M + H]⁺: 436, 438 (3 : 2), обнаружено 436, 438 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (шс, 3H), 7,36 (д, *J* = 9,0 Гц,

1H), 7,11 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,29-5,26 (м, 2H), 4,24-4,00 (м, 4H), 3,82-3,71 (м, 2H), 3,30 (дд, $J = 16,7, 6,2$ Гц, 1H), 2,89 (дд, $J = 16,4, 5,6$ Гц, 1H), 1,20 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,16 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,01-0,91 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

[0264] Стадия с:

[0265] Смесь этил-(3*R*,4*S*)-rel-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метоксид]фенил)-4-нитропентаноата (0,770 г, 1,65 ммоль) и Zn (2,16 г, 32,97 ммоль) в AcOH (7 мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре MeOH (2 x 10 мл). Концентрировали фильтрат при пониженном давлении и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением промежуточного соединения 9 (этил-(3*R*,4*S*)-rel-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метоксид]фенил)пентаноат) в виде грязновато-белого твердого вещества (0,430 г, 47%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{19}H_{31}Cl_2NO_4Si$ $[M + H]^+$: 436, 438 (3 : 2), обнаружено 436, 438 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,32 (дд, $J = 52,2, 6,9$ Гц, 2H), 4,33-4,30 (м, 1H), 4,15-4,00 (м, 3H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,07-2,87 (м, 2H), 1,40 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,16 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,03-0,91 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

Пример 9. Промежуточное соединение 10 (2-([2-(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил)амино)-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метоксид]фенил)этанол)



[0266] Стадия а:

[0267] К перемешиваемому раствору 1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метоксид]фенил)-2-нитроэтанола (6,00 г, 15,7 ммоль) (пример 4, стадия а) в AcOH (60 мл) добавляли Zn (10,3 г, 157 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали полученную смесь в течение 16 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (2 x 20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метоксид]фенил)этанола в виде желтого маслянистого вещества (4,50 г, 81%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{23}Cl_2NO_3Si$ $[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2),

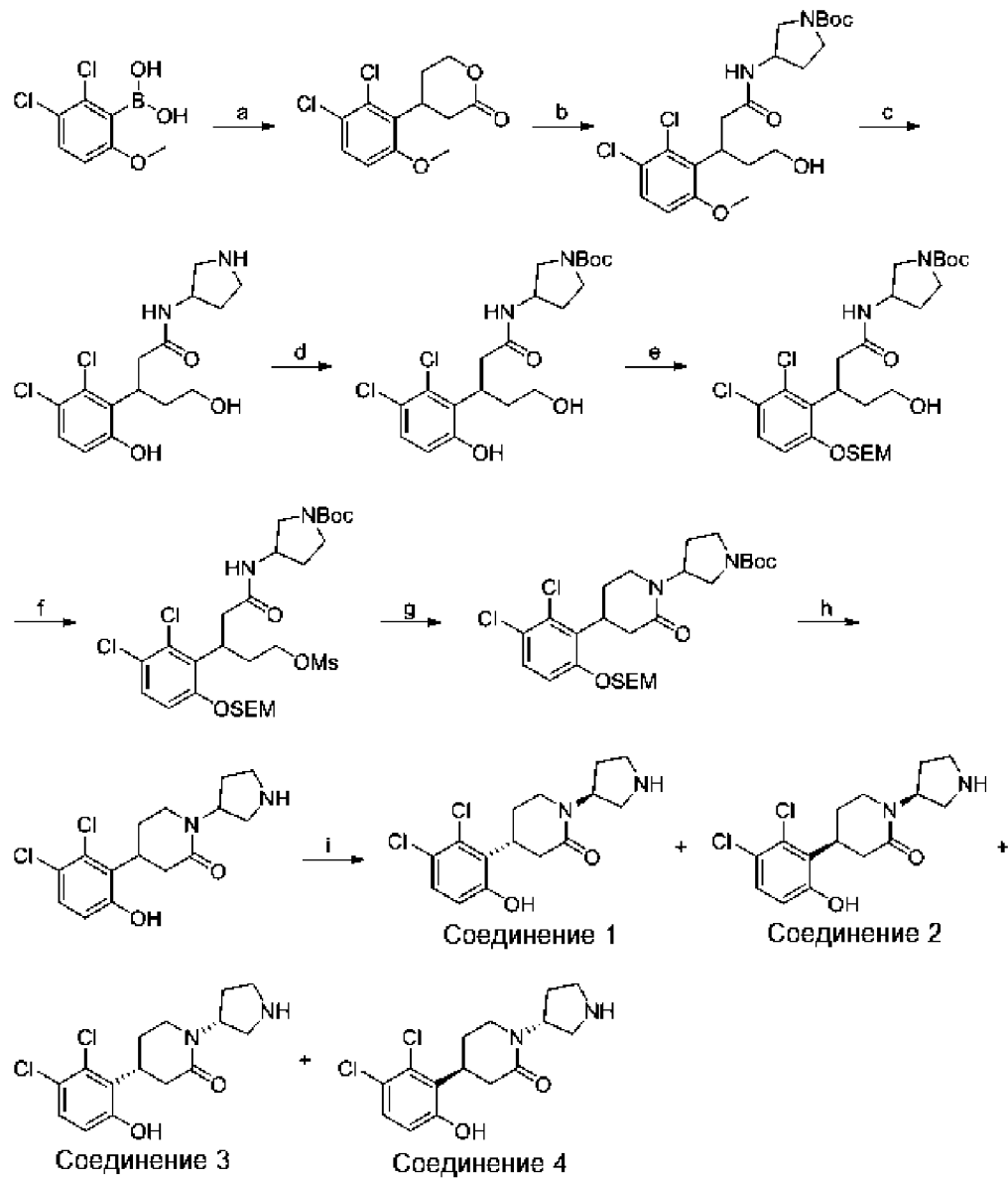
обнаружено 352, 354 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,35 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,35-5,28 (м, 2H), 5,25-5,14 (м, 1H), 3,83-3,71 (м, 2H), 3,10 (т, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,95 (д, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,02-0,91 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

[0268] Стадия b:

[0269] К раствору 2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этанола (1,20 г, 3,41 ммоль) и 2-[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]ацетальдегида (0,590 г, 3,41 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли NaN_3CN (0,430 г, 6,85 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 55% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением промежуточного соединения 10 (2-[[2-[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этанол) в виде желтого маслянистого вещества (0,600 г, 35%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{Si}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 510, 512 (3 : 2), обнаружено 510, 512 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,33 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 5,38-5,26 (м, 4H), 3,95-3,71 (м, 5H), 3,44-3,24 (м, 1H), 3,10-2,87 (м, 2H), 1,04-0,93 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H), 0,03 (с, 9H).

[0270] В примерах 10-27 описан синтез и/или характеристические данные иллюстративных соединений формулы I, описанных в данном документе.

Пример 10. Соединение 1 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-1-он, изомер 1), соединение 2 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 2), соединение 3 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 3) и соединение 4 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 4)



[0271] Стадия а:

[0272] К перемешиваемой смеси 5,6-дигидропиран-2-она (1,00 г, 10,2 ммоль) и 2,3-дихлор-6-метоксифенилбороновой кислоты (3,37 г, 15,3 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли K_3PO_4 (4,33 г, 20,4 ммоль) и $[Rh(COD)Cl]_2$ (0,500 г, 1,02 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 5 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ЭА (3 x 10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиран-2-она в виде желтого маслянистого вещества (1,50 г, 53%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{12}H_{12}Cl_2O_3$ $[M + H]^+$: 275, 277 (3 : 2), обнаружено 275, 277 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,53-4,41 (м, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 4,19-4,04 (м, 1H), 3,83 (д, $J = 1,0$ Гц, 3H), 2,94-2,74 (м, 2H), 2,23-2,02 (м, 2H).

[0273] Стадия b:

[0274] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (2,03 г, 10,9 ммоль) в толуоле (15 мл) по каплям добавляли AlMe_3 (4,91 мл, 9,82 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, затем по каплям добавляли раствор 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиран-2-он (1,50 г, 5,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, гасили водой (10 мл), подщелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-гидроксипентанамидо]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого маслянистого вещества (2,00 г, 72%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 461, 463 (3 : 2), обнаружено 461, 463 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,37 (дд, $J = 8,9, 2,5$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J = 9,3, 2,5$ Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,88 (д, $J = 2,3$ Гц, 3H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,53-3,36 (м, 4H), 3,28 (дд, $J = 11,4, 4,9$ Гц, 1H), 2,81-2,62 (м, 2H), 2,29-2,14 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,48 (д, $J = 2,8$ Гц, 9H).

[0275] Стадия c:

[0276] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-гидроксипентанамидо]пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,17 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли VBr_3 (1 мл, 10,6 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 40 °C в течение 2 часов, гасили MeOH (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением 3-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-гидрокси-*N*-(пирролидин-3-ил)пентанамида в виде бесцветного маслянистого вещества (0,300 г, 34%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 347, 349 (3 : 2), обнаружено 347, 349 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,23-4,03 (м, 2H), 3,58-3,39 (м, 2H), 3,10-2,92 (м, 2H), 2,92-2,79 (м, 2H), 2,75-2,59 (м, 1H), 2,52-2,25 (м, 2H), 2,12-1,89 (м, 2H), 1,72-1,42 (м, 1H).

[0277] Стадия d:

[0278] К перемешиваемой смеси 3-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-гидрокси-*N*-(пирролидин-3-ил)пентанамида (0,280 г, 0,81 ммоль) и ТЭА (82,0 мг, 0,80 ммоль) в MeOH

(3 мл) добавляли Woc_2O (0,530 г, 2,42 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-гидроксипентанамидо]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (0,270 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 447, 449 (3 : 2), обнаружено 447, 449 (3 : 2).

[0279] Стадия e:

[0280] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-гидроксипентанамидо]пирролидин-1-карбоксилата (0,270 г, 0,60 ммоль) и K_2CO_3 (0,250 г, 1,81 ммоль) в ДМФА (3 мл) по каплям добавляли SEMCl (0,300 г, 1,81 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 70% ACN в воде (с 10 мМ NH_4HCO_3), с получением *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-гидроксипентанамидо]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (0,190 г, общий выход за две стадии 40%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 577, 579 (3 : 2), обнаружено 577, 579 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,37-7,32 (м, 1H), 7,17-7,03 (м, 1H), 5,40-5,26 (м, 2H), 4,27-4,09 (м, 2H), 3,83 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,56-3,39 (м, 4H), 3,22-3,06 (м, 1H), 3,05-2,88 (м, 1H), 2,79-2,67 (м, 2H), 2,26-2,13 (м, 1H), 2,13-1,91 (м, 2H), 1,87-1,61 (м, 1H), 1,48 (д, $J = 2,3$ Гц, 9H), 0,98 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,03 (с, 9H).

[0281] Стадия f:

[0282] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-гидроксипентанамидо]пирролидин-1-карбоксилата (0,190 г, 0,33 ммоль) и ТЭА (67,0 мг, 0,66 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли MsCl (75,0 мг, 0,66 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования

концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-(метансульфонилокси)пентанамидо]пирролидин-3-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (0,210 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{27}H_{44}Cl_2N_2O_8SSi$ $[M + H]^+$: 655, 657 (3 : 2), обнаружено 655, 657 (3 : 2).

[0283] Стадия g:

[0284] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-(метансульфонилокси)пентанамидо]пирролидин-3-карбоксилата (0,210 г, 0,32 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли NaN (12,0 мг, 0,48 ммоль, 60% в масле) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакцию смесь в течение 3 часов, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя смесью ПЭ/ЭА (2/3), с получением *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (0,110 г, общий выход за две стадии 69%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{26}H_{40}Cl_2N_2O_5Si$ $[M + H]^+$: 559, 561 (3 : 2), обнаружено 559, 561 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J = 2,3$ Гц, 2H), 5,20-5,04 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,85-3,73 (м, 2H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,50-3,34 (м, 2H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,63-2,52 (м, 1H), 2,50-2,36 (м, 1H), 2,23-2,07 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 2H), 1,49 (д, $J = 1,3$ Гц, 9H), 1,00-0,92 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

[0285] Стадия h:

[0286] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,110 г, 0,20 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) при 0 °С. Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток на колонке для препаративной ВЭЖХ: колонка X Select CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В за 6,5 мин; детектор: УФ 210 нм; время

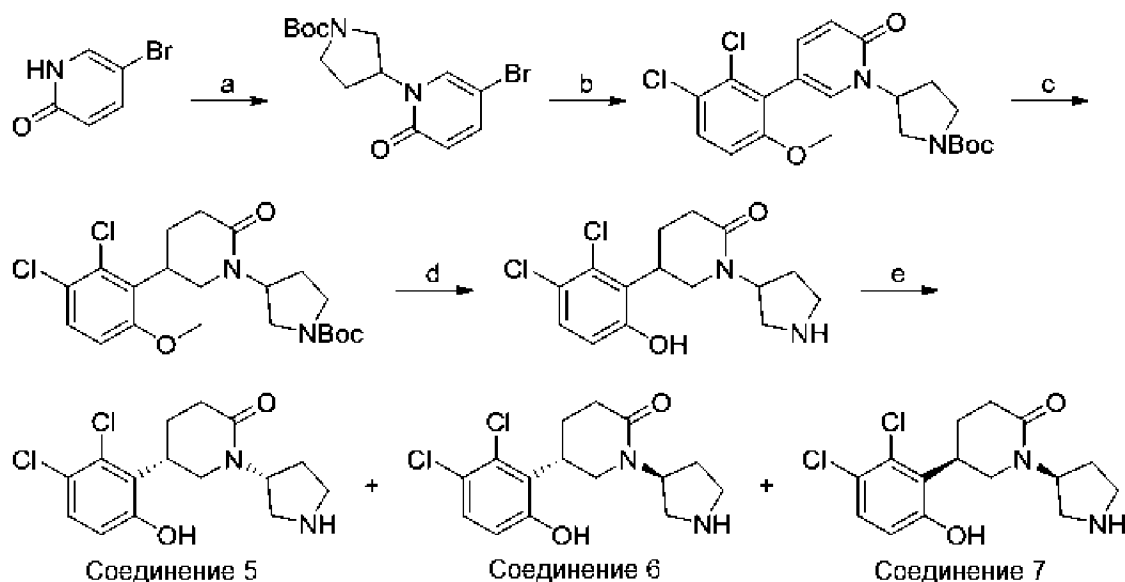
удерживания: 6,45 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-2-она в виде белого твердого вещества (27,0 мг, 29%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (дд, $J = 8,7, 0,8$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,76-3,64 (м, 1H), 3,64-3,37 (м, 4H), 3,27-3,09 (м, 2H), 2,72-2,53 (м, 1H), 2,53-2,40 (м, 2H), 2,40-2,19 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 1H).

[0287] Стадия i:

[0288] Разделяли 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-2-он (27,0 мг, 0,08 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 3 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 8 ммоль/л $NH_3 \cdot MeOH$)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В за 28 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 13,33 мин; время удерживания 2: 15,84 мин; время удерживания 3: 22,11 мин. Изомер, элюированный быстрее при 13,33 мин, дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 35% АСН в воде (с 0,05% ТФК), с получением соединения 1 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 1) в виде белого твердого вещества (2,90 мг, 8%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 3H), 3,45 (дд, $J = 12,4, 8,8$ Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,15 (дд, $J = 17,5, 10,3$ Гц, 1H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 2H), 2,37-2,24 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H). Пик, элюированный в промежуточное время при 15,84 мин, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Chiral pak IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: МТБЭ (с 0,3% ИПС)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 11 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 7,32 мин; время удерживания 2: 9,90 мин. Изомер, элюированный быстрее при 7,32 мин, получали как соединение 2 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 2) в виде грязновато-белого твердого вещества (1,70 мг, 6,30%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,73-4,53 (м, 1H), 3,90 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,50 (дд, $J = 7,8, 4,0$ Гц, 2H), 3,43-3,36 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,16 (дд, $J = 17,4, 10,7$ Гц, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,71-2,56 (м, 1H), 2,51-2,40 (м, 1H), 2,36-2,23 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,98-

1,88 (м, 1H). Изомер, элюированный медленнее при 9,90 мин, получали как соединение 3 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 3) в виде грязновато-белого твердого вещества (1,80 мг, 6,67%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,74-4,57 (м, 1H), 3,90 (д, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,50 (дд, $J = 7,9, 4,0$ Гц, 2H), 3,43-3,35 (м, 2H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 3,11-2,98 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,10-1,99 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H). Изомер, элюированный последним при 22,11 мин, дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 35% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением соединения 4 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 4) в виде белого твердого вещества (3,60 мг, 10%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 3H), 3,45 (дд, $J = 12,4, 8,8$ Гц, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,15 (дд, $J = 17,5, 10,3$ Гц, 1H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 2H), 2,37-2,24 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H).

Пример 11. Соединение 5 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-1-он, изомер 1), соединение 6 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 2) и соединение 7 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 3)



[0289] Стадия а:

[0290] К перемешиваемой смеси 5-бром-1H-пиридин-2-она (1,00 г, 5,75 ммоль) в ДМФА (13,9 мл) добавляли K_2CO_3 (1,58 г, 11,5 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут и добавляли *трет*-бутил-3-

бромпирролидин-1-карбоксилат (2,58 г, 10,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 2 часов, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 0,05% ТФК) с получением *трет*-бутил-3-(5-бром-2-оксопиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,280 г, 12%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₉BrN₂O₃ [M + H]⁺: 343, 345 (1 : 1), обнаружено 343, 345 (1 : 1); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,74 (с, 1H), 7,60 (дд, J = 9,6, 2,6 Гц, 1H), 6,53 (дд, J = 9,6, 2,6 Гц, 1H), 5,37-5,23 (м, 1H), 3,92-3,69 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,55-3,46 (м, 2H), 2,50-2,20 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

[0291] Стадия b:

[0292] К перемешиваемой смеси 2,3-дихлор-6-метоксибензойной кислоты (0,350 г, 1,60 ммоль), *трет*-бутил-3-(5-бром-2-оксопиридин-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,220 г, 0,64 ммоль) и Na₂CO₃ (0,200 г, 1,92 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,50 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (26,0 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 75% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением *трет*-бутил-3-[5-(2,3-дихлор-6-метоксибензил)-2-оксопиридин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (0,250 г, 80%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 439, 441 (3 : 2), обнаружено 439, 441 (3 : 2).

[0293] Стадия c:

[0294] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[5-(2,3-дихлор-6-метоксибензил)-2-оксопиридин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,16 ммоль) в AcOH (3 мл) и ЭА (3 мл) добавляли PtO₂ (10,0 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Три раза дегазировали реакционную смесь при пониженном давлении и продували водородом, затем перемешивали при 30 °С в течение 24 часов в атмосфере водорода (1,5 атм). Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре ЭА (3 x 10 мл). Концентрировали

фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 78% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением *трет*-бутил-3-[5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-оксопиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (70,0 мг, 84%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4 [M + H]^+$: 443, 445 (3 : 2), обнаружено 443, 445 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,12-4,98 (м, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,60-3,45 (м, 3H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,68-2,43 (м, 2H), 2,19-2,02 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 2H), 1,44 (д, $J = 5,0$ Гц, 9H).

[0295] Стадия d:

[0296] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-оксопиперидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (30,0 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли VBu_3 (0,03 мл, 0,32 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, гасили MeOH (2 мл) при 0 °С и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка X Bridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19 x 250 мм; подвижная фаза А: вода (с 10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40% до 60% за 6,5 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 6,45 мин.

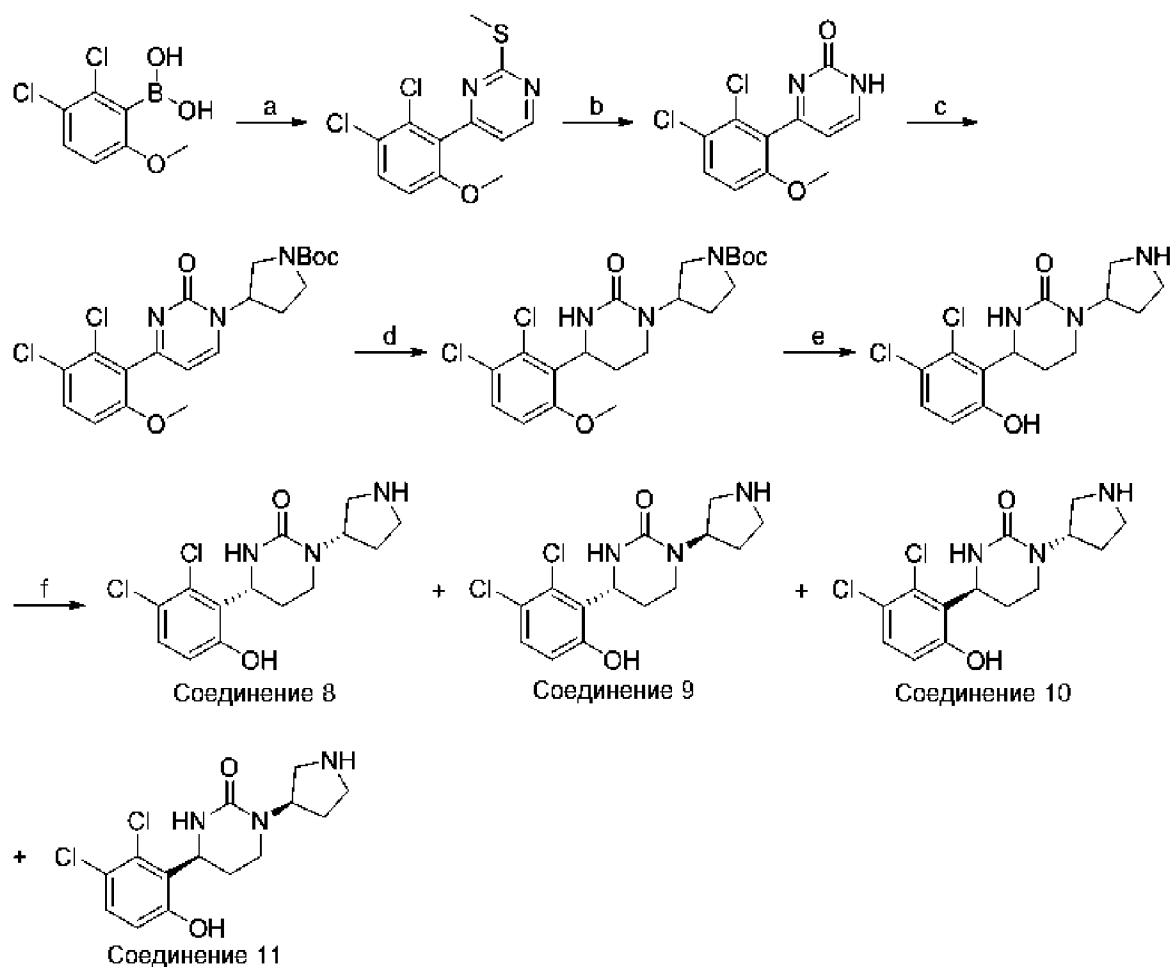
Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-2-он в виде грязновато-белого твердого вещества (20,1 мг, 88%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2 [M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,93-4,86 (м, 1H), 4,08-3,77 (м, 2H), 3,29-3,18 (м, 1H), 3,15-2,95 (м, 2H), 2,95-2,78 (м, 2H), 2,74-2,54 (м, 2H), 2,54-2,41 (м, 1H), 2,22-1,99 (м, 1H), 1,93-1,76 (м, 2H).

[0297] Стадия e:

[0298] Полученный продукт, 5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)пиперидин-2-он (17,0 мг, 0,05 ммоль), очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2M NH_3 -MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 8% до 8% за 35 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 19,90 мин; время удерживания 2: 26,65 мин; время удерживания 3: 30,28 мин. Изомер, элюированный быстрее при 19,90 мин, получали как соединение 5 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 1) в виде грязновато-белого твердого вещества (1,00 мг, 5,88%): ЖХМС (ИЭР), расч. для

$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,09-3,79 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,24-3,07 (м, 2H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,76-2,55 (м, 2H), 2,55-2,41 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 1H), 2,09-1,94 (м, 1H), 1,94-1,76 (м, 1H). Второй пик при 26,65 мин получали как соединение 6 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 2) в виде светло-желтого маслянистого вещества (1,00 мг, 5,88%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J = 11,9, 7,1$ Гц, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 4,05-3,87 (м, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,58 (дд, $J = 12,3, 4,3$ Гц, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 1H), 2,61-2,40 (м, 3H), 2,30-2,19 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 1H). Изомер, элюированный последним при 30,28 мин, получали как соединение 7 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]пиперидин-2-он, изомер 3) в виде грязновато-белого твердого вещества (1 мг, 5,88%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3 : 2), обнаружено 329, 331 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,99-3,82 (м, 1H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 3H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,53-2,43 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H).

Пример 12. Соединение 8 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 1), соединение 9 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 2), соединение 10 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 3) и соединение 11 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 4)



[0299] Стадия а:

[0300] К перемешиваемой смеси 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидина (0,500 г, 3,11 ммоль), 2,3-дихлор-6-метоксифенилбороновой кислоты (0,830 г, 3,74 ммоль) и K_3PO_4 (1,32 г, 6,23 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляли XPhos Pd G3 (0,260 г, 0,31 ммоль) и XPhos (0,150 г, 0,31 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (5/1), с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(метилсульфанил)пиримидина в виде желтого твердого вещества (0,800 г, 85%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2OS$ $[M + H]^+$: 301, 303 (3 : 2), обнаружено 301, 303 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$) δ 8,63 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,62 (с, 3H).

[0301] Стадия b:

[0302] Раствор 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(метилсульфанил)пиримидина (0,700 г, 2,32 ммоль) в концентрированной HCl (7 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1*H*-пиримидин-2-она в виде желтого твердого вещества (0,500 г, 80%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₁H₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 271, 273 (3 : 2), обнаружено 271, 273 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,45-10,40 (шс, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,56 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,67 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

[0303] Стадия с:

[0304] К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1*H*-пиримидин-2-она (0,500 г, 1,97 ммоль) и *трет*-бутил-3-бромпирролидин-1-карбоксилата (0,980 г, 0,01 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,820 г, 0,02 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ/MeOH (10/1), с получением *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-оксопиримидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,200 г, 25%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₀H₂₃Cl₂N₃O₄ [M + H]⁺: 440, 442 (3 : 2), обнаружено 440, 442 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CHCl₃) δ 7,72 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,39 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,39-5,32 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,68-3,56 (м, 2H), 2,55-2,41 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,51 (с, 9H).

[0305] Стадия d:

[0306] К раствору *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-оксопиримидин-1-ил]пирролидин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,34 ммоль) в AcOH (2 мл) и ЭА (2 мл) добавляли PtO₂ (0,150 г, 0,68 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию в течение 16 часов в атмосфере водорода (1,5 атм) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (5 x 3 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 45% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого

вещества (70,0 мг, 46%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{20}H_{27}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 444, 446 (3 : 2), обнаружено 444, 446 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,41 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,33-5,28 (м, 1H), 5,24-5,08 (м, 1H), 3,88-3,74 (м, 3H), 3,66-3,42 (м, 3H), 3,42-2,98 (м, 3H), 2,35-2,15 (м, 2H), 2,15-1,88 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

[0307] Стадия e:

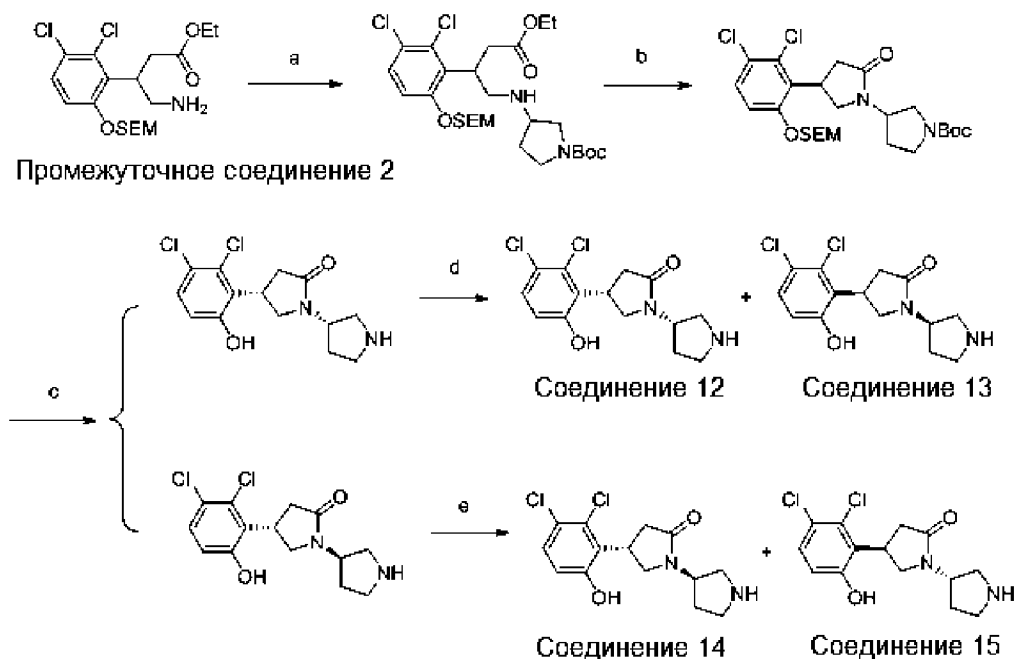
[0308] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-оксотетрагидропиримидин-1(2*H*)-ил]пирролидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли BBr_3 (0,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, гасили MeOH (2 мл) при 0 °C и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Select CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 24% В до 27% В за 6,5 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 6,45 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она в виде красного твердого вещества (20,2 мг, 34%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), обнаружено 330, 332 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,51-4,39 (м, 1H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,55-3,36 (м, 4H), 3,25-3,12 (м, 1H), 2,49-2,20 (м, 3H), 2,18-2,05 (м, 1H).

[0309] Стадия f:

[0310] Разделяли 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пирролидин-3-ил)-1,3-дiazинан-2-он (16,0 мг, 0,04 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IH, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% $2M NH_3$ -MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 24 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 7,44 мин; время удерживания 2: 16,65 мин. Пик, элюированный быстрее при 7,44 мин, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% $2M NH_3$ -MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 52 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 14,91 мин; время удерживания 2: 46,25 мин. Изомер, элюированный быстрее при 14,91 мин, получали как соединение 8 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1*H*)-он, изомер 1) в виде светло-желтого твердого вещества

(3,80 мг, 23%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), обнаружено 330, 332 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J = 8,2, 5,5$ Гц, 1H), 4,51-4,36 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,51-3,34 (м, 4H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H). Изомер, элюированный медленнее при 46,25 мин, получали как соединение 9 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 2) в виде светло-желтого твердого вещества (0,500 мг, 3%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), обнаружено 330, 332 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J = 8,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,53-4,41 (м, 1H), 3,67-3,57 (м, 1H), 3,53-3,36 (м, 4H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,49-2,34 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 1H). Пик, элюированный медленнее при 16,65 мин, разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (0,5% 2M NH_3 -MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 17 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 10,56 мин; время удерживания 2: 14,00 мин. Изомер, элюированный быстрее при 10,58 мин, получали как соединение 10 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 3) в виде грязновато-белого твердого вещества (3,50 мг, 21%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), обнаружено 330, 332 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J = 8,5, 5,5$ Гц, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 3,48-3,36 (м, 3H), 3,30-3,21 (м, 2H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,42-2,22 (м, 2H), 2,22-2,04 (м, 2H). Изомер, элюированный медленнее при 14,00 мин, получали как соединение 11 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[пирролидин-3-ил]тетрагидропиримидин-2(1H)-он, изомер 4) в виде грязновато-белого твердого вещества (0,500 мг, 3,13%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2), обнаружено 330, 332 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J = 8,9, 5,4$ Гц, 1H), 4,54-4,43 (м, 1H), 3,64-3,54 (м, 1H), 3,51-3,36 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,50-2,33 (м, 2H), 2,25-2,14 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H).

Пример 13. Соединение 12 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 1), соединение 13 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 2), соединение 14 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 3) и соединение 15 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 4)



[0311] Стадия а:

[0312] К перемешиваемому раствору этил-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)бутаноата (промежуточное соединение 2, пример 2) (0,250 г, 0,59 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЭА (0,120 г, 1,19 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (0,110 г, 0,59 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и добавляли NaBH_3CN (75,0 мг, 1,20 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов, гасили водой (15 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 75% АСН в воде (с 0,05% ТФК), с получением *трет*-бутил-3-[[2-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-4-этоксид-4-оксобутил]амино]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,200 г, 57%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 591, 593 (3 : 2), обнаружено 591, 593 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,50 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,46-5,29 (м, 2H), 4,45-4,26 (м, 1H), 4,10 (к, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,97-3,72 (м, 4H), 3,68-3,49 (м, 3H), 3,48-3,38 (м, 2H), 3,13-2,87 (м, 2H), 2,49-2,31 (м, 1H), 2,19-1,96 (м, 1H), 1,48 (д, $J = 1,5$ Гц, 9H), 1,17 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,00 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 0,06 (с, 9H).

[0313] Стадия b:

[0314] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-[[2-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-4-этоксид-4-оксобутил]амино]пирролидин-1-

карбоксилата (0,200 г, 0,34 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (28,0 мг, 0,68 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 85% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением *трет*-бутил-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1'-карбоксилата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,140 г, 76%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₅Si [M + H]⁺: 545, 547 (3 : 2), обнаружено 545, 547 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,41 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,39-5,21 (м, 2H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,57-4,40 (м, 1H), 3,91-3,70 (м, 3H), 3,66-3,46 (м, 3H), 3,46-3,36 (м, 2H), 2,88-2,59 (м, 2H), 2,26-2,02 (м, 2H), 1,57-1,36 (м, 9H), 0,97 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 0,06 (с, 9H).

[0315] Стадия с:

[0316] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1-карбоксилата (0,130 г, 0,24 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,50 мл, 6,73 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Select CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 35% В за 6,5 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания 1: 6,45 мин; время удерживания 2: 6,84 мин. Диастереомер, элюированный быстрее при 6,45 мин, получали как 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3'-бипирролидин]-2-он, диастереоизомер 1, в виде светло-розового твердого вещества (17,4 мг, 20%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,55 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,72-4,58 (м, 1H), 4,53-4,36 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,59-3,40 (м, 3H), 3,36-3,26 (м, 1H), 2,90-2,64 (м, 2H), 2,40-2,15 (м, 2H). Диастереомер, элюированный медленнее при 6,84 мин, получали как 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3'-бипирролидин]-2-он, диастереоизомер 2, в виде светло-розового твердого вещества (19,0 мг, 22%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 8,54 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,66-4,52 (м, 1H),

4,52 - 4,36 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,74 - 3,63 (м, 1H), 3,61 - 3,40 (м, 3H), 3,39 - 3,24 (м, 1H), 2,88 - 2,64 (м, 2H), 2,42- 2,14 (м, 2H).

[0317] Стадия d:

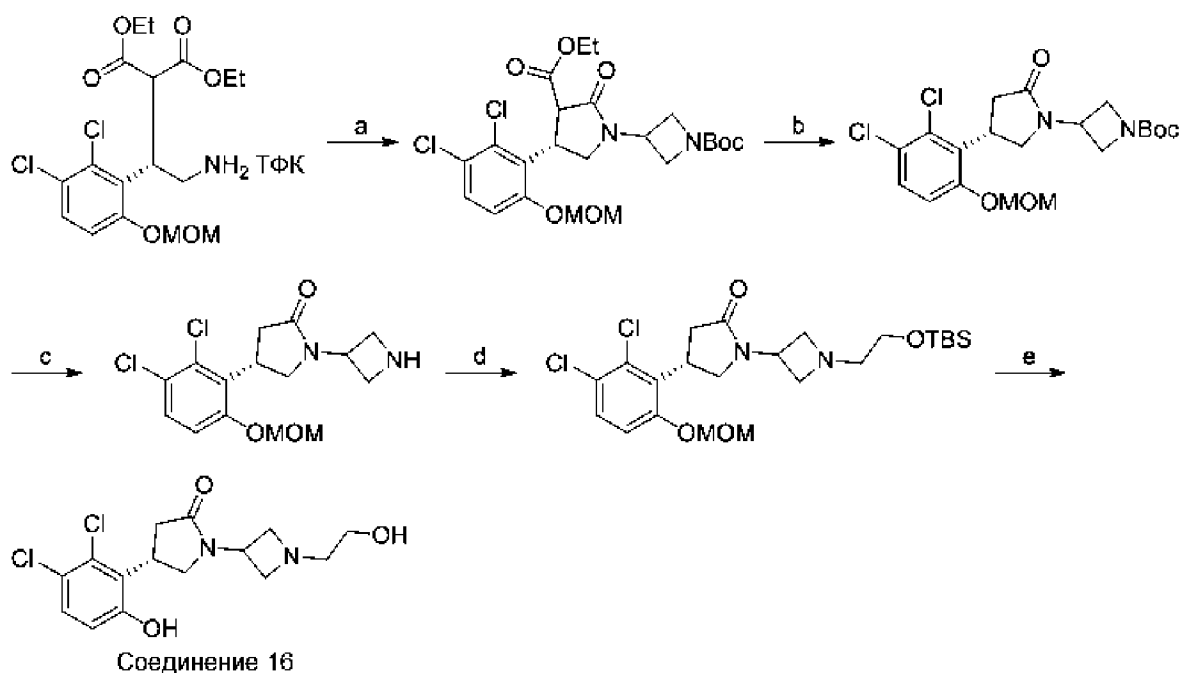
[0318] Разделяли 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, диастереомер 1 (15,0 мг, 0,04 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 7 M NH₃·MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 13 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 8,54 мин; время удерживания 2: 11,21 мин. Изомер, элюированный быстрее при 8,54 мин, получали как соединение 12 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 1) в виде грязновато-белого твердого вещества (3,10 мг, 23%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,72-4,58 (м, 1H), 4,48-4,31 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 2H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,82 (дд, J = 17,1, 7,7 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 17,1, 10,9 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H). Изомер, элюированный медленнее при 11,21 мин, получали как соединение 13 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 2) в виде грязновато-белого твердого вещества (3,50 мг, 27%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,72-4,58 (м, 1H), 4,48-4,31 (м, 1H), 3,80-3,78 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 2H), 3,10-2,96 (м, 2H), 2,82 (дд, J = 17,1, 7,7 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 17,1, 10,9 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 2,06-1,94 (м, 1H).

[0319] Стадия e:

[0320] Разделяли 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, диастереомер 2 (15,0 мг, 0,04 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 7 M NH₃·MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В за 17 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 8,54 мин; время удерживания 2: 11,21 мин. Изомер, элюированный быстрее при 8,54 мин, получали как соединение 14 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 3) в виде грязновато-белого твердого вещества (2,70 мг, 20%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 4,48-4,31 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H),

3,08-2,95 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,21-2,06 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H). Изомер, элюированный медленнее при 11,21 мин, получали как соединение 15 (4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-[1,3-бипирролидин]-2-он, изомер 4) в виде грязновато-белого твердого вещества (3,50 мг, 27%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 4,48-4,31 (м, 1H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 3,08-2,95 (м, 2H), 2,81-2,69 (м, 2H), 2,21-2,06 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H).

Пример 14. Соединение 16 ((4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]пирролидин-2-он)



[0321] Стадия а:

[0322] Смесь соли 1,3-диэтил-2-[(1S)-2-амино-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]пропандиоата с трифторуксусной кислотой (1,00 г, 1,91 ммоль), *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,490 г, 2,87 ммоль), $NaBH(OAc)_3$ (1,22 г, 5,74 ммоль) и $NaOAc$ (0,150 г, 1,91 ммоль) в ДХЭ (20 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа. Полученную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением этил-(4S)-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде грязновато-белого твердого вещества (0,570 г, 57%): ЖХМС (ИЭР), расч. для

$C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_7$ $[M + Na]^+$: 539, 541 (3 : 2), обнаружено 539, 541 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 5,13-4,99 (м, 1H), 4,98-4,84 (м, 1H), 4,31-4,13 (м, 4H), 4,11-3,84 (м, 4H), 3,72 (дд, $J = 9,0, 7,1$ Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,30 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

[0323] Стадия b:

[0324] Смесь этил-(4*S*)-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,560 г, 1,09 ммоль) и LiOH·H₂O (0,320 г, 7,68 ммоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь подкисляли лимонной кислотой до pH 4-5 и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Растворяли остаток в толуоле (12 мл) и перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. Охлаждали полученную смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении.

Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 47% ACN в воде (с 10 mM NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-3-[(4*S*)-4-[2,3-дихлор-6-

(метоксиметокси)фенил]-2-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде грязновато-белого твердого вещества (0,390 г, 80%): ЖХМС (ИЭР), расч. для

$C_{20}H_{26}Cl_2N_2O_5$ $[M + H]^+$: 445, 447 (3 : 2), обнаружено 445, 447 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,24-5,12 (м, 2H), 5,12-5,05 (м, 1H), 4,54-4,44 (м, 1H), 4,19 (дт, $J = 15,3, 8,7$ Гц, 2H), 4,04 (дд, $J = 9,4, 5,4$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J = 9,2, 5,4$ Гц, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,75 (дд, $J = 9,2, 6,7$ Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,88-2,73 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

[0325] Стадия c:

[0326] Раствор *трет*-бутил-3-[(4*S*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (0,390 г, 0,87 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФК (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 23% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (4*S*)-1-(азетидин-3-ил)-4-[2,3-дихлор-6-метоксиметокси)фенил]пирролидин-2-она в виде желтого маслянистого вещества (0,170 г, 59%): ЖХМС (ИЭР), расч. для

$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), обнаружено 345, 347 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (дд, $J = 9,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 9,0, 1,4$ Гц, 1H), 5,25-5,07 (м, 3H), 4,54-4,38 (м, 1H), 4,01-3,88 (м, 5H), 3,77 (дд, $J = 9,2, 6,8$ Гц, 1H), 3,47 (д, $J = 1,8$ Гц, 3H), 2,83-2,73 (м, 2H).

[0327] Стадия d:

[0328] К раствору (4*S*)-1-(азетидин-3-ил)-4-[2,3-дихлор-6-метоксиметокси)фенил]пирролидин-2-она (0,170 г, 0,51 ммоль) и K_2CO_3 (0,210 г, 1,54 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (0,240 г, 1,03 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80 °C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 80% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением (4*S*)-1-(1-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]азетидин-3-ил)-4-[2,3-дихлор-6-метоксиметокси)фенил]пирролидин-2-она в виде желтого маслянистого вещества (0,100 г, 41%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{23}H_{36}Cl_2N_2O_4Si$ $[M + H]^+$: 503, 505 (3 : 2), обнаружено 503, 505 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,24-5,09 (м, 2H), 4,95-4,81 (м, 1H), 4,53-4,36 (м, 1H), 3,90-3,87 (м, 1H), 3,74-3,63 (м, 5H), 3,46 (с, 3H), 3,41-3,26 (м, 2H), 2,87-2,69 (м, 2H), 2,63 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

[0329] Стадия e:

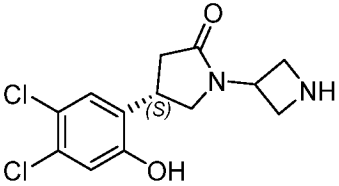
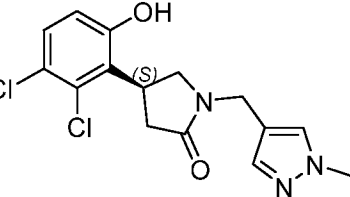
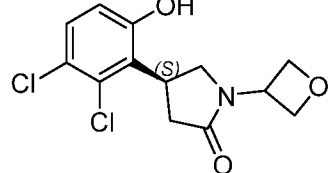
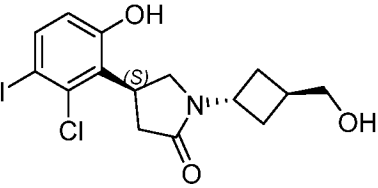
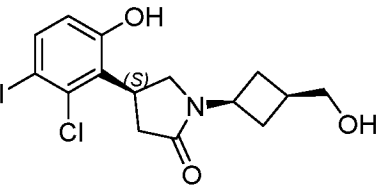
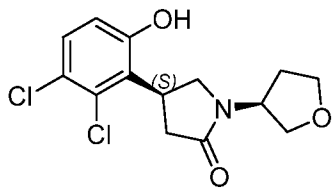
[0330] К раствору (4*S*)-1-(1-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]азетидин-3-ил)-4-[2,3-дихлор-6-метоксиметокси)фенил]пирролидин-2-она (0,100 г, 0,19 ммоль) в MeOH (0,5 мл) добавляли HCl (4 M, 1,5 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 23% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением продукта. Очищали продукт препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2 M NH_3 -MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В за 16 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 10,48 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 16 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-ил]пирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (32,0 мг, 46%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 345, 347 (3 : 2), обнаружено 345, 347 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, J

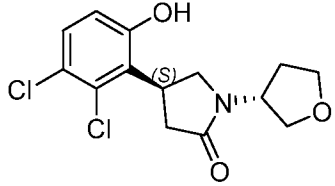
= 8,8 Гц, 1H), 4,83-4,73 (м, 1H), 4,51-4,34 (м, 1H), 3,91 (т, $J = 9,5$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J = 9,3$, 6,8 Гц, 1H), 3,71-3,68 (м, 2H), 3,58 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,46-3,42 (м, 2H), 2,89-2,75 (м, 1H), 2,73-2,62 (м, 3H).

[0331] Соединения в таблице А, представленной ниже, получали аналогично соединению 16.

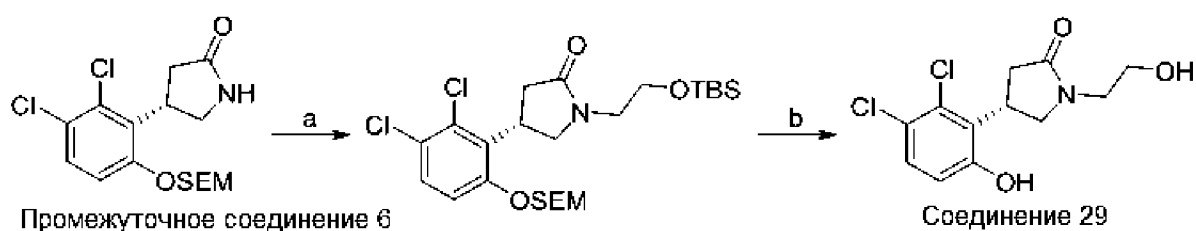
Таблица А.

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
17		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пиролдин-4-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,46-4,33 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,66 (дд, $J = 9,3$, 6,7 Гц, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,82 (дд, $J = 17,0$, 7,7 Гц, 1H), 2,76-2,68 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 2H), 1,36-1,28 (м, 2H).
18		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 320, 322 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,51-4,37 (м, 1H), 4,22-4,15 (м, 1H), 3,85-3,69 (м, 6H), 2,92 (дд, $J = 16,9$, 8,0 Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H).
19		(4S)-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 301, 303 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,99-4,87 (м, 1H), 4,59-4,42 (м, 3H), 4,39-4,24 (м, 2H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,79 (дд, $J = 9,0$, 6,6 Гц, 1H), 2,93-2,69 (м, 2H).
20		(4S)-1-(азетидин-3-илметил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 315, 317 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,24 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,50-4,32 (м, 1H), 3,87-3,57 (м, 6H), 3,52-3,34 (м, 2H), 3,21-2,99 (м, 1H), 2,86-2,63 (м, 2H).
21		(4S)-1-(2-аминоэтил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 289, 291 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,50-4,41 (м, 1H), 3,81-3,76 (м, 1H), 3,67 (дд, $J = 9,4$, 6,4 Гц, 1H), 3,52-3,43 (м, 2H), 2,91 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,86-2,70 (м, 2H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
22		(4S)-1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 301, 303 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,32 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,55-4,47 (м, 2H), 4,33-4,24 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H), 3,63 (дд, J = 9,0, 7,0 Гц, 1H), 2,88 (дд, J = 17,0, 9,2 Гц, 1H), 2,70 (дд, J = 17,0, 8,4 Гц, 1H).
23		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(1-метилпиррололин-4-ил)метил]пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 340, 342 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,57 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,53-4,26 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,62 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 2,86 (дд, J = 17,0, 7,9 Гц, 1H), 2,68 (дд, J = 17,0, 9,0 Гц, 1H).
24		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(оксетан-3-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 302, 304 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,37-5,25 (м, 1H), 4,97-4,79 (м, 4H), 4,55-4,83 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,94 (дд, J = 9,2, 6,7 Гц, 1H), 2,90-2,65 (м, 2H).
25		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)пирролидин-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 4,49-4,36 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,81 (дд, J = 9,4, 6,9 Гц, 1H), 3,65 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,84 (дд, J = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,69 (дд, J = 17,0, 10,8 Гц, 1H), 2,50-2,31 (м, 3H), 2,13-2,03 (м, 2H).
26		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)пирролидин-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,60-4,49 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,75 (дд, J = 9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,51 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,85 (дд, J = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,69 (дд, J = 17,0, 10,9 Гц, 1H), 2,28-2,17 (м, 3H), 2,13-2,03 (м, 2H).
27		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[оксолан-3-ил]пирролидин-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 316, 318 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,89-4,80 (м, 1H), 4,45-4,36 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,90 (дд, J = 9,7, 3,3 Гц, 1H), 3,86-3,70 (м, 3H), 3,66 (дд, J = 9,5, 6,6 Гц, 1H), 2,84-2,65 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 1H), 2,08-1,98 (м, 1H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
28		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[оксолан-3-ил]пирролидин-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 316, 318 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,89-4,80 (м, 1H), 4,45-4,35 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,88-3,73 (м, 4H), 3,67 (дд, <i>J</i> = 9,5, 6,5 Гц, 1H), 2,84-2,66 (м, 2H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H).

Пример 15. Соединение 29 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он)



[0332] Стадия а:

[0333] К перемешиваемой смеси (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение 6, пример 6) (0,160 г, 0,42 ммоль) в ТГФ (2 мл) по частям добавляли NaH (68,0 мг, 1,70 ммоль, 60% в масле) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут и добавляли (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилан (0,410 г, 1,70 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 60 °С в течение 16 часов, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) при 0 °С и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением (*S*)-1-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-она в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,240 г, 95%). ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₄H₄₁Cl₂NO₄Si₂ [M + H]⁺: 534, 536 (3 : 2), обнаружено 534, 536 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,25-5,21 (м, 2H), 4,45-4,35 (м, 1H), 3,86-3,68 (м, 5H), 3,703,62 (м, 2H), 3,343,25 (м, 1H), 2,82 (дд, *J* = 16,9, 8,1 Гц, 1H), 2,68 (дд, *J* = 16,9, 10,8 Гц, 1H), 0,980,93 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,09 (д, *J* = 3,3 Гц, 6H), 0,02 (с, 9H).

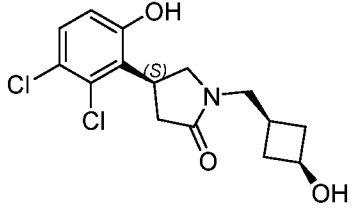
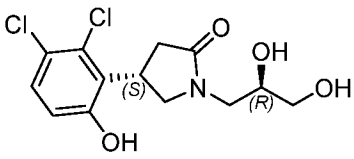
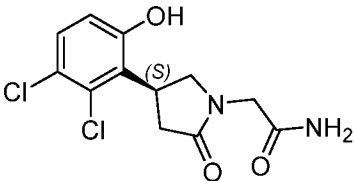
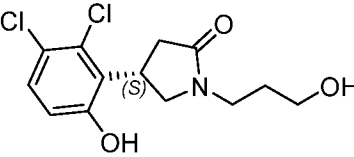
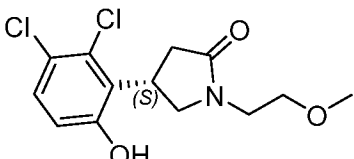
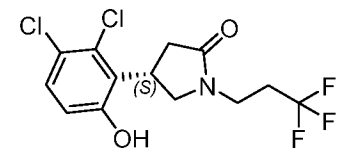
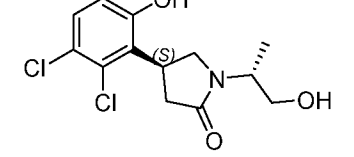
[0334] Стадия b:

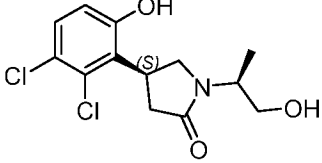
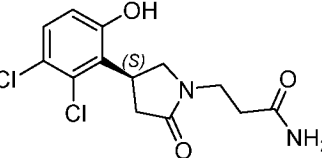
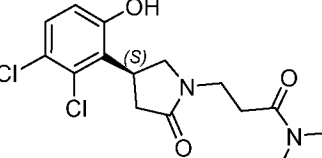
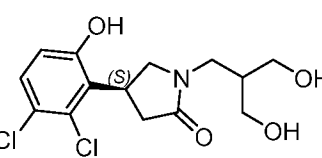
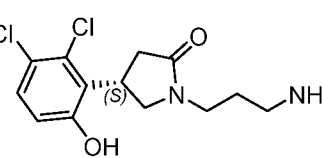
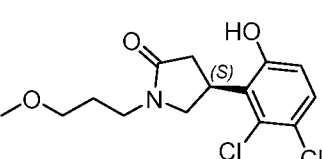
[0335] К перемешиваемому раствору (*S*)-1-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-она (0,200 г, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl (6 М, 1 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IH, 2,0 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,2% ДЭА)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 22 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 15,71 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 29 ((*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (69,1 мг, 61%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₂H₁₃Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 290, 292 (3 : 2), обнаружено 290, 292 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,50-4,37 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 3H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,87 (дд, *J* = 16,9, 7,9 Гц, 1H), 2,68 (дд, *J* = 16,9, 10,8 Гц, 1H).

[0336] Соединения в таблице В, представленной ниже, получали аналогично соединению 29.

Таблица В.

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
30		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2 <i>S</i>)-2,3-дигидроксипропил]пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 320, 322 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,51-4,37 (м, 1H), 3,92-3,79 (м, 2H), 3,78 (дд, <i>J</i> = 9,5, 7,1 Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 2H), 3,45 (дд, <i>J</i> = 6,0, 2,3 Гц, 2H), 2,87 (дд, <i>J</i> = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,70 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,8 Гц, 1H).
31		(<i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-((3-гидроксициклобутил)метил)пирролидин-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,25 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,48-4,33 (м, 2H), 3,74-3,62 (м, 2H), 3,53 (дд, <i>J</i> = 13,6, 8,7 Гц, 1H), 3,34-3,18 (м, 1H), 2,87 (дд, <i>J</i> = 17,0, 7,9 Гц, 1H), 2,68 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,9 Гц, 1H), 2,59-2,48 (м, 1H), 2,20-2,01 (м, 3H), 1,18 (дд, <i>J</i> = 17,4, 6,4 Гц, 1H).

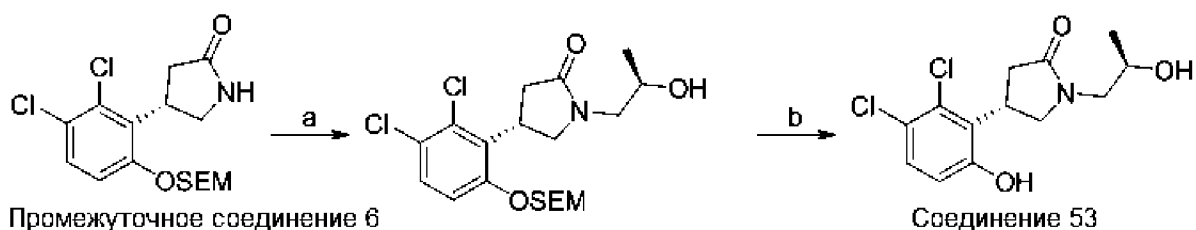
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
32		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-((3-гидроксициклобутил)метил)пирролидин-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 330, 332 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,46-4,33 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,76-3,63 (м, 2H), 3,49 (дд, J = 13,6, 7,4 Гц, 1H), 3,27 (дд, J = 13,6, 7,1 Гц, 1H), 2,84 (дд, J = 16,9, 7,9 Гц, 1H), 2,66 (дд, J = 17,0, 10,9 Гц, 1H), 2,48-2,38 (м, 2H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,73-1,62 (м, 2H).
33		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 320, 322 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,50-4,37 (м, 1H), 3,91-3,79 (м, 3H), 3,59-3,49 (м, 3H), 3,36-3,33 (м, 1H), 2,91 (дд, J = 17,0, 8,0 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 17,0, 10,8 Гц, 1H).
34		2-[(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]ацетамид	[M + H] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,57-4,45 (м, 1H), 4,18 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 3,92-3,75 (м, 2H), 3,70 (дд, J = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 2,87 (дд, J = 17,0, 7,7 Гц, 1H), 2,74 (дд, J = 17,1, 10,8 Гц, 1H).
35		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидроксипропил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,73 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,68-3,46 (м, 3H), 3,41-3,33 (м, 1H), 2,85 (дд, J = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,68 (дд, J = 17,0, 10,9 Гц, 1H), 1,85-1,75 (м, 2H).
36		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 3,78 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,61-3,54 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,87 (дд, J = 17,0, 8,0 Гц, 1H), 2,66 (дд, J = 16,9, 10,8 Гц, 1H).
37		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 342, 344 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,80-3,52 (м, 4H), 2,83 (дд, J = 17,0, 7,7 Гц, 1H), 2,68 (дд, J = 17,0, 10,8 Гц, 1H), 2,57-2,46 (м, 2H).
38		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[1-гидроксипропан-2-ил]пирролидин-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,80-3,63 (м, 3H), 3,57 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц,

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
			1H), 2,92 (дд, <i>J</i> = 16,9, 8,1 Гц, 1H), 2,66 (дд, <i>J</i> = 16,8, 10,9 Гц, 1H), 1,23 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H).
39		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[1-гидроксипропан-2-ил]пирролидин-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,35-4,26 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,66 (дд, <i>J</i> = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 3,60 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 2,83 (дд, <i>J</i> = 17,0, 7,7 Гц, 1H), 2,78-2,66 (м, 1H), 1,15 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H).
40		(<i>S</i>)-3-(4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-окоспирролидин-1-ил)пропанамид	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,25 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,77 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,46-4,31 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,65-3,54 (м, 2H), 2,83 (дд, <i>J</i> = 17,0, 7,9 Гц, 1H), 2,65 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,8 Гц, 1H), 2,50 (т, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H).
41		(<i>S</i>)-3-(4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-окоспирролидин-1-ил)- <i>N,N</i> -диметилпропанамид	[M + H] ⁺ : 345, 347 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,24 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,31 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 2H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,83 (дд, <i>J</i> = 16,9, 7,8 Гц, 1H), 2,75-2,57 (м, 3H).
42		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропил]пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 334, 336 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,51-4,37 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,68-3,55 (м, 4H), 3,49 (дд, <i>J</i> = 14,0, 7,7 Гц, 1H), 3,36 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 2,88 (дд, <i>J</i> = 17,1, 7,7 Гц, 1H), 2,71 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,9 Гц, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H).
43		(4 <i>S</i>)-1-(3-аминопропил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролин-2-он	[M + H] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,28 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,59-3,50 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,86 (дд, <i>J</i> = 17,1, 7,6 Гц, 1H), 2,75 (дд, <i>J</i> = 17,2, 10,9 Гц, 1H), 2,02-1,89 (м, 2H).
44		(<i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-метоксипропил)пирролин-2-он	[M + H] ⁺ : 318, 320 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,79 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,55-3,43 (м, 3H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,86 (дд, <i>J</i> = 17,0, 7,9 Гц, 1H), 2,67 (дд, <i>J</i> = 16,9, 10,8 Гц, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
45		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 332, 334 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,48-4,34 (м, 1H), 3,73 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 2,83 (дд, J = 16,9, 7,8 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 16,9, 10,8 Гц, 1H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).
46		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-((3-гидроксиметил)азетидин-3-ил)метил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 345, 347 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,51-4,46 (м, 1H), 3,81-3,45 (м, 10H), 2,86 (дд, J = 17,1, 7,5 Гц, 1H), 2,71 (дд, J = 17,1, 11,0 Гц, 1H).
47		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидроксибутил]пирролидин-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 318, 320 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,35 (м, 1H), 3,87-3,75 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 2H), 3,53-3,37 (м, 2H), 2,85 (дд, J = 16,9, 7,8 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 16,9, 10,9 Гц, 1H), 1,83-1,58 (м, 2H), 1,22 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
48		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидроксибутил]пирролидин-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 318, 320 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 1H), 3,74-3,69 (м, 2H), 3,54-3,54 (м, 1H), 3,36-3,28 (м, 1H), 2,84 (дд, J = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,69 (дд, J = 17,0, 10,9 Гц, 1H), 1,83-1,53 (м, 2H), 1,22 (д, J = 6,2 Гц, 3H).
49		(4S)-1-[(2R)-2-амино-3-гидроксипропил]-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,96-7,93 (шс, 3H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,33 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 3,71-3,43 (м, 6H), 3,18 (дд, J = 13,9, 6,2 Гц, 1H), 2,66 (дд, J = 16,7, 8,3 Гц, 1H), 2,57-2,52 (м, 1H).
50		(4S)-1-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропил]-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,92-7,87 (шс, 3H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,33 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 4,34-4,24 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 3H), 3,54-3,43 (м, 3H), 3,19 (дд, J = 14,1, 5,5 Гц, 1H), 2,64 (дд, J = 16,7, 8,2 Гц, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
51		(4 <i>S</i>)-1-[3-амино-2-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пропил]пирролин-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,40 (м, 1H), 3,91-3,71 (м, 3H), 3,49-3,35 (м, 2H), 2,91-2,75 (м, 2H), 2,75-2,63 (м, 2H).
52		(4 <i>S</i>)-1-[3-амино-2-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пропил]пирролин-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,50-4,36 (м, 1H), 3,89-3,81 (м, 3H), 3,45 (дд, J = 14,0, 5,0 Гц, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 2,92 (дд, J = 17,0, 8,0 Гц, 1H), 2,78 (дд, J = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 2,70-2,63 (м, 2H).

Пример 16. Соединение 53 ((*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-((*R*)-2-гидроксипропил)пирролидин-2-он)



[0337] Стадия а:

[0338] К перемешиваемому раствору (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение 6, пример 6) (0,200 г, 0,53 ммоль) и (*R*)-пропиленоксида (62,0 мг, 1,06 ммоль) в *i*-PrOH (2 мл) Cs₂CO₃ (0,340 г, 1,06 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 16 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 60% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1-[(2*R*)-2-гидроксипропил]пирролидин-2-она в виде желтого маслянистого вещества (0,200 г, 78%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₉H₂₉Cl₂NO₄Si [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2), обнаружено 434, 436 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,31-5,21 (м, 2H), 4,52-4,40 (м, 1H), 4,18-4,03 (м, 1H), 3,85-3,60 (м, 4H), 3,58-3,38 (м, 1H), 3,28 (дд, J = 29,4, 14,1 Гц, 1H), 2,90-2,74 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,02 (д, J = 2,0 Гц, 9H).

[0339] Стадия b:

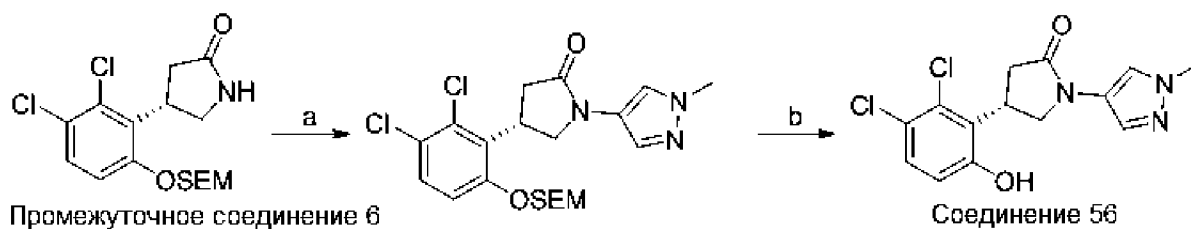
[0340] К перемешиваемому раствору (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1-[(2*R*)-2-гидроксипропил]пирролидин-2-она (0,200 г, 0,46 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,50 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию смесь в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 3 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2*M* NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 10% до 10% за 18 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 15,93 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 53 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*R*)-2-гидроксипропил]пирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (40,0 мг, 28%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₃H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 304, 306 (3 : 2), обнаружено 304, 306 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,40 (дд, *J* = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 2,88 (дд, *J* = 16,9, 8,0 Гц, 1H), 2,68 (дд, *J* = 16,9, 10,9 Гц, 1H), 1,21 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H).

[0341] Соединения в таблице С, представленной ниже, получали аналогично соединению 53.

Таблица С.

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
54		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2 <i>S</i>)-2-гидроксипропил]пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,50-4,36 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,89-3,79 (м, 2H), 3,40 (дд, <i>J</i> = 13,8, 4,4 Гц, 1H), 3,24 (дд, <i>J</i> = 13,8, 7,2 Гц, 1H), 2,91 (дд, <i>J</i> = 16,9, 8,1 Гц, 1H), 2,66 (дд, <i>J</i> = 16,9, 10,8 Гц, 1H), 1,20 (д, <i>J</i> = 6,3 Гц, 3H).
55		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 334, 336 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,36 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 2H), 3,51-3,38 (м, 4H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 1,20 (с, 3H).

Пример 17. Соединение 56 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-метилпиразол-4-ил)пирролидин-2-он)



[0342] Стадия а:

[0343] К перемешиваемому раствору (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение 6, пример 6) (50,0 мг, 0,53 ммоль) и 4-бром-1-метилпиразола (32,0 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли CuI (5,06 мг, 0,03 ммоль), DMEDA (2,00 мг, 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (55,0 мг, 0,40 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота.

Перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота.

После охлаждения до комнатной температуры разбавляли полученную смесь водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 55% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-1-(1-метилпиразол-4-ил)пирролидин-2-она в виде светло-желтого маслянистого вещества (60,0 мг, 99%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₀H₂₇Cl₂N₃O₃Si [M + H]⁺: 456, 458 (3 : 2), обнаружено 456, 458 (3 : 2).

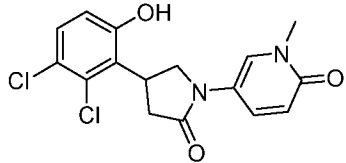
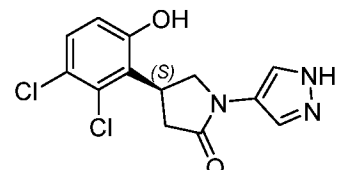
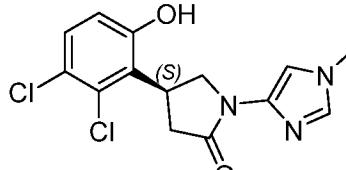
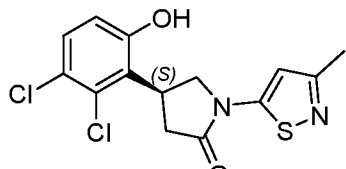
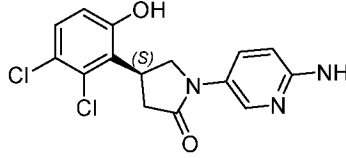
[0344] Стадия b:

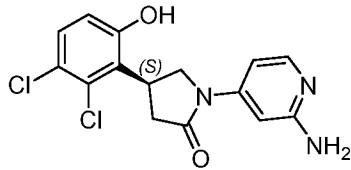
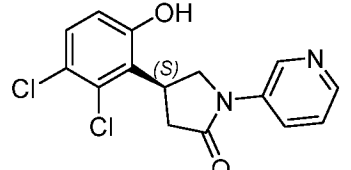
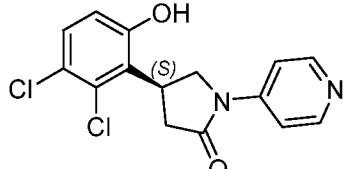
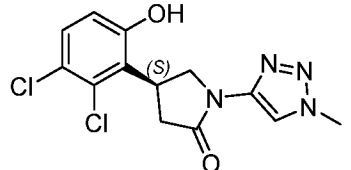
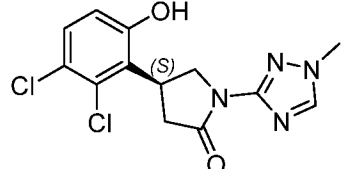
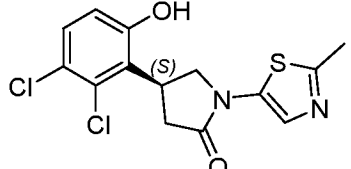
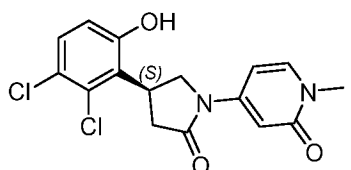
[0345] Раствор (4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-1-(1-метилпиразол-4-ил)пирролидин-2-она (60,0 мг, 0,13 ммоль) и ТФК (0,5 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 30% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением продукта. Очищали продукт препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2 М NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 14 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 8,54 мин; время удерживания 2: 11,46 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 56 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-метилпиразол-4-ил)пирролидин-2-он) в виде грязновато-

белого твердого вещества (12,0 мг, 27%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2), обнаружено 326, 328 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,03-2,78 (м, 2H).

[0346] Соединения в таблице D, представленной ниже, получали аналогично соединению 56.

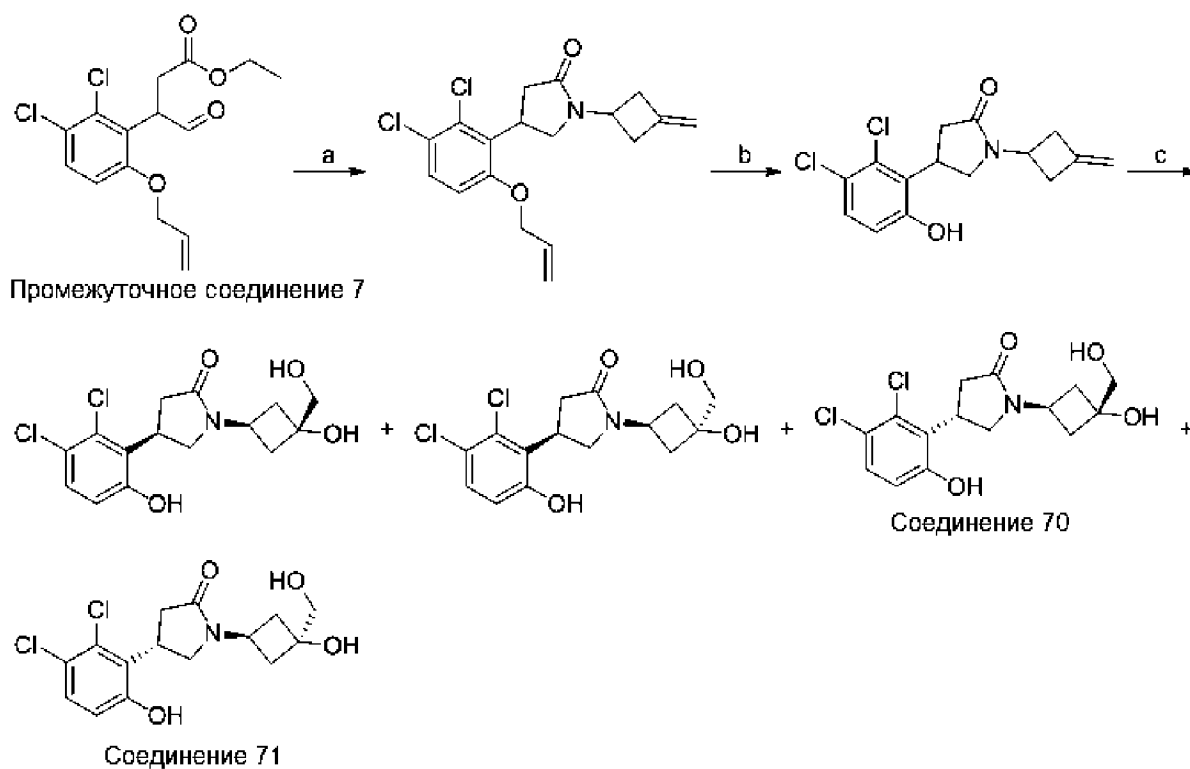
Таблица D.

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: $(M + H)^+$ и 1H ЯМР
57		5-[4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]-1-метилпиридин-2-он	$[M + H]^+$: 353, 355 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J = 9,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,12-3,98 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,99 (дд, $J = 17,3, 7,6$ Гц, 1H), 2,87 (дд, $J = 17,3, 10,8$ Гц, 1H).
58		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1H-пирозол-4-ил)пирролидин-2-он	$[M + H]^+$: 312, 314 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (с, 2H), 7,38 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,50-4,34 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,79 (дд, $J = 9,3, 6,9$ Гц, 1H), 2,75 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H).
59		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пирролидин-2-он	$[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,48 (с, 1H), 7,46-7,33 (м, 3H), 6,85 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 1H), 4,16-4,10 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,96-3,89 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 2H).
60		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-метилизотиазол-5-ил)пирролидин-2-он	$[M + H]^+$: 343, 345 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,31-4,23 (м, 1H), 4,05 (дд, $J = 9,6, 6,3$ Гц, 1H), 3,11-2,89 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).
61		(S)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	$[M + H]^+$: 338, 340 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08 (дд, $J = 2,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J = 8,9, 2,7$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J = 9,0, 0,8$ Гц, 1H), 4,62-4,49 (м, 1H), 4,13-4,01 (м, 2H), 2,98 (дд, $J = 17,2, 7,6$ Гц, 1H), 2,88 (дд, $J = 17,3, 10,8$ Гц, 1H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
62		(S)-1-(2-аминопиридин-4-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 338, 340 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,84 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 6,1, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,60-4,47 (м, 1H), 4,18-4,04 (м, 2H), 3,09 (дд, J = 17,5, 8,0 Гц, 1H), 2,91 (дд, J = 17,5, 10,8 Гц, 1H).
63		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 323, 325 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,97 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,20-8,14 (м, 1H), 7,49 (дд, J = 8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,26-4,15 (м, 2H), 3,07 (дд, J = 17,4, 7,7 Гц, 1H), 2,95 (дд, J = 17,4, 10,8 Гц, 1H).
64		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(пиридин-4-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 323, 325 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50-8,44 (м, 2H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,30 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,63-4,53 (м, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 4,13 (дд, J = 9,4, 7,0 Гц, 1H), 3,11 (дд, J = 17,6, 7,8 Гц, 1H), 2,96 (дд, J = 17,6, 10,8 Гц, 1H).
65		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 327, 329 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,30 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,78-4,55 (м, 1H), 4,39-4,01 (м, 5H), 3,18-2,76 (м, 2H).
66		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 327, 329 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,30 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,63-4,51 (м, 1H), 4,22-4,14 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H).
67		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-метилтиазол-5-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 343, 335 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,33-7,24 (м, 2H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,70-4,55 (м, 1H), 4,25-4,14 (м, 1H), 4,02 (дд, J = 9,4, 6,5 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H).
68		(S)-4-(4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он	[M + H] ⁺ : 353, 355 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,57 (с, 1H), 7,64 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,37-4,26 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,82 (дд, J = 9,7, 6,4 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,91-2,77 (м, 2H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
69		(S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 356, 358 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆ + D ₂ O) δ 7,99 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,51-4,33 (м, 1H), 4,11 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,82-3,66 (м, 2H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,74 (д, J = 8,9 Гц, 2H).

Пример 18. Соединение 70 ((4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил]пирролидин-2-он, изомер 3) и соединение 71 ((4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил]пирролидин-2-он, изомер 4)



[0347] Стадия а:

[0348] К перемешиваемому раствору этил-3-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-4-оксобутаноата (промежуточное соединение 7, пример 7) (0,300 г, 0,91 ммоль) и гидрохлоридной соли 3-метиленициклобутан-1-амина (0,108 г, 1,00 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли ТЭА (0,280 г, 2,72 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0,580 г, 2,72 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали

фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 70% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 4-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(3-метиленциклобутил)пирролидин-2-она (0,220 г, 69%) в виде светло-желтого маслянистого вещества: ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{18}H_{19}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2), обнаружено 352, 354 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,07-5,91 (м, 1H), 5,39-5,26 (м, 2H), 4,90-4,74 (м, 3H), 4,63-4,48 (м, 2H), 4,48-4,34 (м, 1H), 3,80-3,64 (м, 2H), 2,99-2,77 (м, 5H), 2,71 (дд, $J = 17,1, 10,8$ Гц, 1H).

[0349] Стадия b:

[0350] К перемешиваемому раствору 4-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(3-метиленциклобутил)пирролидин-2-она (0,220 г, 0,63 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (72,2 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли $NaBH_4$ (35,4 мг, 0,94 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 60% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-метиленциклобутил)пирролидин-2-она в виде бесцветного маслянистого вещества (80,0 мг, 37%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{15}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 312, 314 (3 : 2), обнаружено 312, 314 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,90-4,81 (м, 2H), 4,73-4,61 (м, 1H), 4,39-4,24 (м, 1H), 3,89-3,86 (м, 1H), 3,69 (дд, $J = 9,6, 5,6$ Гц, 1H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,86-2,72 (м, 3H), 1,77-1,70 (м, 1H).

[0351] Стадия с:

[0352] К перемешиваемой смеси 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-метиленциклобутил)пирролидин-2-она (80,0 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (0,8 мл), ацетоне (0,8 мл) и H_2O (0,8 мл) добавляли NMO (45,0 мг, 0,38 ммоль) и $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (18,9 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: ACN;

скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 28% В до 45% В за 4,3 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)пирролидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества. Разделяли 4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил)пирролидин-2-он с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: (*R,R*)Whelk-O 1, 21,1 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2 М NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 40 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 22,74 мин; время удерживания 2: 23,73 мин; время удерживания 3: 25,46 мин; время удерживания 4: 26,64 мин. Третий изомер, элюированный при 25,46 мин, получали как соединение 70 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил]пирролидин-2-он, изомер 3) в виде грязновато-белого твердого вещества (6,10 мг, 7%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₅H₁₇Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 346, 348 (3 : 2), обнаружено 346, 348 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,26 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,47-4,30 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,85 (дд, *J* = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,69 (дд, *J* = 17,0, 10,8 Гц, 1H), 2,60-2,43 (м, 2H), 2,21-2,03 (м, 2H). Четвертый изомер, элюированный при 26,64 мин, получали как соединение 71 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутил]пирролидин-2-он, изомер 4) (15,6 мг, 17%) в виде грязновато-белого твердого вещества: ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₅H₁₇Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 346, 348 (3 : 2), обнаружено 346, 348 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,49-4,34 (м, 1H), 4,29-4,25 (м, 1H), 3,92-3,73 (м, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,85 (дд, *J* = 17,0, 7,8 Гц, 1H), 2,71 (дд, *J* = 17,1, 10,8 Гц, 1H), 2,52-2,38 (м, 2H), 2,36-2,20 (м, 2H).

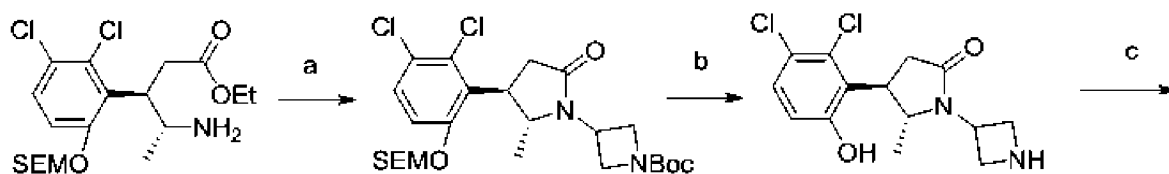
[0353] Соединения в таблице Е, представленной ниже, получали аналогично соединениям 70 и 71.

Таблица Е.

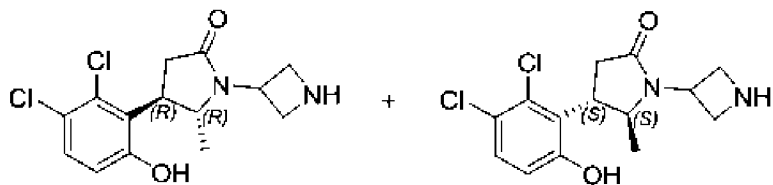
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
------------------	-----------	---------------------	---

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
72		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(изоксазол-4-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 313, 315 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,57 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 7,39 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,86 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,56-4,38 (м, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,80 (дд, <i>J</i> = 9,2, 6,6 Гц, 1H), 2,92-2,68 (м, 2H).
73		(<i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(5-метилизоксазол-3-ил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 327, 329 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,29 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,01 (дд, <i>J</i> = 10,0, 6,8 Гц, 1H), 2,99 (д, <i>J</i> = 17,6, 7,6 Гц, 1H), 2,89 (д, <i>J</i> = 17,6, 10,7 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H).
74		(<i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 336, 338 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 10,49 (с, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,88 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 4,29-4,17 (м, 1H), 3,79-3,70 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 1H), 2,96-2,75 (м, 4H), 2,67-2,59 (м, 2H).
75		1-[2-[(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]этил]пиперазин-2-он	[M + H] ⁺ : 372, 374 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,26 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,46-4,33 (м, 1H), 3,96-3,69 (м, 4H), 3,57-3,28 (м, 6H), 3,10-3,00 (м, 2H), 2,89 (дд, <i>J</i> = 16,9, 8,2 Гц, 1H), 2,61 (дд, <i>J</i> = 16,9, 10,7 Гц, 1H).

Пример 19. Соединение 76 ((4*R*,5*R*)-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он) и соединение 77 ((4*S*,5*S*)-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он)



Промежуточное соединение 8



Соединение 76

Соединение 77

[0354] Стадия а:

[0355] Смесь этил-(3*R*,4*R*)-*rel*-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пентаноата (промежуточное соединение 8, пример 8) (0,200 г, 0,36 ммоль), *tert*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,190 г, 1,10 ммоль), ТЭА (0,110 г, 1,10 ммоль) и NaBH(AcO)₃ (0,230 г, 1,10 ммоль) в ДХЭ (4 мл) перемешивали при 80 °С в течение 2 часов. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением *tert*-бутил-3-[(2*R*,3*R*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (смесь транс-изомеров) в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,190 г, 96%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₅Si [M + H]⁺: 545, 547 (3 : 2), обнаружено 545, 547 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,29-5,15 (м, 2H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,34 (дд, *J* = 9,4, 6,0 Гц, 1H), 4,26-4,17 (м, 3H), 4,07-3,97 (м, 2H), 3,72 (дд, *J* = 8,8, 7,4 Гц, 2H), 2,88 (д, *J* = 8,7 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,43 (д, *J* = 5,7 Гц, 3H), 0,95 (дд, *J* = 8,8, 7,4 Гц, 2H), 0,02 (с, 9H).

[0356] Стадия b:

[0357] Раствор *tert*-бутил-3-[(2*R*,3*R*)-*rel*-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (смесь транс-изомеров) (0,180 г, 0,33 ммоль) и ТФК (0,50 мл) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при

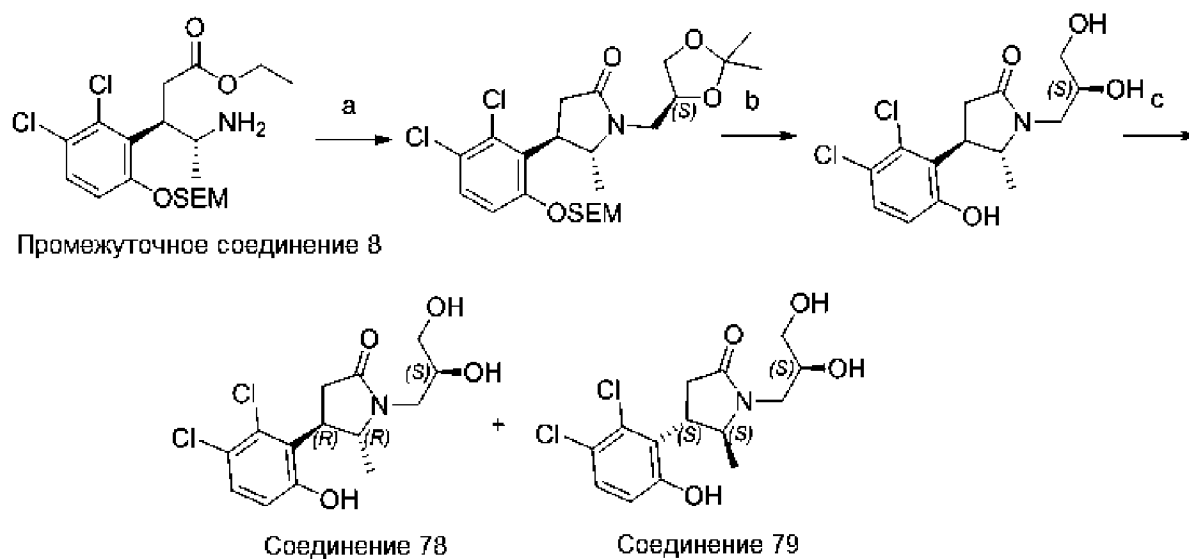
следующих условиях: колонка: X Bridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 45% В за 8 мин; детектор: УФ 220 нм; время удерживания: 7,23 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4*R*,5*R*)-rel-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества (76,0 мг, 52%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,28 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,76-4,66 (м, 2H), 4,52-4,31 (м, 3H), 4,05-3,87 (м, 2H), 2,86-2,82 (м, 2H), 1,30 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H).

[0358] Стадия с:

[0359] Разделяли (4*R*,5*R*)-rel-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он (76,0 мг, 0,18 ммоль) с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IH, 2,0 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,2% ИПС)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 20 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 8,68 мин; время удерживания 2: 16,63 мин. Выделяли энантиомер, элюированный быстрее, при 8,68 мин. Очищали продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 65% В за 4,3 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 76 ((4*R*,5*R*)-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (8,30 мг, 11%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,29 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,76-4,68 (м, 2H), 4,48-4,31 (м, 3H), 4,05-3,91 (м, 2H), 2,94-2,73 (м, 2H), 1,30 (д, *J* = 6,1 Гц, 3H). Выделяли энантиомер, элюированный медленнее, при 16,63 мин. Очищали продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 65% В за 4,3 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 77 ((4*S*,5*S*)-1-

(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (14,2 мг, 19%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317 (3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,76-4,67 (м, 2H), 4,50-4,31 (м, 3H), 4,03-3,90 (м, 2H), 2,86-2,83 (м, 2H), 1,29 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 20. Соединение 78 ((4*R*,5*R*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-5-метилпирролидин-2-он) и соединение 79 ((4*S*,5*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-5-метилпирролидин-2-он)



[0360] Стадия а:

[0361] Раствор этил-(3*R*,4*R*)-rel-4-амино-3-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)пентаноата (промежуточное соединение 8, пример 8) (0,300 г, 0,56 ммоль), (4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида (88,0 мг, 0,67 ммоль) и ТЭА (0,110 г, 1,12 ммоль) в ДХЭ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли $NaBH(AcO)_3$ (0,240 г, 1,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 65% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1-[[4*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]-5-метилпирролидин-2-она в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,150 г, 53%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{23}H_{35}Cl_2NO_5Si$ $[M + H]^+$: 504, 506 (3 : 2), обнаружено 504, 506 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,28-5,20 (м,

2H), 4,37-4,25 (м, 1H), 4,22-3,88 (м, 3H), 3,80-3,65 (м, 4H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,11-2,85 (м, 1H), 2,85-2,66 (м, 1H), 1,42 (д, $J = 2,3$ Гц, 3H), 1,38-1,31 (м, 6H), 1,02-0,88 (м, 2H), 0,02 (с, 9H).

[0362] Стадия b:

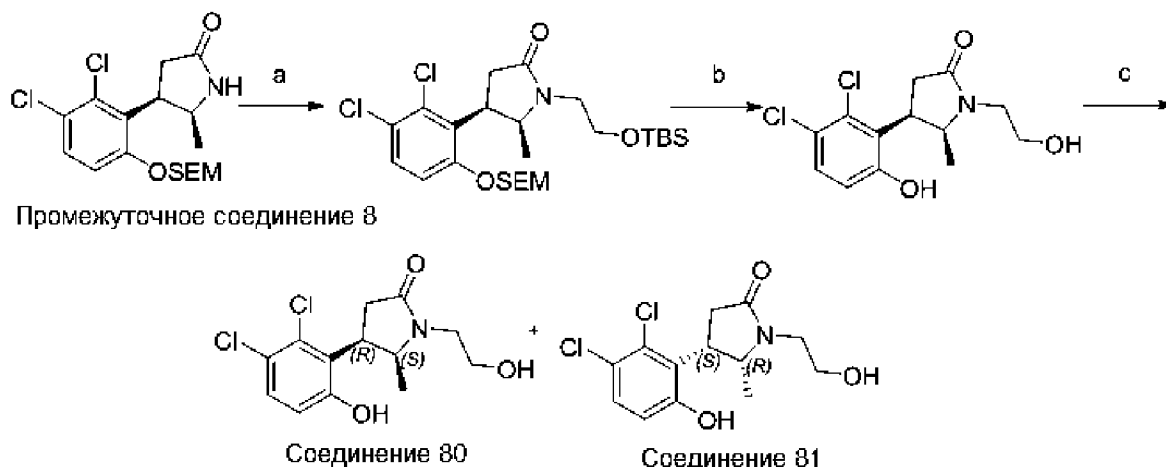
[0363] Раствор (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1-[[[(4*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]метил]-5-метилпирролидин-2-она (0,150 г, 0,297 ммоль) и водной HCl (6 М, 1 мл) в MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 30% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-5-метилпирролидин-2-она в виде светло-желтого маслянистого вещества (90,0 мг, 90%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₇Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 334, 336 (3 : 2), обнаружено 334, 336 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,28 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 4,02-3,70 (м, 3H), 3,64-3,48 (м, 2H), 3,19-2,89 (м, 2H), 2,71-2,57 (м, 1H), 1,33 (дд, $J = 6,4, 4,2$ Гц, 3H).

[0364] Стадия с:

[0365] Разделяли (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-5-метилпирролидин-2-он (90,0 мг, 0,27 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,3% ИПС)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 23 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 14,16 мин; время удерживания 2: 20,27 мин. Изомер, элюированный быстрее при 14,16 мин, получали как соединение 78 ((4*R*,5*R*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-5-метилпирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (11,3 мг, 12%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₇Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 334, 336 (3 : 2), обнаружено 334, 336 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,28 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,22-4,08 (м, 1H), 3,99-3,82 (м, 2H), 3,65-3,50 (м, 4H), 3,01 (дд, $J = 17,0, 8,7$ Гц, 1H), 2,62 (дд, $J = 17,0, 10,6$ Гц, 1H), 1,33 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H). Изомер, элюированный медленнее при 20,27 мин, получали как соединение 79 ((4*S*,5*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-5-метилпирролидин-2-он) в виде желтого твердого вещества (21,7 мг, 23%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₇Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 334, 336 (3 : 2), обнаружено 334, 336 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,28 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,25-4,11 (м, 1H), 3,99-

3,69 (м, 3H), 3,60-3,46 (м, 2H), 3,14 (дд, $J = 13,9, 6,6$ Гц, 1H), 2,96 (дд, $J = 17,0, 8,4$ Гц, 1H), 2,65 (дд, $J = 17,0, 10,7$ Гц, 1H), 1,34 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

Пример 21. Соединение 80 ((4*R*,5*R*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он) и соединение 81 ((4*S*,5*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксиэтил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он)



[0366] Стадия а:

[0367] К перемешиваемому раствору (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-метилпирролидин-2-она (0,150 г, 0,38 ммоль) и (2-бромэтокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (0,140 г, 0,58 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (46,0 мг, 1,15 ммоль, 60% в масле) при 0 °С в атмосфере азота.

Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 95% АСН в воде (с 0,05% ТФК), с получением (4*R*,5*R*)-rel-1-[2-[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-метилпирролидин-2-она в виде желтого маслянистого вещества (0,130 г, 62%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₅H₄₃Cl₂NO₄Si₂ [M + H]⁺: 548, 550 (3 : 2), обнаружено 548, 550 (3 : 2).

[0368] Стадия b:

[0369] К перемешиваемому раствору (4*R*,5*R*)-rel-1-[2-[[*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-метилпирролидин-2-она (0,130 г, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли водный раствор HCl (6 M, 1 мл) при комнатной

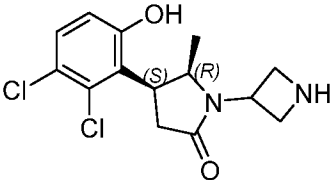
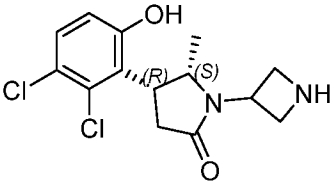
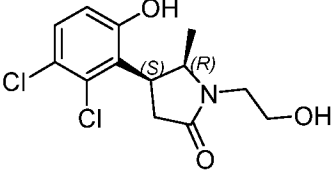
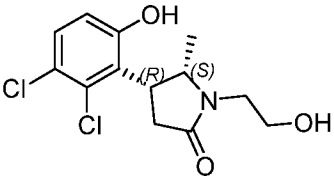
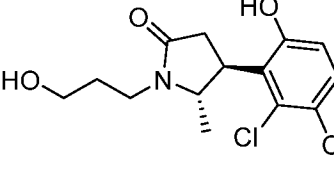
температуре. Перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge Prep Phenyl OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза А: вода (с 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% до 40% за 5,3 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,2 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества (27,2 мг, 37%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₃H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 304, 306 (3 : 2), обнаружено 304, 306 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,94 (дд, *J* = 17,0, 8,5 Гц, 1H), 2,63 (дд, *J* = 16,9, 10,6 Гц, 1H), 1,32 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H).

[0370] Стадия с:

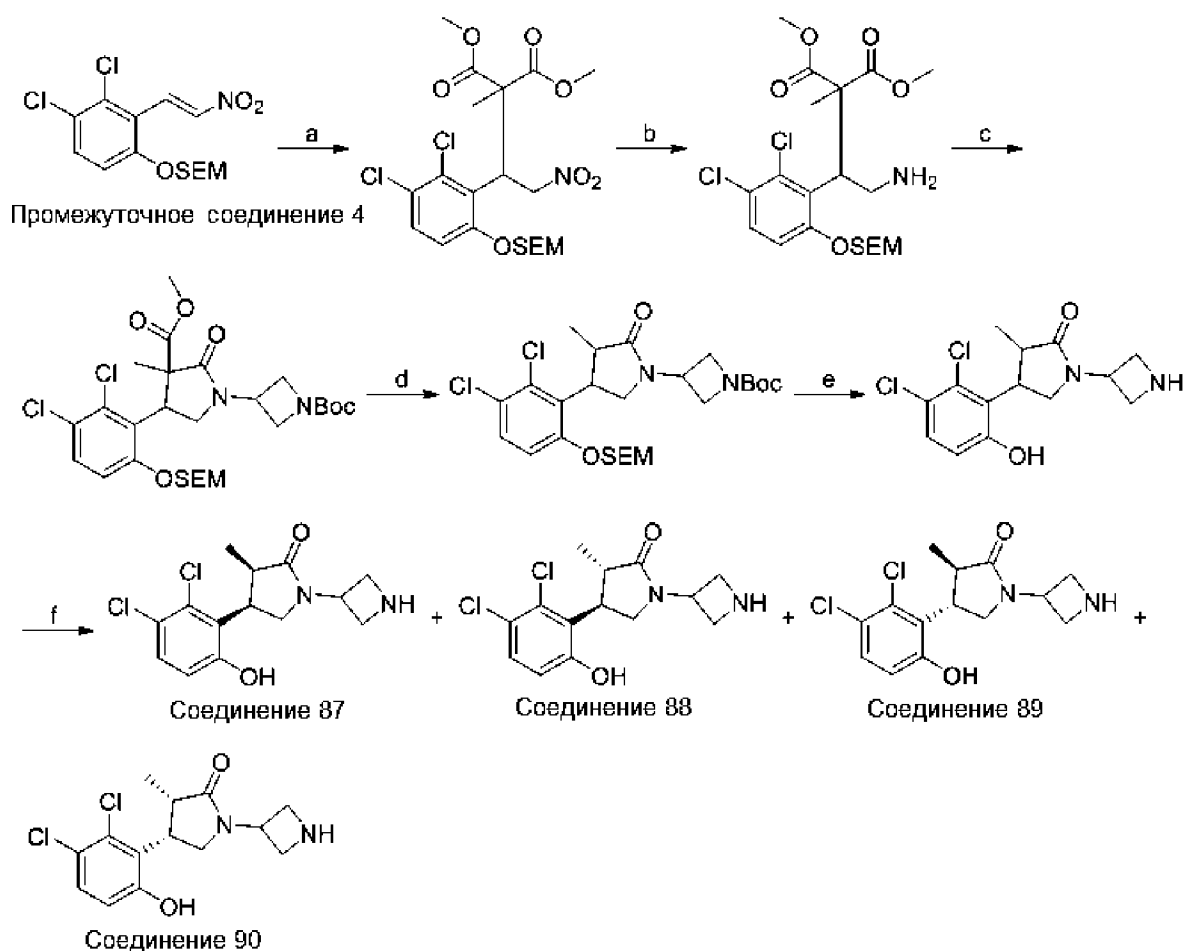
[0371] Очищали (4*R*,5*R*)-rel-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он (27,0 мг, 0,09 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2 М NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% до 10% за 11 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 7,24 мин; время удерживания 2: 8,56 мин. Изомер, элюированный быстрее при 7,24 мин, получали как соединение 80 ((4*R*,5*R*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (7,40 мг, 27%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₃H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 304, 306 (3 : 2), обнаружено 304, 306 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,19-4,05 (м, 1H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,74-3,52 (м, 3H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,94 (дд, *J* = 16,9, 8,5 Гц, 1H), 2,63 (дд, *J* = 16,9, 10,5 Гц, 1H), 1,32 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H). Изомер, элюированный медленнее при 8,56 мин, получали как соединение 81 ((4*S*,5*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (7,70 мг, 28%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₃H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 304, 306 (3 : 2), обнаружено 304, 306 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,74-3,52 (м, 3H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,94 (дд, *J* = 16,9, 8,5 Гц, 1H), 2,63 (дд, *J* = 17,0, 10,5 Гц, 1H), 1,32 (д, *J* = 6,3 Гц, 3H).

[0372] Соединения в таблице F, представленной ниже, получали аналогично соединениям 80 и 81.

Таблица F.

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
82		(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 315, 317 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,29 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76-4,68 (м, 2H), 4,48-4,33 (м, 3H), 4,04-3,91 (м, 2H), 2,89 (дд, <i>J</i> = 17,3, 7,4 Гц, 1H), 2,79 (дд, <i>J</i> = 17,2, 10,5 Гц, 1H), 1,30 (д, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H).
83		(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-5-метилпирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 315, 317 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,28 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76-4,68 (м, 2H), 4,48-4,33 (м, 3H), 4,04-3,91 (м, 2H), 2,88 (дд, <i>J</i> = 17,2, 7,3 Гц, 1H), 2,79 (дд, <i>J</i> = 17,2, 10,4 Гц, 1H), 1,29 (д, <i>J</i> = 6,1 Гц, 3H).
84		(4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2) обнаружено 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,56-4,45 (м, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 3,77-3,62 (м, 3H), 3,26-3,08 (м, 2H), 2,71 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,6 Гц, 1H), 1,00 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).
85		(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)-5-метилпирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 304, 306 (3 : 2) обнаружено 304, 306 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,28 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,54-4,46 (м, 1H), 4,36-4,24 (м, 1H), 3,77-3,64 (м, 3H), 3,26-3,09 (м, 2H), 2,71 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,6 Гц, 1H), 1,00 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).
86		(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидроксипропил)-5-метилпирролидин-2-он	[M + H] ⁺ : 318, 320 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,28 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 2H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,93 (дд, <i>J</i> = 17,0, 8,3 Гц, 1H), 2,65 (дд, <i>J</i> = 17,0, 10,7 Гц, 1H), 1,86-1,70 (м, 2H), 1,32 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H).

Пример 22. Соединение 87 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 1), соединение 88 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 2), соединение 89 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 4) и соединение 90 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 4)



[0373] Стадия а:

[0374] К раствору (2-[3,4-дихлор-2-[(*E*)-2-нитроэтил]феноксиметокси]этил)триметилсилана (промежуточное соединение, 4 пример 4) (1,00 г, 2,75 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1,3-диметил-2-метилпропандиоат (0,800 г, 5,49 ммоль) и K_2CO_3 (0,76 г, 5,49 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (4 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/ЭА (10/1), с получением 1,3-диметил-2-[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-2-нитроэтил]-2-метилпропандиоата в виде желтого маслянистого вещества (1,05 г, 75%): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,42 (дд, $J = 10,9$, 3,7 Гц, 1H), 5,27 (дд, $J = 13,0$, 10,9 Гц, 1H), 5,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,10-5,03 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,79-3,72 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,01-0,94 (м, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0375] Стадия b:

[0376] К раствору 1,3-диметил-2-[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]-2-метилпропандиоата (0,850 г, 1,67 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли Zn (1,09 г, 16,65 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию смесь в течение 16 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (2 x 10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 46% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 1,3-диметил-2-[2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил]-2-метилпропандиоата в виде желтого маслянистого вещества (0,560 г, 85%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{20}H_{31}Cl_2NO_6Si [M + H]^+$: 480, 482 (3 : 2), обнаружено 480, 482 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,77 (т, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,84-3,80 (м, 4H), 3,79-3,62 (м, 2H), 3,53-3,44 (м, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

[0377] Стадия с:

[0378] К раствору 1,3-диметил-2-[2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил]-2-метилпропандиоата (0,560 г, 1,17 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,300 г, 1,75 ммоль) в ДХЭ (10 мл) добавляли ТЭА (0,360 г, 3,50 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (0,740 г, 3,50 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию смесь при 60 °C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 90% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением метил-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (0,500 г, 71%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{27}H_{40}Cl_2N_2O_7Si [M + H]^+$: 603, 605 (3 : 2), обнаружено 603, 605 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,17-5,09 (м, 2H), 5,06 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,42 (дд, $J = 8,7, 6,4$ Гц, 1H), 4,26-4,19 (м, 2H), 4,17-4,07 (м, 2H), 4,03 (дд, $J = 9,4, 5,5$ Гц, 1H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,97 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0379] Стадия d:

[0380] К перемешиваемому раствору метил-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,500 г, 0,830 ммоль) в MeOH (6 мл) и H_2O (2 мл)

добавляли LiOH·H₂O (0,100 г, 2,37 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь подкисляли лимонной кислотой до pH 3 и экстрагировали ЭА (30 x 30 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Растворяли остаток в толуоле (8 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 16 часов, и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты в виде коричнево-желтого маслянистого вещества (0,300 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₅Si [M + Na]⁺: 567, 569 (3 : 2), обнаружено 567, 569 (3 : 2).

[0381] Стадия e:

[0382] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-[4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,55 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФК (3 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 60% В за 4,3 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества (20,0 мг, общий выход за две стадии 6%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 315, 317(3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,30 (дд, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 6,78 (дд, J = 19,7, 8,8 Гц, 1H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,69-4,45 (м, 3H), 4,35-4,20 (м, 2H), 4,13-3,89 (м, 1H), 3,76-3,64 (м, 1H), 3,24-3,01 (м, 1H), 1,03 (дд, J = 137,2, 7,3 Гц, 3H).

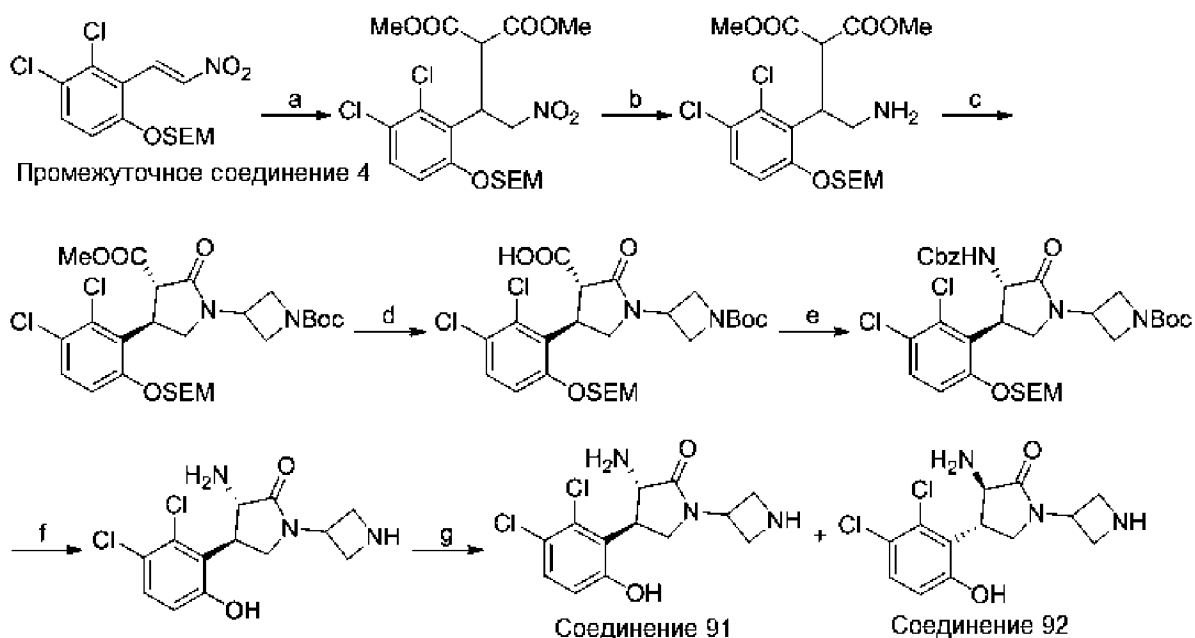
[0383] Стадия f:

[0384] Разделяли 1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он (20,0 мг, 0,06 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,5% 2M NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В за 27 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 9,87 мин; время удерживания 2: 17,13 мин. Пик, элюированный быстрее

при 9,87 мин, получали как два изомера в виде грязновато-белого твердого вещества (5,00 мг, 25%). Пик, элюированный медленнее при 17,13 мин, получали как два других изомера в виде грязновато-белого твердого вещества (4,00 мг, 20%). Изомеры из пика 1 (5,00 мг, 0,02 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,3% ИПС)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В за 18 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 11,79 мин; время удерживания 2: 15,07 мин. Изомер, элюированный быстрее при 11,79 мин, получали как соединение 87 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 1) в виде белого твердого вещества (0,800 мг, 16%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317(3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,57-4,45 (м, 2H), 4,34-4,25 (м, 2H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 1,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H). Изомер, элюированный медленнее при 15,07 мин, получали как соединение 88 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 2) в виде белого твердого вещества (0,800 мг, 16%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317(3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,67-4,45 (м, 3H), 4,34-4,20 (м, 2H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,67 (дд, $J = 9,9, 2,7$ Гц, 1H), 3,13-3,00 (м, 1H), 0,86 (д, $J = 7,4$ Гц, 3H). Изомеры из пика 2 (4,00 мг, 0,02 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,3% ИПС)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В за 20 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 12,76 мин; время удерживания 2: 18,47 мин. Изомер, элюированный быстрее при 12,76 мин, получали как соединение 89 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 3) в виде белого твердого вещества (1,80 мг, 45%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317(3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,29 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,67-4,49 (м, 3H), 4,33-4,20 (м, 2H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,67 (дд, $J = 9,8, 2,6$ Гц, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 0,88-0,83 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H). Изомер, элюированный медленнее при 18,47 мин, получали как соединение 90 (1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-2-он, изомер 4) в виде белого твердого вещества (0,900 мг, 22%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317(3 : 2), обнаружено 315, 317 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,31 (д, $J = 8,8$ Гц,

1H), 6,81 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,58-4,46 (м, 2H), 4,36-4,24 (м, 2H), 4,13-4,03 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 1,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 23. Соединение 91 ((3*S*,4*R*)-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он) и соединение 92 ((3*R*,4*S*)-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он)



[0385] Стадия а:

[0386] К смеси (2-[3,4-дихлор-2-[(*E*)-2-нитроэтил]феноксиметокси]этил)триметилсилана (промежуточное соединение, 4 пример 4) (1,20 г, 3,29 ммоль) и K_2CO_3 (1,37 г, 9,88 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли 1,3-диметилпропандиоат (0,650 г, 4,94 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 76% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 1,3-диметил-2-[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этоксид]метокси]фенил)-2-нитроэтил]пропандиоата в виде желтого маслянистого вещества (1,20 г, 73%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{19}H_{27}Cl_2NO_8Si$ [M - H]⁻: 494, 496 (3 : 2), обнаружено 494, 496 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,22-5,11 (м, 1H), 5,09-4,99 (м, 1H), 4,91 (дд, $J = 12,7, 4,9$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,87-3,79 (м, 5H), 3,50 (с, 3H), 1,04-0,98 (м, 2H), 0,05 (с, 9H).

[0387] Стадия b:

[0388] К раствору 1,3-диметил-2-[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]пропандиоата (1,20 г, 2,41 ммоль) в AcOH (20 мл) добавляли Zn (4,74 г, 72,5 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ЭА (3 x 10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении, затем очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 53% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 1,3-диметил-2-[2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил]пропандиоата в виде желтого маслянистого вещества (1,04 г, 92%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{19}H_{29}Cl_2NO_6Si$ $[M + H]^+$: 466, 468 (3 : 2), обнаружено 466, 468 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,34-5,21 (м, 2H), 4,57-4,45 (м, 1H), 4,32 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,89-3,72 (м, 5H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,53-3,41 (м, 4H), 0,99 (т, $J = 8,2$ Гц, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0389] Стадия с:

[0390] К перемешиваемому раствору 1,3-диметил-2-[2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил]пропандиоата (1,04 г, 2,23 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,460 г, 2,67 ммоль) в ДХЭ (6 мл) добавляли ТЭА (0,270 г, 2,67 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (1,42 г, 6,68 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь водой (50 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 80% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением метил-(3*S*,4*R*)-rel-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,770 г, 58%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{26}H_{38}Cl_2N_2O_7Si$ $[M + H]^+$: 589, 591 (3 : 2), обнаружено 589, 591 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 5,29-5,18 (м, 2H), 5,12-5,00 (м, 1H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,26-4,15 (м, 2H), 4,09-3,96 (м, 3H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76-3,67 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,99-0,91 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

[0391] Стадия d:

[0392] К раствору метил-(3*S*,4*R*)-rel-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (0,770 г, 1,30 ммоль) в MeOH (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$

(0,150 г, 6,53 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, подкисляли лимонной кислотой до pH 6, разбавляли водой (20 мл), экстрагировали ЭА (2 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (3*S*,4*R*)-rel-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,780 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₅H₃₆Cl₂N₂O₇Si [M + H]⁺: 575, 577 (3 : 2), обнаружено 575, 577 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,29-5,25 (м, 2H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,89 (т, J = 9,6 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,00-0,93 (м, 2H), 0,03 (с, 9H).

[0393] Стадия e:

[0394] Смесь (3*S*,4*R*)-rel-1-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (0,780 г, 1,35 ммоль), DPPA (0,560 г, 2,03 ммоль) и ТЭА (0,200 г, 2,03 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали сначала при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем при 80 °C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли бензиловый спирт (0,660 г, 6,09 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 110 °C в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 80% ACN в воде (с 10 mM NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-3-[(3*S*,4*R*)-rel-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде грязновато-белого твердого вещества (0,570 г, 61%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₃₂H₄₃Cl₂N₃O₇Si [M + H]⁺: 680, 682 (3 : 2), обнаружено 680, 682 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,31 (м, 6H), 7,17-7,08 (м, 1H), 5,31-5,15 (м, 2H), 5,15-5,07 (м, 2H), 5,04 (д, J = 12,2 Гц, 2H), 4,95 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 4,53-4,38 (м, 1H), 4,28-4,15 (м, 2H), 4,12-3,95 (м, 2H), 3,86-3,64 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 0,96 (т, J = 8,3 Гц, 2H), 0,03 (д, J = 1,1 Гц, 9H).

[0395] Стадия f:

[0396] Смесь *трет*-бутил-3-[(3*S*,4*R*)-rel-3-[[бензилокси]карбонил]амино]-4-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-оксопирролидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (0,570 г, 0,830 ммоль) в НВг (2,5 мл, 33% в AcOH) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл), подщелачивали до pH 7 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и концентрировали при

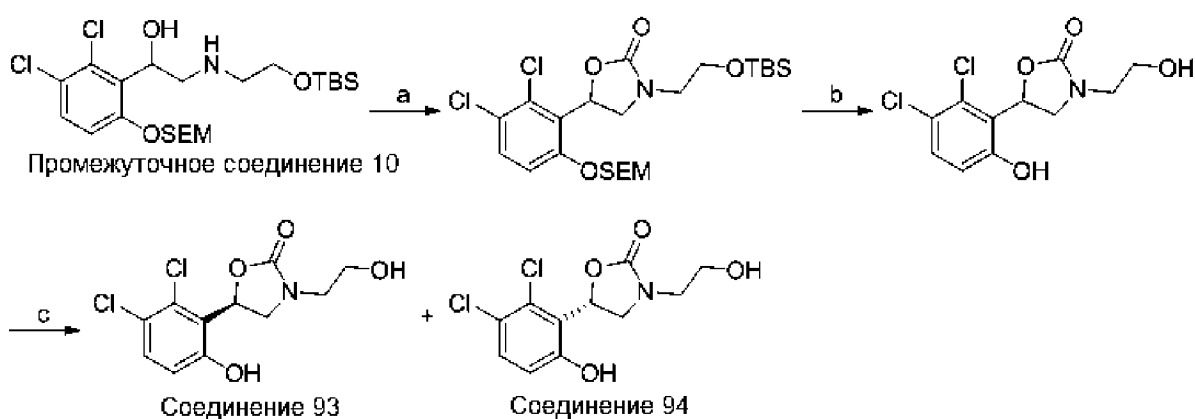
пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 4% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 0% В до 40% В за 6 мин; детектор: УФ 210/254 нм; время удерживания: 5,56 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*,4*R*)-rel-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества (95,0 мг, 27%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), обнаружено 316, 318 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆ + D₂O) δ 7,44 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,04-4,88 (м, 1H), 4,60 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,39-4,04 (м, 5H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 1H).

[0397] Стадия g:

[0398] Разделяли (3*S*,4*R*)-rel-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он (60,0 мг, 0,14 ммоль) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, внутренний диаметр 2,0 см x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,1% ИПС), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 25% В за 15 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 7,77 мин; время удерживания 2: 11,93 мин. Энантиомер, элюированный быстрее при 7,77 мин, получали как (3*S*,4*R*)-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он. Очищали продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 40% В за 4,3 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 91 ((3*S*,4*R*)-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (15,0 мг, 19%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), обнаружено 316, 318 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆ + D₂O) δ 7,45 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,04-4,89 (м, 1H), 4,61 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,33 (дд, $J = 11,4, 7,6$ Гц, 1H), 4,29-4,09 (м, 4H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H). Энантиомер, элюированный медленнее при 11,93 мин, получали как (3*R*,4*S*)-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он. Очищали продукт препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18

OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В за 4,3 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 92 ((3*R*,4*S*)-3-амино-1-(азетидин-3-ил)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-он) в виде пурпурного твердого вещества (13,0 мг, 17%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), обнаружено 316, 318 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, ДМСO-*d*₆ + D₂O) δ 7,45 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,02-4,90 (м, 1H), 4,61 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4,33 (дд, $J = 11,3, 7,6$ Гц, 1H), 4,29-4,08 (м, 4H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H).

Пример 24. Соединение 93 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)оксазолидин-2-он, изомер 1) и соединение 94 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)оксазолидин-2-он, изомер 2)



[0399] Стадия а:

[0400] К перемешиваемому раствору 2-([2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этанола (промежуточное соединение 10, пример 9) (0,250 г, 0,49 ммоль) и ТЭА (0,100 г, 0,98 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли CDI (0,160 г, 0,98 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 85% АСN в воде (с 10 мМ NH₄HCO₃), с получением 3-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1,3-оксазолидин-2-она в виде бесцветного маслянистого вещества (0,150 г, 57%): ЖХМС (ИЭР), расч. для

$C_{23}H_{39}Cl_2NO_5Si_2$ $[M + H]^+$: 536, 538 (3 : 2), обнаружено 536, 538 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,17 (дд, $J = 10,0, 7,8$ Гц, 1H), 5,28-5,18 (м, 2H), 4,04 (дд, $J = 10,1, 8,4$ Гц, 1H), 3,85-3,80 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 3H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,32-3,22 (м, 1H), 0,98-0,91 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (д, $J = 3,2$ Гц, 6H), 0,02 (с, 9H).

[0401] Стадия b:

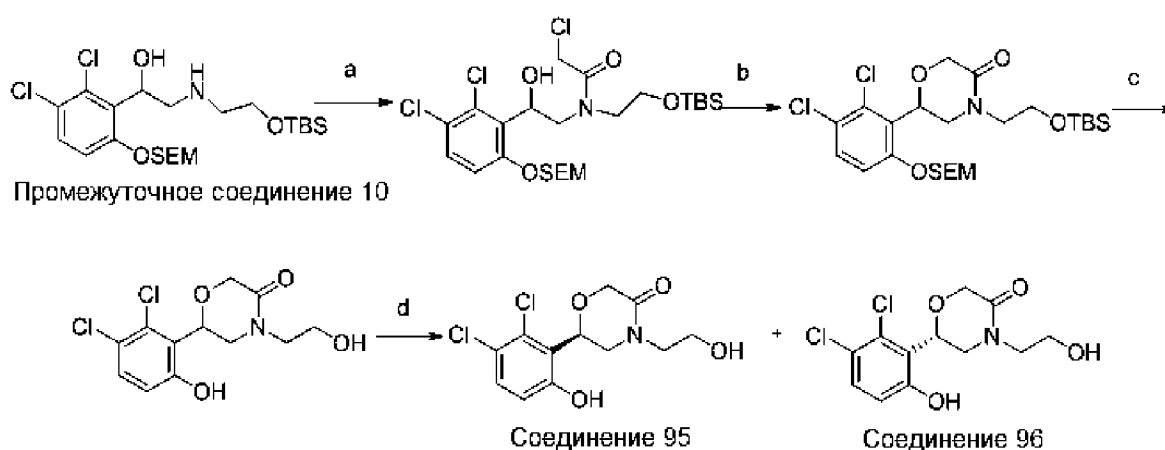
[0402] К перемешиваемому раствору 3-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-5-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-1,3-оксазолидин-2-она (0,150 г, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (1,50 мл) добавляли водный раствор HCl (6 M, 1,50 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge Prep Phenyl OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза А: вода (с 10 мМ NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% до 50% за 4,3 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 4,2 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1,3-оксазолидин-2-она в виде грязновато-белого твердого вещества (55,7 мг, 68%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{11}H_{11}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 292, 294 (3 : 2), обнаружено 292, 294 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,26 (дд, $J = 10,1, 7,8$ Гц, 1H), 4,08 (дд, $J = 10,2, 8,4$ Гц, 1H), 3,84-3,70 (м, 3H), 3,65-3,51 (м, 1H), 3,28 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H).

[0403] Стадия с:

[0404] Полученный продукт, 5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1,3-оксазолидин-2-он (55,0 мг, 0,19 ммоль), разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH-препаративной марки; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: 50% В; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 2,04 мин; время удерживания 2: 2,74 мин. Энантиомер, элюированный быстрее при 2,04 мин, получали как соединение 93 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1,3-оксазолидин-2-он, изомер 1) в виде грязновато-белого твердого вещества (11,1 мг, 20%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{11}H_{11}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 292, 294 (3 : 2), обнаружено 292, 294 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,26 (дд, $J = 10,1, 7,8$ Гц, 1H), 4,08 (дд, $J = 10,2, 8,4$ Гц, 1H), 3,80 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H). Энантиомер, элюированный медленнее при 2,74 мин, получали как соединение 94 (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)-1,3-

оксазолидин-2-он, изомер 2) в виде грязновато-белого твердого вещества (11,0 мг, 19,58%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{11}H_{11}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 292, 294 (3 : 2), обнаружено 292, 294 (3 : 2): 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,39 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,26 (дд, $J = 10,2, 7,8$ Гц, 1H), 4,08 (дд, $J = 10,2, 8,4$ Гц, 1H), 3,80 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,79-3,73 (м, 2H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H).

Пример 25. Соединение 95 (6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-он, изомер 1) и соединение 96 (6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-он, изомер 2)



[0405] Стадия а:

[0406] К перемешиваемому раствору 2-([2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этанола (промежуточное соединение 10, пример 9) (0,250 г, 0,49 ммоль) и ТЭА (0,100 г, 0,98 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли хлорацетилхлорид (0,110 г, 0,98 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением *N*-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-2-хлор-*N*-[2-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-гидроксиэтил]ацетамида в виде желтого маслянистого вещества (0,250 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{24}H_{42}Cl_3NO_5Si_2$ $[M + H]^+$: 586, 588, 590 (3 : 3 : 1), обнаружено 586, 588, 590 (3 : 3 : 1).

[0407] Стадия b:

[0408] К перемешиваемому раствору *N*-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-2-хлор-*N*-[2-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-гидроксиэтил]ацетамида (0,250 г, 0,43 ммоль) в *i*-PrOH (3 мл) добавляли KOH (48,0 мг, 0,85 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 85% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением 4-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-6-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)морфолин-3-она в виде желтого маслянистого вещества (0,130 г, общий выход за две стадии 52%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₄H₄₁Cl₂NO₅Si₂ [M + H]⁺: 550, 552 (3 : 2), обнаружено 550, 552 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,61-5,52 (м, 1H), 5,31-5,23 (м, 2H), 4,53-4,26 (м, 3H), 3,93 (дд, *J* = 5,9, 4,1 Гц, 2H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,36-3,28 (м, 1H), 1,01-0,87 (м, 11H), 0,06-0,01 (м, 15H).

[0409] Стадия с:

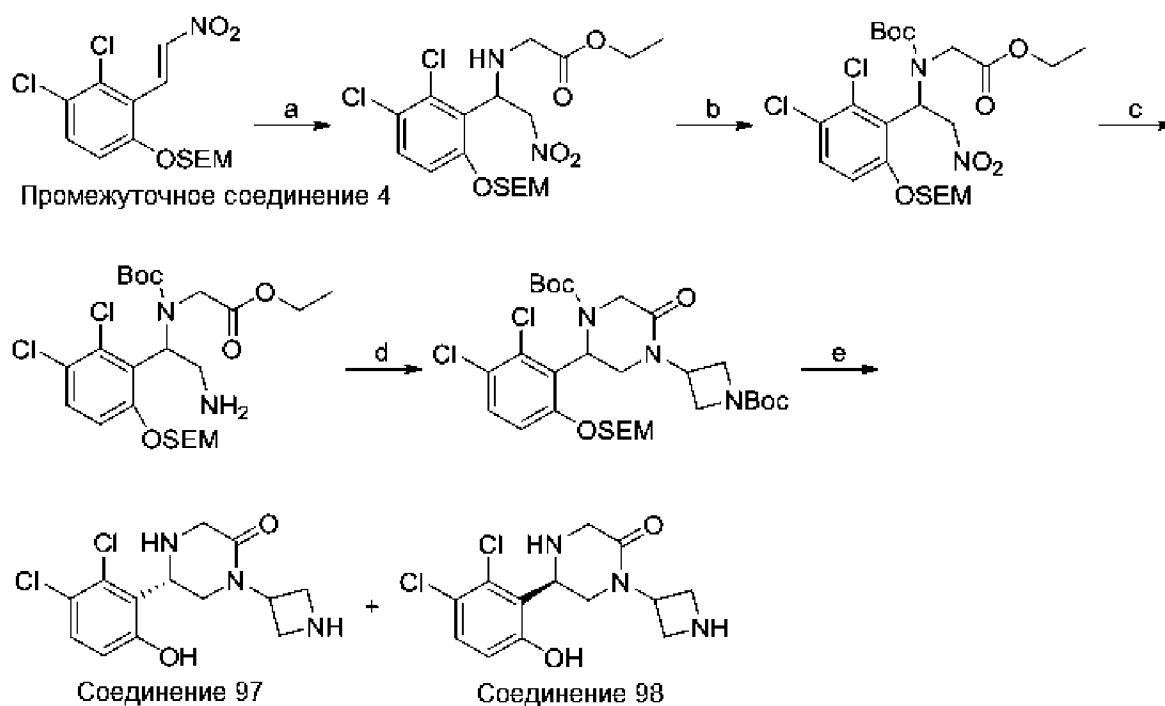
[0410] К перемешиваемому раствору 4-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-6-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)морфолин-3-она (0,130 г, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли водный раствор HCl (6 М, 1 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge Prep Phenyl OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 13 нм; подвижная фаза А: вода (с 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% до 50% за 4,3 мин; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 4,2 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-она в виде желтого твердого вещества (35,2 мг, 42,21%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₂H₁₃Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 306, 308 (3 : 2), обнаружено 306, 308 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,37 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,62 (дд, *J* = 10,9, 3,5 Гц, 1H), 4,46-4,32 (м, 2H), 4,12 (дд, *J* = 12,4, 11,0 Гц, 1H), 3,77 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,64-3,47 (м, 3H).

[0411] Стадия d:

[0412] Полученный продукт, 6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-он (50,0 мг, 0,16 ммоль), очищали с помощью препаративной

хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 30 мм x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (с 0,1% 2M NH₃-MeOH); скорость потока: 70 мл/мин; градиент: 50% В; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 4,24 мин; время удерживания 2: 7,92 мин. Энантиомер, элюированный быстрее при 4,24 мин, получали как соединение 95 (6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-он, изомер 1) в виде коричневого твердого вещества (20,4 мг, 40%). ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₂H₁₃Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 306, 308 (3 : 2), обнаружено 306, 308 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,37 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 10,9, 3,5 Гц, 1H), 4,49-4,33 (м, 2H), 4,12 (дд, J = 12,5, 11,0 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,65-3,48 (м, 3H). Энантиомер, элюированный медленнее при 7,92 мин, получали как соединение 96 (6-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-4-(2-гидроксиэтил)морфолин-3-он, изомер 2) в виде коричневого твердого вещества (23,2 мг, 45%). ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₂H₁₃Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 306, 308 (3 : 2), обнаружено 306, 308 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,37 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 10,9, 3,5 Гц, 1H), 4,46-4,31 (м, 2H), 4,12 (дд, J = 12,4, 11,0 Гц, 1H), 3,77 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,65-3,48 (м, 3H).

Пример 26. Соединение 97 (1-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-он, изомер 1) и соединение 98 (1-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-он, изомер 2)



[0413] Стадия а:

[0414] К перемешиваемому раствору (2-[3,4-дихлор-2-[(*E*)-2-нитроэтил]феноксиметокси]этил)триметилсилана (промежуточное соединение, 4 пример 4) (1,00 г, 2,74 ммоль) и гидрохлорида этилглицината (0,770 г, 5,49 ммоль) в АСН (10 мл) добавляли DIEA (1,43 мл, 11,1 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 70% АСН в воде (с 0,05% ТФК), с получением этил-2-[[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]амино]ацетата в виде светло-желтого твердого вещества (0,670 г, 47%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₈H₂₈Cl₂N₂O₆Si [M + H]⁺: 467, 469 (3 : 2), обнаружено 467, 469 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,31-5,26 (м, 1H), 5,00-4,96 (м, 1H), 4,63 (дд, *J* = 12,4, 5,7 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,48 (д, *J* = 16,9 Гц, 1H), 3,26 (д, *J* = 16,9 Гц, 1H), 1,20 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,03-0,96 (м, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0415] Стадия b:

[0416] К перемешиваемому раствору этил-2-[[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]амино]ацетата (0,670 г, 1,44 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли Woc₂O (1,57 г, 7,20 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80 °С в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 75% АСН в воде (с 0,05% ТФК), с получением этил-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]амино]ацетата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,580 г, 64%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₂₃H₃₆Cl₂N₂O₈Si [M + Na]⁺: 589, 591 (3 : 2), обнаружено 589, 591 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45-7,39 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 6,65-6,61 (м, 1H), 5,32-5,17 (м, 3H), 5,13-5,00 (м, 1H), 4,23-3,92 (м, 2H), 3,92-3,53 (м, 4H), 1,50 (д, *J* = 35,0 Гц, 9H), 1,32-1,18 (м, 3H), 1,02-0,93 (м, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0417] Стадия c:

[0418] К перемешиваемому раствору этил-2-[(*трет*-бутоксикарбонил)[1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-2-нитроэтил]амино]ацетата (0,570 г, 1,00 ммоль) в AcOH (6 мл) добавляли Zn (1,31 г, 20,08 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакцию смесь в течение 1 часа и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением этил-2-[[2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил](*трет*-бутоксикарбонил)амино]ацетата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,310 г, 47%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{23}H_{38}Cl_2N_2O_6Si$ $[M + H]^+$: 537, 539 (3 : 2), обнаружено 537, 539 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51-7,41 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 6,21-6,07 (м, 1H), 5,34-5,20 (м, 2H), 4,38-4,13 (м, 3H), 4,04-3,92 (м, 1H), 3,82-3,64 (м, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,36-1,26 (м, 3H), 1,00-0,91 (м, 2H), 0,04 (с, 9H).

[0419] Стадия d:

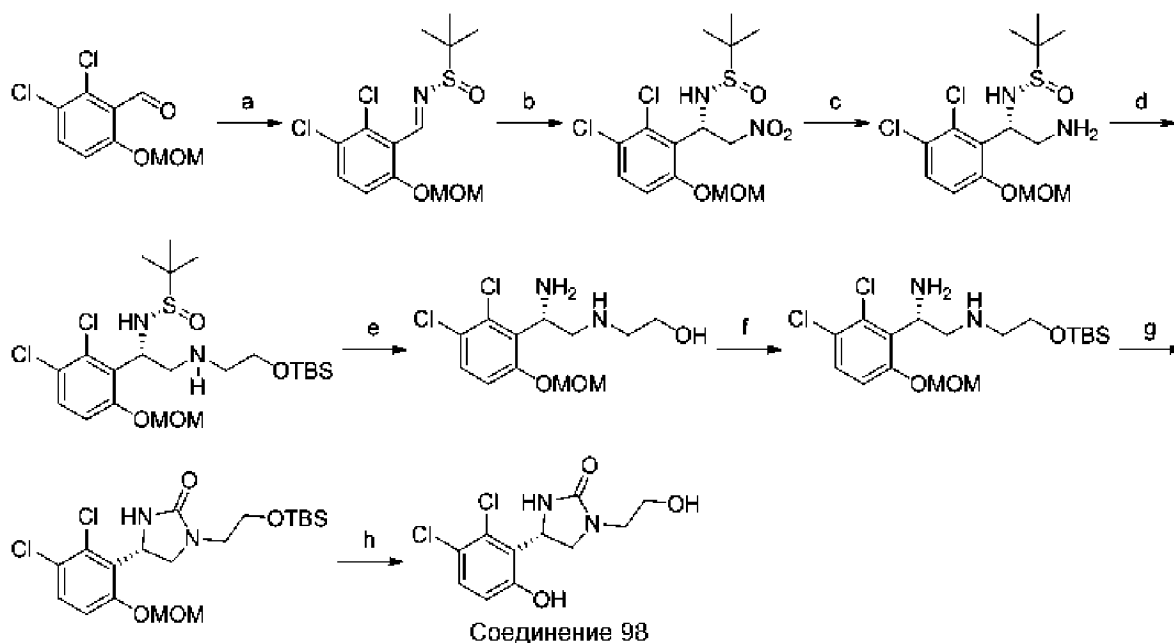
[0420] К перемешиваемой смеси соли этил-2-[[2-амино-1-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)этил](*трет*-бутоксикарбонил)амино]ацетата с трифторуксусной кислотой (0,300 г, 0,46 ммоль) и *трет*-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,120 г, 0,69 ммоль) в ДХЭ (5 мл) добавляли NaOAc (75,5 мг, 0,92 ммоль) и $NaBH(AcO)_3$ (0,290 г, 1,38 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 55% ACN в воде (с 10 mM NH_4HCO_3), с получением *трет*-бутил-4-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-2-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,240 г, 73%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{29}H_{45}Cl_2N_3O_7Si$ $[M + H]^+$: 646, 648 (3 : 2), обнаружено 646, 648 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,40 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,26-5,15 (м, 1H), 4,58-4,41 (м, 1H), 4,26 (т, $J = 9,0$ Гц, 1H), 4,21-4,01 (м, 1H), 3,99-3,86 (м, 1H), 3,83-3,62 (м, 3H), 3,62-3,41 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,19 (с, 9H), 0,95 (т, $J = 8,2$ Гц, 2H), 0,05 (с, 9H).

[0421] Стадия e:

[0422] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-[1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]-2-(2,3-дихлор-6-[[2-(триметилсилил)этокси]метокси]фенил)-5-оксопиперазин-1-карбоксилата (0,150 г,

0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли HCl (6 M, 1 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В за 4,3 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении. Разделяли продукт препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (с 0,2% ИПС)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 25% В за 25 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 12,35 мин; время удерживания 2: 20,55 мин. Энантиомер, элюированный быстрее при 12,35 мин, концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 45% В за 4,3 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,23 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 97 (1-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-он, изомер 1) в виде пурпурного твердого вещества (18,0 мг, 14%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), обнаружено 316, 318 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,35 (дд, $J = 11,6, 4,5$ Гц, 1H), 4,63-4,53 (м, 3H), 4,43-4,31 (м, 2H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,96 (д, $J = 16,6$ Гц, 1H), 3,65 (дд, $J = 12,7, 4,5$ Гц, 1H). Энантиомер, элюированный медленнее при 20,55 мин, концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (с 0,05% ТФК), подвижная фаза В: АСN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В за 4,3 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,23 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 98 (1-(азетидин-3-ил)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пиперазин-2-он, изомер 2) в виде пурпурного твердого вещества (17,4 мг, 14%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2), обнаружено 316, 318 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,33 (дд, $J = 11,5, 4,5$ Гц, 1H), 4,63-4,51 (м, 3H), 4,42-4,32 (м, 2H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,95 (д, $J = 16,6$ Гц, 1H), 3,64 (дд, $J = 12,7, 4,5$ Гц, 1H).

Пример 27. Соединение 99 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-он



[0423] Стадия а:

[0424] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)бензальдегида (2,00 г, 8,50 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,55 г, 12,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5,82 г, 25,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ЭА (5 x 20 мл) и экстрагировали фильтрат ЭА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3 x 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого маслянистого вещества (2,60 г, 81%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 338, 340 (3 : 2), обнаружено 338, 340 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,92 (с, 1H), 7,50 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

[0425] Стадия b:

[0426] К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,00 г, 2,95 ммоль) в нитрометане (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,02 г, 7,39 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 30 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (*S*)-*N*-[(1*S*)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-нитроэтил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого маслянистого вещества (1,29 г, неочищенное), которое напрямую использовали на следующей стадии без очистки: ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₂₀Cl₂N₂O₅S [M + H]⁺: 399, 401 (3 : 2), обнаружено 399, 401 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,32-5,22 (м, 2H), 5,13 (дд, *J* = 12,5, 6,7 Гц, 1H), 4,98 (дд, *J* = 12,6, 7,6 Гц, 1H), 4,66 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 1,17 (с, 9H).

[0427] Стадия с:

[0428] К перемешиваемой смеси (*S*)-*N*-[(1*S*)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-нитроэтил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,29 г, 3,23 ммоль) в AcOH (13 мл) по частям добавляли Zn (4,23 г, 64,6 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (3 x 10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (*S*)-*N*-[(1*S*)-2-амино-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,520 г, общий выход за две стадии 48%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₄H₂₂Cl₂N₂O₃S [M + H]⁺: 369, 371 (3 : 2), обнаружено 369, 371 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,30-5,17 (м, 2H), 5,09-4,93 (м, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,31-3,11 (м, 1H), 3,06-2,91 (м, 1H), 1,18 (с, 9H).

[0429] Стадия d:

[0430] К перемешиваемой смеси (*S*)-*N*-[(1*S*)-2-амино-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,500 г, 1,35 ммоль) и 2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]ацетальдегида (0,210 г, 1,22 ммоль) в ДХМ (5 мл) по частям добавляли NaBH₃CN (0,170 г, 2,70 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, гасили водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 45% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с получением (*S*)-*N*-[(1*S*)-2-([2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде светло-желтого

маслянистого вещества (0,400 г, 34%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{22}H_{40}Cl_2N_2O_4SSi$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 2), обнаружено 527, 529 (3 : 2).

[0431] Стадия e:

[0432] К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-[(1*S*)-2-([2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,400 г, 0,45 ммоль) в MeOH (2,4 мл) по каплям добавляли HCl (1,2 мл, 2 *M*) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ЭА (2 x 10 мл).

Подщелачивали водный слой до pH 8 насыщенным водным раствором NaHCO₃ и концентрировали смесь при пониженном давлении с получением 2-[[*(2S)*-2-амино-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]амино]этанола в виде светло-желтого маслянистого вещества (0,150 г, неочищенное): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 309, 311 (3 : 2), обнаружено 309, 311 (3 : 2).

[0433] Стадия f:

[0434] К перемешиваемой смеси 2-[[*(2S)*-2-амино-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]амино]этанола (0,150 г, 0,48 ммоль) и имидазола (0,100 г, 1,45 ммоль) в ДХМ (2 мл) по частям добавляли TBSCl (0,150 г, 0,97 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЭА (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой флэш-хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (с 10 mM NH₄HCO₃), с получением [[*(2S)*-2-амино-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]([2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)] в виде светло-желтого маслянистого (70 мг, 31%): ЖХМС (ИЭР), расч. для $C_{18}H_{32}Cl_2N_2O_3Si$ $[M + H]^+$: 423, 425 (3 : 2), обнаружено 423, 425 (3 : 2).

[0435] Стадия g:

[0436] К перемешиваемой смеси [[*(2S)*-2-амино-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]([2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]амино)] (70,0 мг, 0,16 ммоль) и CDI (0,270 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли ТЭА (42,0 мг, 0,41 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 1 часа в атмосфере азота и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 60% ACN в воде (с 0,05% ТФК), с

получением (4*S*)-1-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]имидазолидин-2-она в виде светло-желтого маслянистого вещества (40,0 мг, 48%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₉H₃₀Cl₂N₂O₄Si [M + H]⁺: 449, 451 (3 : 2), обнаружено 449, 451 (3 : 2).

[0437] Стадия h:

[0438] К перемешиваемой смеси (4*S*)-1-[2-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]этил]-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]имидазолидин-2-она (40,0 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли VBr₃ (0,2 мл) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа, гасили MeOH (0,2 мл) при 0 °С и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Atlantis HPLC OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (с 10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 50% В за 5,5 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 4,50 мин. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 99 ((4*S*)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(2-гидроксиэтил)имидазолидин-2-он) в виде грязновато-белого твердого вещества (14,7 мг, 57%): ЖХМС (ИЭР), расч. для C₁₁H₁₂Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 291, 293 (3 : 2), обнаружено 291, 293 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,30 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,61 (дд, *J* = 10,7, 7,2 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,71 (тд, *J* = 5,6, 1,1 Гц, 2H), 3,63 (дд, *J* = 8,9, 7,2 Гц, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H).

[0439] Соединения в таблице G, представленной ниже, получали аналогично соединению 99.

Таблица G.

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
100		(4 <i>S</i>)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(1-метилпиразол-4-ил)имидазолидин-2-он	[M + H] ⁺ : 327, 329 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,70 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,33 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,76 (дд, <i>J</i> = 10,9, 6,4 Гц, 1H), 4,19 (дд, <i>J</i> = 10,9, 8,9 Гц, 1H), 3,89 (дд, <i>J</i> = 8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H).
101		(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-rel-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидроксипропил)-5-метилимидазолидин-2-он	[M + H] ⁺ : 319, 321 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,32 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,14 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,65 (т, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 1,82-1,75 (м, 2H), 1,36 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 3H).

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
102		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2S)-2,3-дигидроксипропил]имидазолидин-2-он	[M + H] ⁺ : 321, 323 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 10,8, 7,1 Гц, 1H), 4,01 (дд, J = 10,8, 8,9 Гц, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,66 (дд, J = 8,9, 7,1 Гц, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,43 (дд, J = 14,3, 6,4 Гц, 1H), 3,27 (дд, J = 14,3, 4,9 Гц, 1H).
103		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]имидазолидин-2-он	[M + H] ⁺ : 321, 323 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 10,8, 7,1 Гц, 1H), 4,05 (дд, J = 10,8, 9,0 Гц, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,66 (дд, J = 9,0, 7,1 Гц, 1H), 3,63-3,49 (м, 3H), 3,13 (дд, J = 14,4, 6,7 Гц, 1H).
104		(4S)-4-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-(3-гидроксипропил)имидазолидин-2-он	[M + H] ⁺ : 305, 307 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,61 (дд, J = 10,6, 6,9 Гц, 1H), 3,90 (т, J = 9,8 Гц, 1H), 3,69-3,58 (м, 3H), 3,43-3,35 (м, 2H), 1,85-1,72 (м, 2H).

Пример 28. Оценка активности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0440] Указанный анализ используют для оценки активности описанных соединений как блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Клеточная культура

[0441] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие Kv1.3, выращивали в среде DMEM, содержащей 10% термически инактивированной FBS, 1 mM пирувата натрия, 2 mM L-глутаминовой кислоты и G418 (500 мкг/мл). Клетки выращивали в колбах для культур при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.

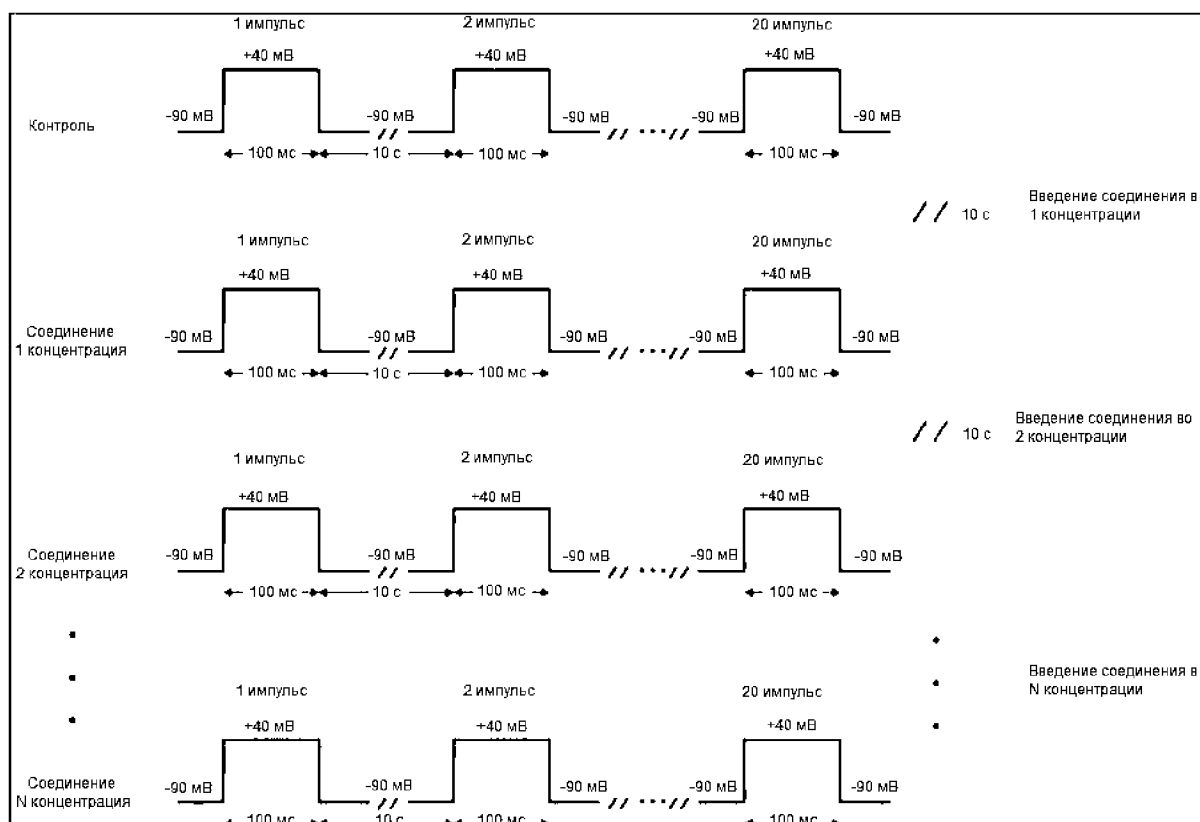
Растворы

[0442] Клетки промывали внеклеточным раствором, содержащим 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 mM KCl, 10 mM NaCl, 60 mM KF, 20 mM ЭГТК, 10 mM HEPES; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в ДМСО при 30 mM. Исходные растворы соединений получали в свежеразбавленном виде с внешним раствором в концентрациях 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание ДМСО (0,3%) было в растворе с концентрацией 100 мкМ.

Протокол напряжений

[0443] Токи вызывали подачей деполяризующих импульсов длительностью 100 мс от -90 мВ (исходный потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности импульсов для контрольного образца (без соединения) и образца с соединением для каждой использованной концентрации соединения содержали 20 импульсов. Между последовательностями импульсов использовали перерывы по 10 секунд (см. таблицу Н, представленную ниже).

Таблица Н. Протокол напряжений.

Регистрация фиксации потенциала и введение соединения

[0444] Запись токов цельных клеток и введение соединений осуществляли с помощью автоматизированной платформы фиксации потенциала Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для записи данных использовали пэтч-кламп усилитель EPC 10 (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH) вместе с программным обеспечением Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. Пассивные токи утечки вычитали в режиме онлайн с использованием процедуры P/4 (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). В одной и той же ячейке последовательно увеличивали концентрации соединения без промывок между ними. Общее время инкубации соединения перед

следующей серией импульсов не превышало 10 секунд. Во время уравнивания соединения наблюдали ингибирование пикового тока.

Анализ данных

[0445] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для измерения IC₅₀ использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали к контрольным значениям в отсутствие соединения. С помощью программного обеспечения Origin (OriginLab) определяли IC₅₀ посредством аппроксимации данных к уравнению Хилла: $I_{\text{соед.}}/I_{\text{контроль}}=(100-A)/(1+([соед.]/IC_{50})^{nH})+A$, где значение IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой ингибирование тока является полумаксимальным, [соед.] представляет собой использованную концентрацию соединения, A представляет собой ту часть тока, которая является незаблокированной, и nH представляет собой коэффициент Хилла.

Пример 29. Оценка активности в отношении hERG

[0446] Указанный анализ используют для оценки ингибирующей активности описанных соединений в отношении канала hERG.

Электрофизиология hERG

[0447] Указанный анализ используют для оценки ингибирующей активности описанных соединений в отношении канала hERG.

Клеточная культура

[0448] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие hERG, выращивали в среде Хэма F-12 с глутамином, содержащей 10% термически инактивированной FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, гигромицин (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл). Клетки выращивали в колбах для культур при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.

Растворы

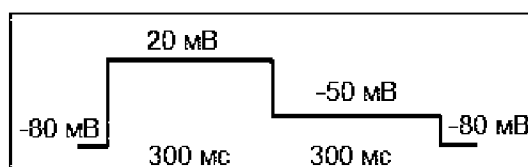
[0449] Клетки промывали внеклеточным раствором, содержащим 140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 5 мМ глюкозы, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 60 мМ KF, 20 мМ ЭГТК, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в ДМСО при 30 мМ. Исходные растворы соединений получали в свежеразбавленном виде с внешним раствором в концентрациях 30 нМ,

100 нМ, 300 нМ, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание ДМСО (0,3%) присутствовало в растворе с концентрацией 100 мкМ.

Протокол напряжений

[0450] Протокол напряжений (см. таблицу I) разрабатывали для моделирования изменений напряжения во время потенциала действия сердца с деполяризацией в течение 300 мс до +20 мВ (аналогично фазе плато потенциала действия сердца), реполяризацией в течение 300 мс до –50 мВ (включая следовой ток) и последней стадией до исходного потенциала –80 мВ. Частота импульсов составляла 0,3 Гц. Последовательности импульсов для контрольного образца (без соединения) и образца с соединением для каждой использованной концентрации соединения содержали 70 импульсов.

Таблица I. Протокол напряжений hERG.



Регистрация фиксации потенциала и введение соединения

[0451] Запись токов цельных клеток и введение соединений осуществляли с помощью автоматизированной платформы фиксации потенциала Patchliner (Nanion). Для записи данных использовали пэтч-кламп усилитель EPC 10 (НЕКА) вместе с программным обеспечением Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. В одной и той же ячейке последовательно увеличивали концентрации соединения без промывок между ними.

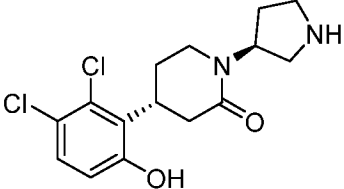
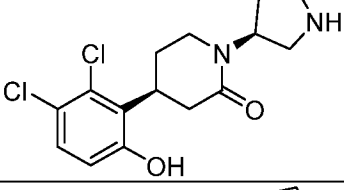
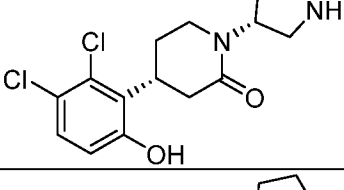
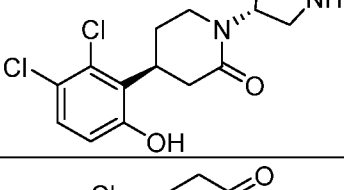
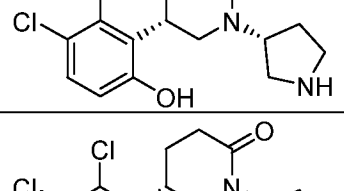
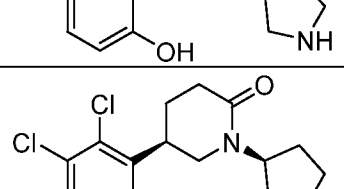
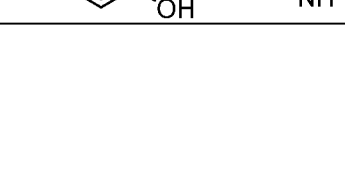
Анализ данных

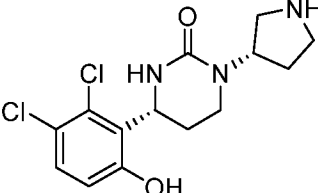
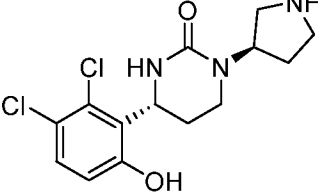
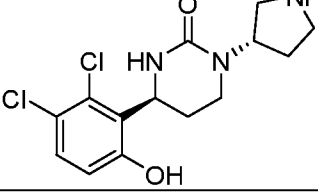
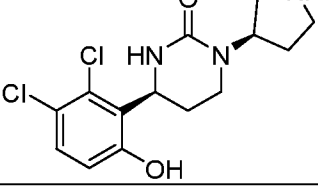
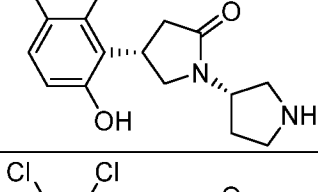
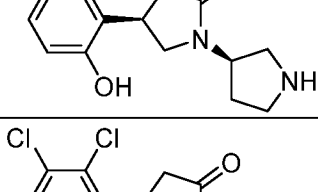
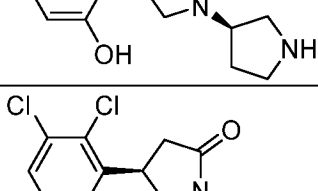
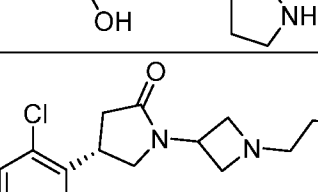

[0452] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для измерения IC₅₀ использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали к контрольным значениям в отсутствие соединения. С помощью программного обеспечения Origin (OriginLab) определяли IC₅₀ посредством аппроксимации данных к уравнению Хилла: $I_{\text{соед.}}/I_{\text{контроль}} = (100 - A) / (1 + ([\text{соед.}] / IC_{50})^n) + A$, где значение IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой ингибирование тока является полумаксимальным, [соед.] представляет собой использованную концентрацию

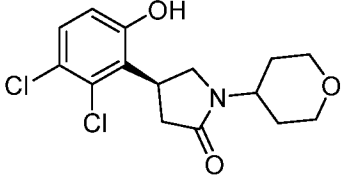
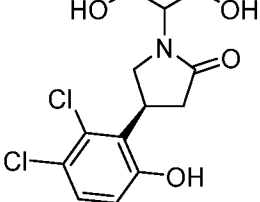
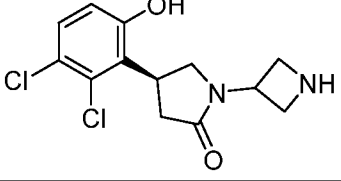
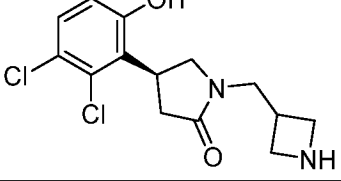
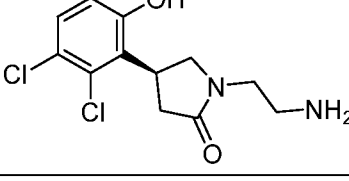
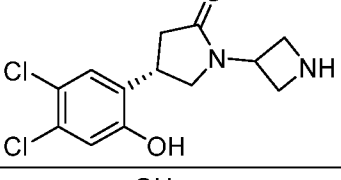
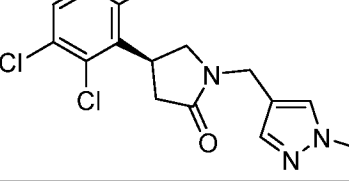
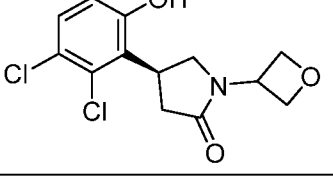
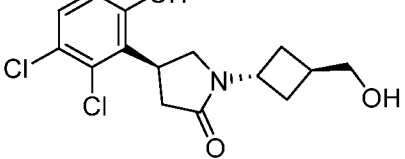
соединения, А представляет собой ту часть тока, которая является незаблокированной, и nH представляет собой коэффициент Хилла.

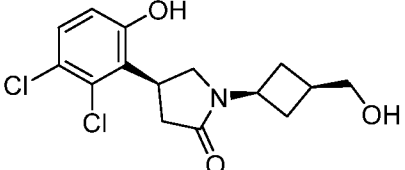
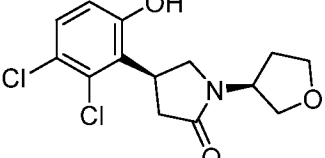
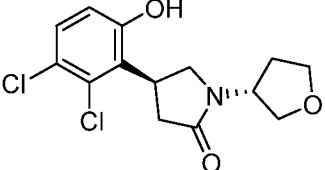
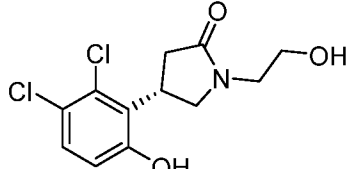
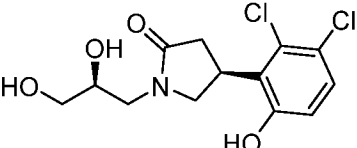
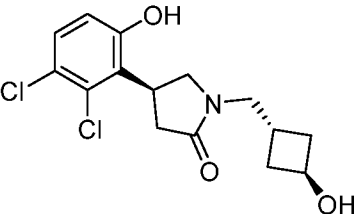
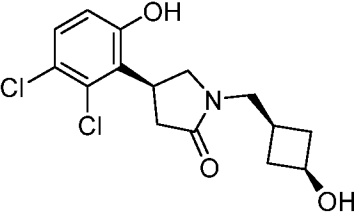
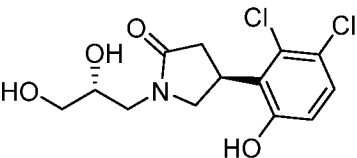
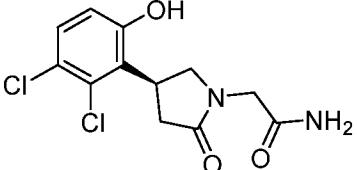
[0453] В таблице 1 представлено обобщение ингибирующей активности некоторых соединений по данному изобретению в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG.

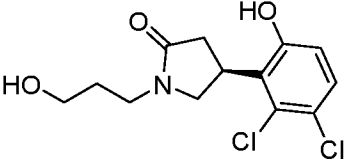
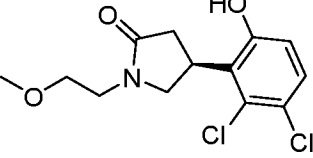
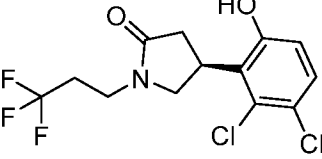
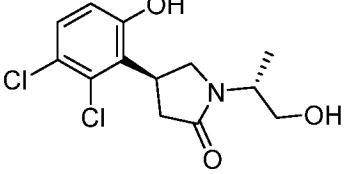
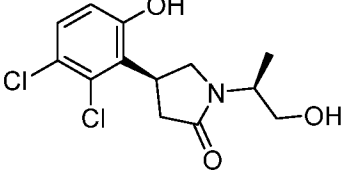
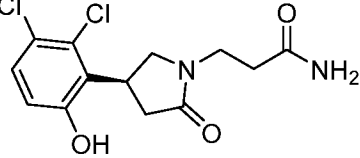
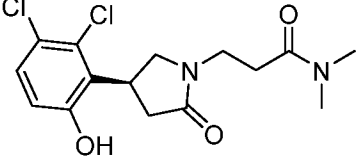
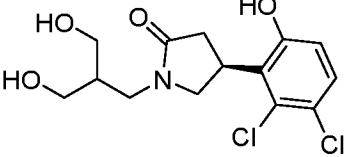
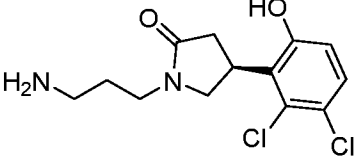
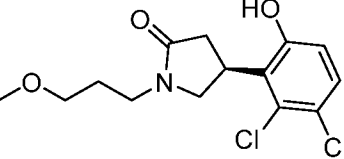
Таблица 1. Значения IC₅₀ (мкМ) некоторых иллюстративных соединений в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG.

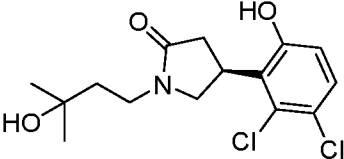
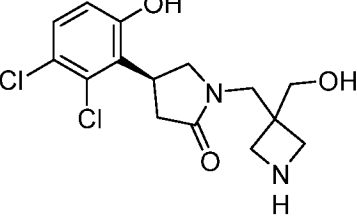
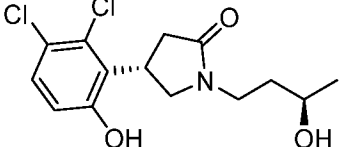
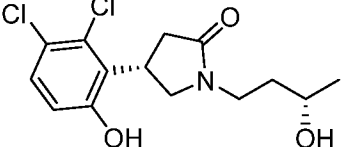
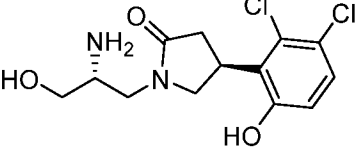
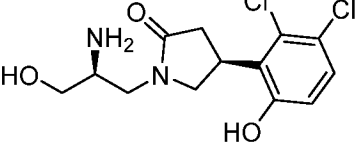
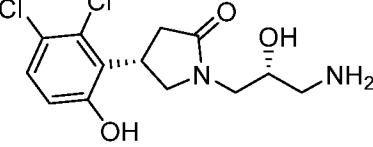
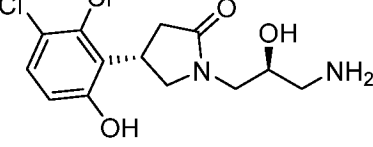
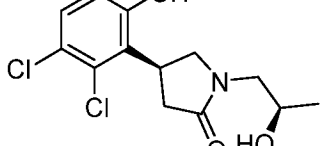
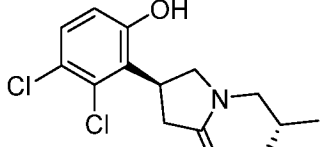
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
1		< 0,1	> 30
2		< 0,1	> 30
3		< 1	*
4		< 1	*
5		< 0,1	> 30
6		< 1	*
7		< 0,1	> 30

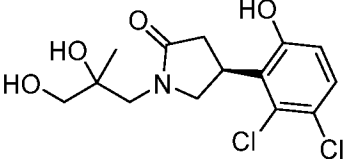
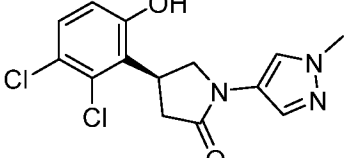
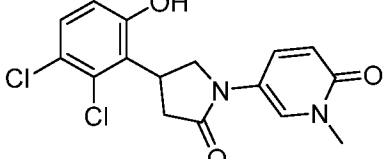
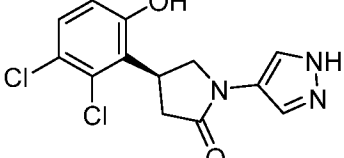
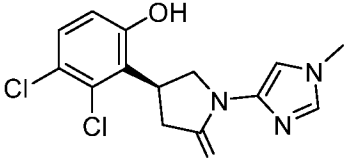
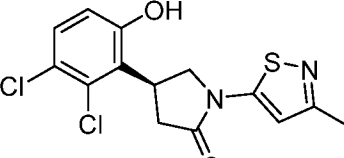
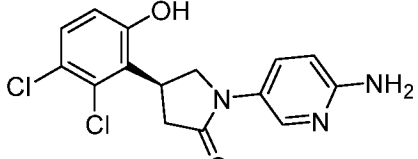
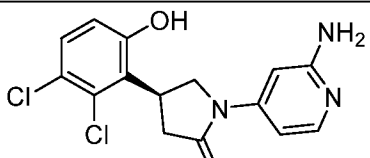
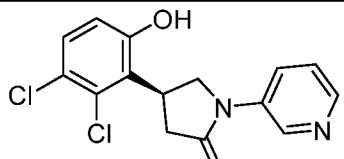
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
8		< 1	*
9		< 1	> 10
10		< 1	*
11		< 1	> 10
12		< 1	> 30
13		< 0,1	> 10
14		< 1	> 30
15		< 0,1	> 30
16		< 0,1	> 10

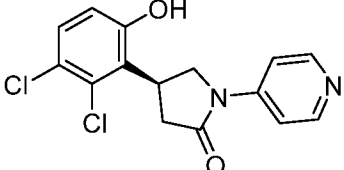
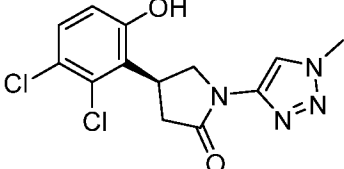
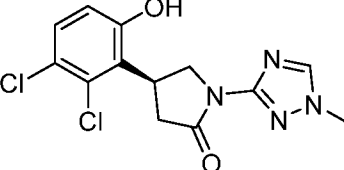
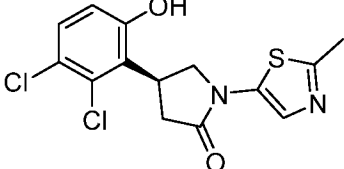
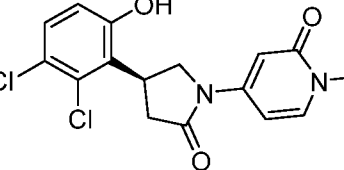
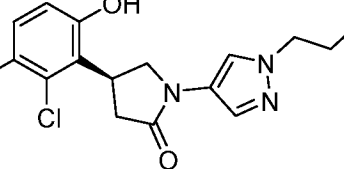
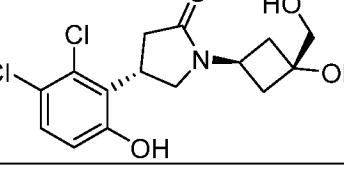
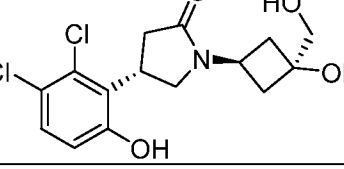
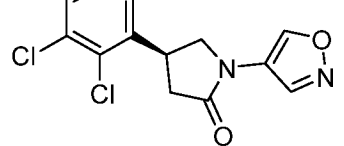
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
17		< 1	> 30
18		< 1	*
19		< 0,1	> 100
20		< 0,1	> 100
21		< 0,1	> 100
22		< 1	> 100
23		< 1	> 30
24		< 0,1	> 30
25		< 0,1	> 30

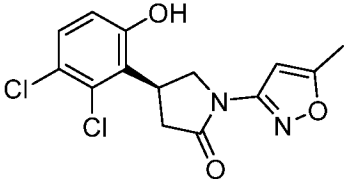
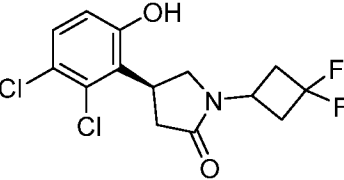
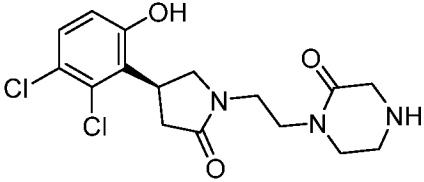
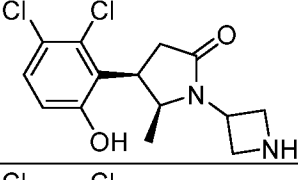
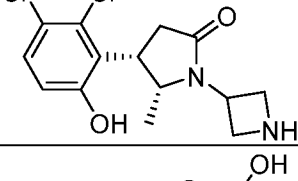
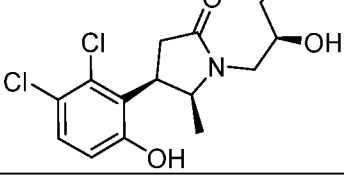
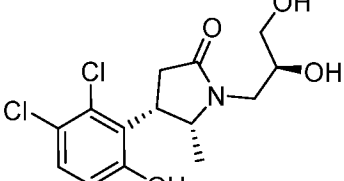
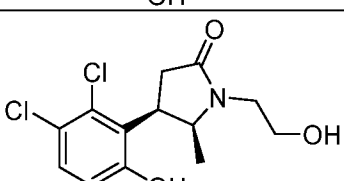
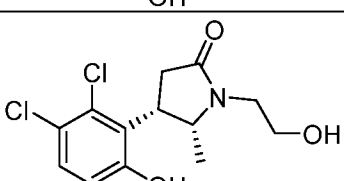
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
26		< 0,1	> 30
27		< 1	*
28		< 1	*
29		< 0,1	> 30
30		< 0,1	> 100
31		< 0,1	> 30
32		< 0,1	> 30
33		< 0,1	> 100
34		< 0,1	> 100

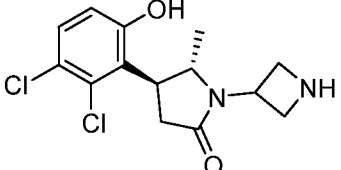
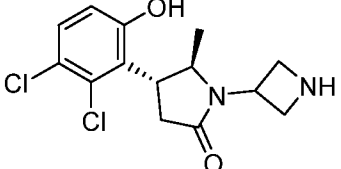
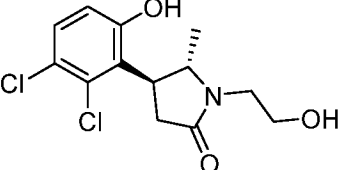
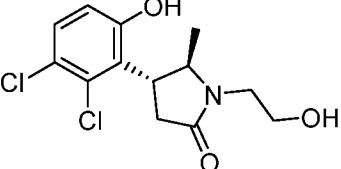
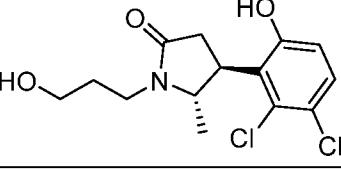
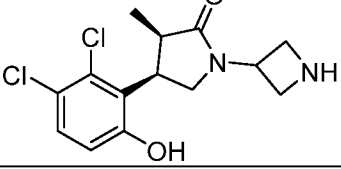
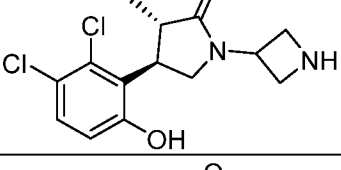
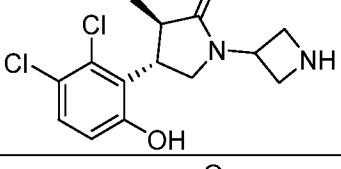
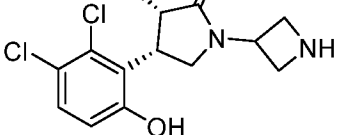
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
35		< 0,01	> 30
36		< 0,1	> 30
37		< 1	> 100
38		< 1	> 30
39		< 1	> 100
40		< 0,1	> 100
41		< 0,1	> 100
42		< 0,1	> 30
43		< 0,01	> 30
44		< 0,1	> 10

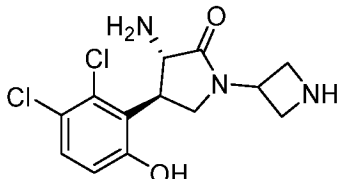
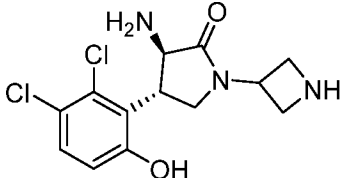
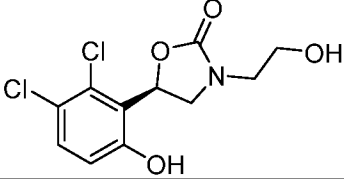
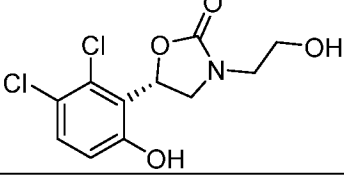
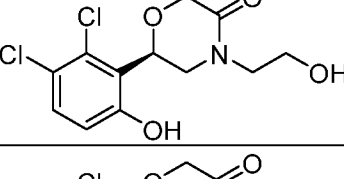
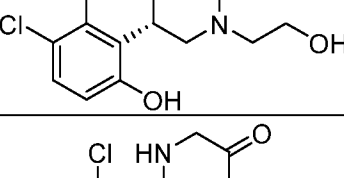
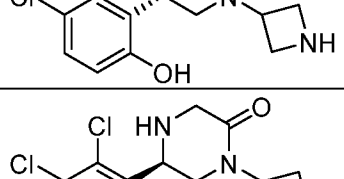
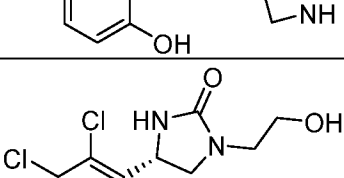
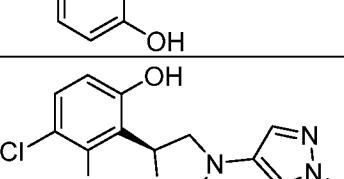

Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
45		< 1	*
46		< 0,1	> 100
47		< 0,1	*
48		< 0,1	*
49		< 0,1	*
50		< 0,1	*
51		< 0,1	> 100
52		< 0,1	> 100
53		< 0,1	> 30
54		< 0,1	> 30

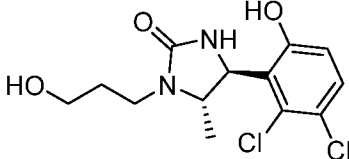
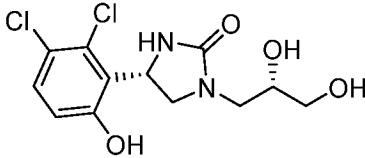
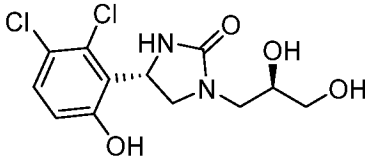
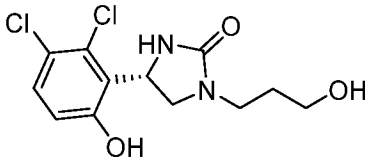
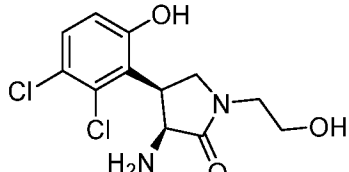
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
55		< 1	> 100
56		< 0,1	> 100
57		< 0,1	> 10
58		< 0,1	> 30
59		< 1	*
60		< 1	*
61		< 0,1	> 10
62		< 0,1	> 1
63		< 1	*

Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
64		< 0,1	> 10
65		< 1	> 10
66		< 1	> 100
67		< 0,1	> 100
68		< 1	> 100
69		< 0,1	*
70		< 0,1	> 100
71		< 0,1	> 100
72		< 1	> 100

Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
73		< 10	*
74		< 1	> 30
75		< 0,1	> 30
76		< 1	> 100
77		< 0,1	> 30
78		< 10	*
79		< 0,1	> 30
80		< 10	*
81		< 0,1	> 30

Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
82		< 0,1	> 30
83		< 10	*
84		< 1	*
85		< 30	*
86		< 0,1	>30
87		< 1	*
88		< 10	*
89		< 10	*
90		< 1	> 100

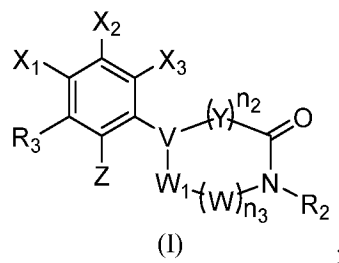
Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
91		< 10	*
92		< 1	> 100
93		< 1	> 100
94		< 1	> 100
95		< 1	> 100
96		< 30	*
97		< 1	*
98		< 30	*
99		< 0,1	> 100
100		< 0,1	> 30

Номер соединения	Структура	IC ₅₀ Kv1.3	IC ₅₀ hERG
101		< 0,1	>30
102		< 0,1	> 100
103		< 1	> 100
104		< 0,1	> 100
105		< 1	> 100

*Не тестировали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

X_1 , X_2 и X_3 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил или галогенированный циклоалкил;

или альтернативно X_1 и X_2 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой OR_a ;

R_3 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

V представляет собой CR_1 ;

W_1 представляет собой CHR_1 , O или NR_4 ;

W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 , O или NR_5 ;

Y в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 , O или NR_6 ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, галоген или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$;

R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, алкиларил, арил или гетероарил;

R_2 представляет собой H, алкил, $(CR_7R_8)_p$ циклоалкил, $(CR_7R_8)_p$ гетероалкил, $(CR_7R_8)_p$ циклогетероалкил, $(CR_7R_8)_p$ арил, $(CR_7R_8)_p$ гетероарил, $(CR_7R_8)_pOR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$, $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ или $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$;

R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом, с которым они связаны, образуют 3-7-членный необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл;

каждый алкил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, карбоцикл и гетероцикл для $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_a$ и R_b , если это применимо, независимо и необязательно является замещенным 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, $R_c, (CR_cR_d)_pOR_c, (CR_cR_d)_p(C=O)OR_c, (CR_cR_d)_pNR_cR_d, (CR_cR_d)_p(C=O)NR_cR_d, (CR_cR_d)_pNR_c(C=O)R_d$ и оксо-группы, если это допустимо валентностью;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

каждый гетероцикл содержит 1-3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N;

n_2 представляет собой целое число от 0 до 2;

n_3 представляет собой целое число от 0 до 2;

при этом сумма n_2 и n_3 равна 1 или 2; и

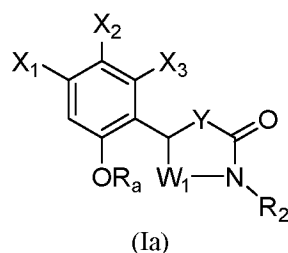
p в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W_1 представляет собой CHR_1 или NR_4 .
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что W_1 представляет собой CHR_1 или O.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или NR_5 .
5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что W в каждом случае независимо представляет собой CHR_1 или O.

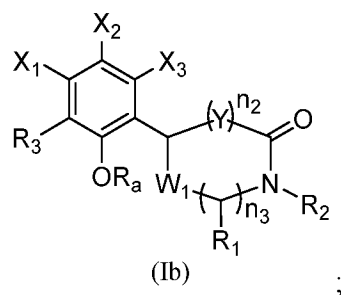
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Y в каждом случае независимо представляет собой CHR₁ или O.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что Y в каждом случае независимо представляет собой CHR₁ или NR₆.

8. Соединение по любому из пп. 1-3 и 6-7, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру формулы Ia:



9. Соединение по любому из пп. 1-3 и 6-7, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру формулы Ib:



где n₂ равен 1-2, и n₃ равен 0-1; и при этом сумма n₂ и n₃ равна 2.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R₁ в каждом случае представляет собой H.

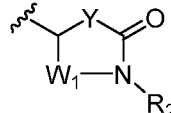
11. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R₁ в каждом случае независимо представляет собой алкил или циклоалкил.

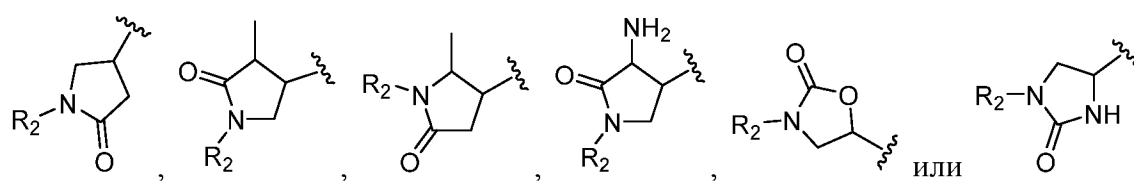
12. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R₁ в каждом случае независимо представляет собой H или (CR₇R₈)_pNR_aR_b.

13. Соединение по любому из пп. 1-10 и 12, отличающееся тем, что R₁ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или (CR₇R₈)_pNR_aR_b.

14. Соединение по любому из пп. 1-10 и 12-13, отличающееся тем, что R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , NH_2 , $NHCH_3$ или $N(CH_3)_2$.
15. Соединение по любому из пп. 1-2, 4 и 7-14, отличающееся тем, что R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, гетероалкил, циклоалкил или циклогетероалкил.
16. Соединение по любому из пп. 1-2, 4 и 7-14, отличающееся тем, что R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой арил, алкиларил или гетероарил.
17. Соединение по любому из пп. 1-2, 4 и 7-15, отличающееся тем, что R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.
18. Соединение по любому из пп. 1-2, 4, 7-15 и 17, отличающееся тем, что R_4 , R_5 и R_6 в каждом случае представляют собой H.
19. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R_2 представляет собой H, алкил или $(CR_7R_8)_p$ циклоалкил.
20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что циклоалкил выбран из группы, состоящей из циклопропильной, циклобутильной и циклопентильной группы.
21. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p$ гетероалкил или $(CR_7R_8)_p$ циклогетероалкил.
22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что циклогетероалкил выбран из группы, состоящей из азетидинильной, оксетанильной, пирролидинильной, тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной, пиперазинильной, пиперазинонильной и пиридинонильной группы.
23. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p$ арил или $(CR_7R_8)_p$ гетероарил.
24. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что гетероарил выбран из группы, состоящей из изоксазолильной, изотиазолильной, пиридинильной, имидазолильной, тиазолильной, пиазолильной и триазолильной группы.
25. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_pOR_a$ или $(CR_7R_8)_pNR_aR_b$.

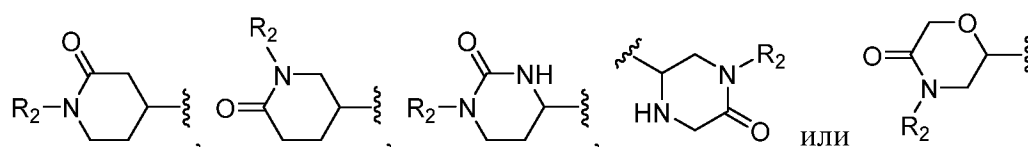
26. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что R_2 представляет собой $(CR_7R_8)_p(C=O)OR_a$, $(CR_7R_8)_pNR_a(C=O)R_b$ или $(CR_7R_8)_p(C=O)NR_aR_b$.
27. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.
28. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что R_7 и R_8 в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, арил или гетероарил.
29. Соединение по любому из пп. 1-28, отличающееся тем, что R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.
30. Соединение по любому из пп. 1-28, отличающееся тем, что R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.
31. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что по меньшей мере в одном случае p равен 0, 1 или 2.
32. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что по меньшей мере в одном случае p равен 3 или 4.
33. Соединение по любому из пп. 1-3, 6-8 и 10-32, отличающееся тем, что V

представляет собой СН, и структурный фрагмент  имеет структуру

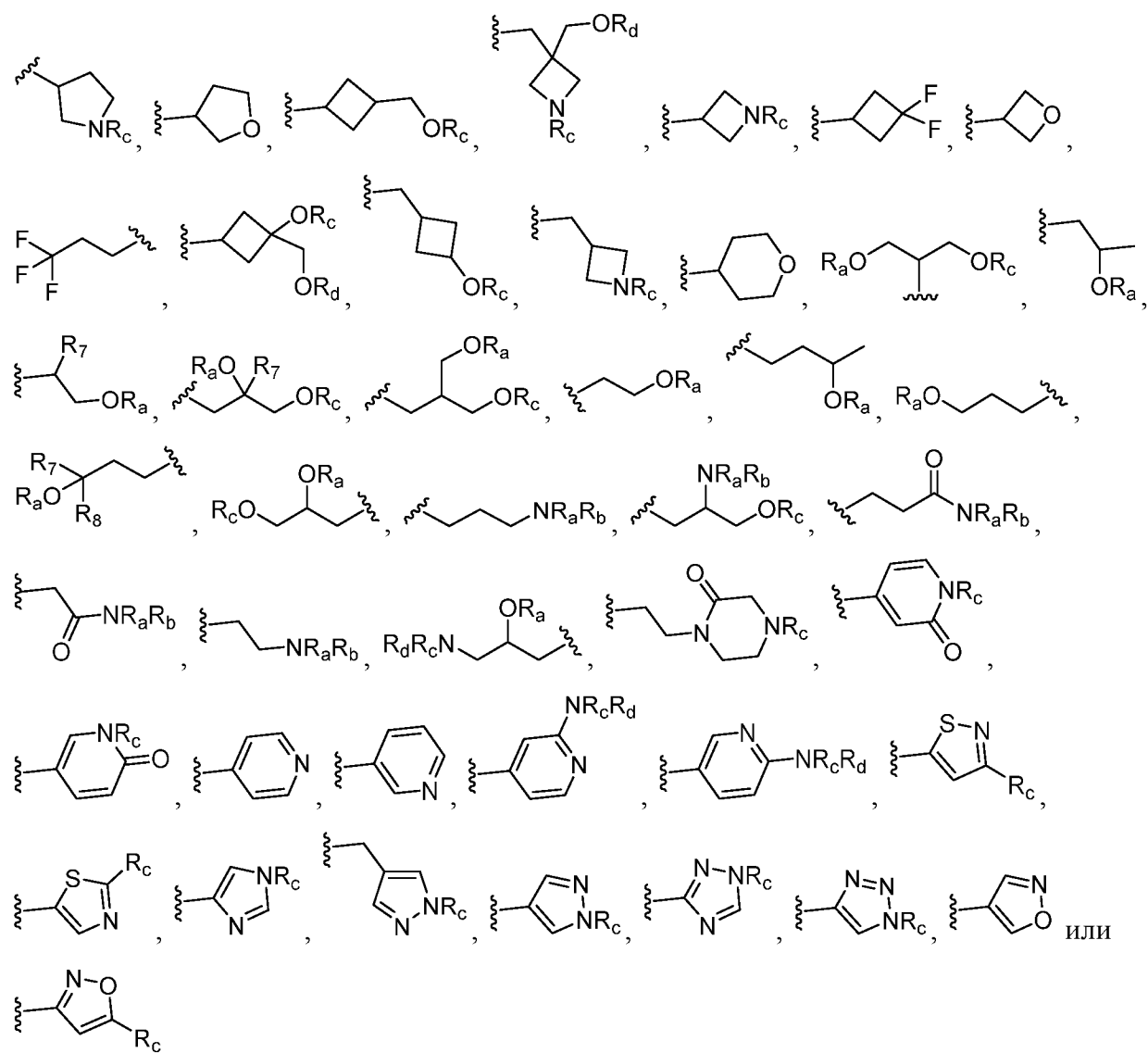


34. Соединение по любому из пп. 1-3, 6-7 и 9-32, отличающееся тем, что V

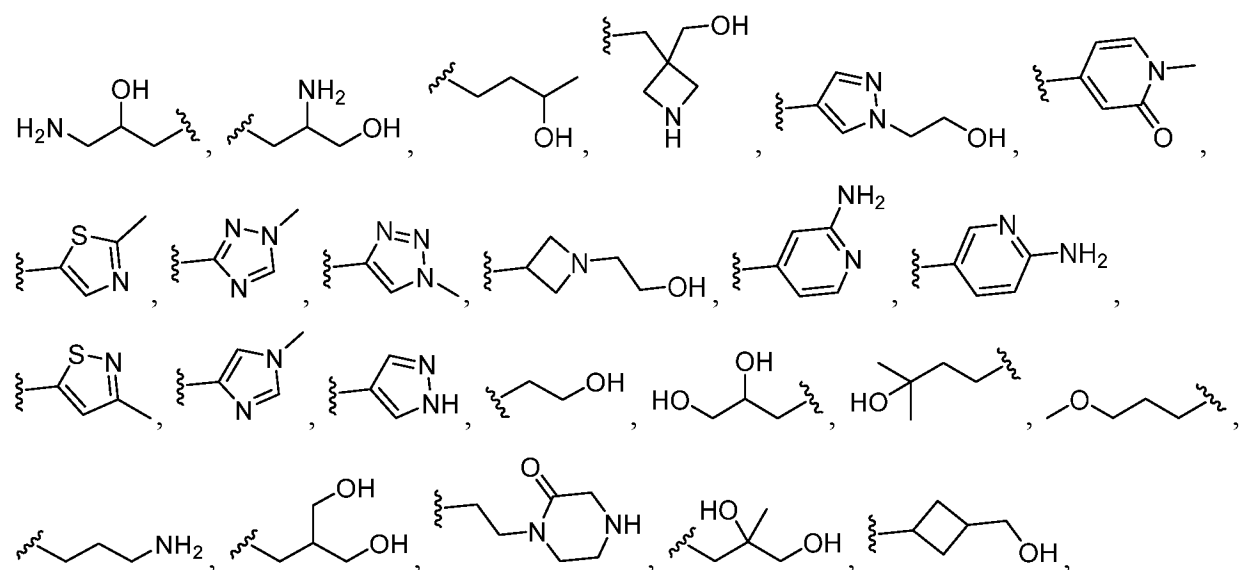
представляет собой СН, и структурный фрагмент  имеет структуру

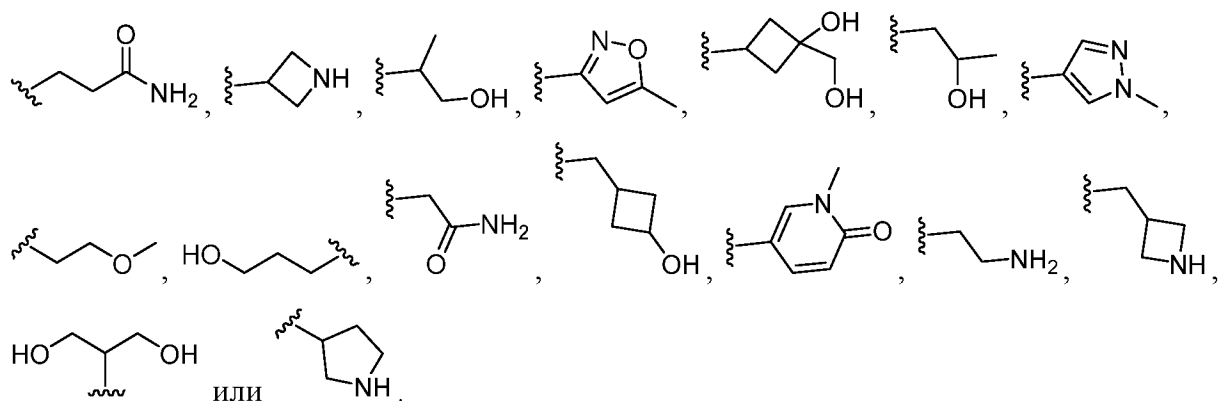


35. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что R_2 представляет собой

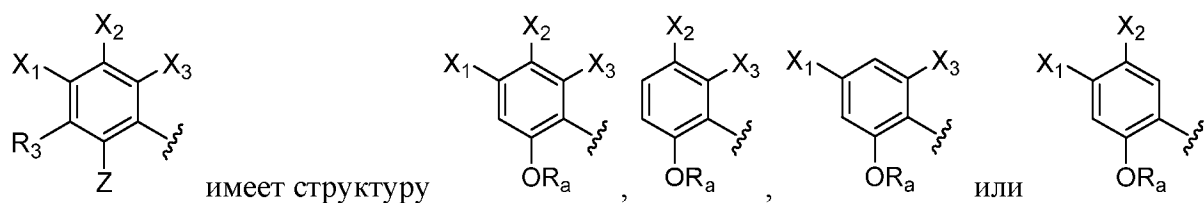


36. Соединение по любому из пп. 1-35, отличающееся тем, что R_2 представляет собой





37. Соединение по любому из пп. 1-36, отличающееся тем, что структурный фрагмент



38. Соединение по любому из пп. 1-37, отличающееся тем, что каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

39. Соединение по любому из пп. 1-37, отличающееся тем, что каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CN, циклоалкил или галогенированный циклоалкил.

40. Соединение по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2F , CHF_2 или CF_3 .

41. Соединение по любому из пп. 1-38 и 40, отличающееся тем, что каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой H или Cl.

42. Соединение по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что Z представляет собой OH или $\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил).

43. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что Z представляет собой OH.

44. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что R_3 представляет собой H, галоген, алкил или циклоалкил.

45. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что R_3 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

46. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что R_3 представляет собой CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a .

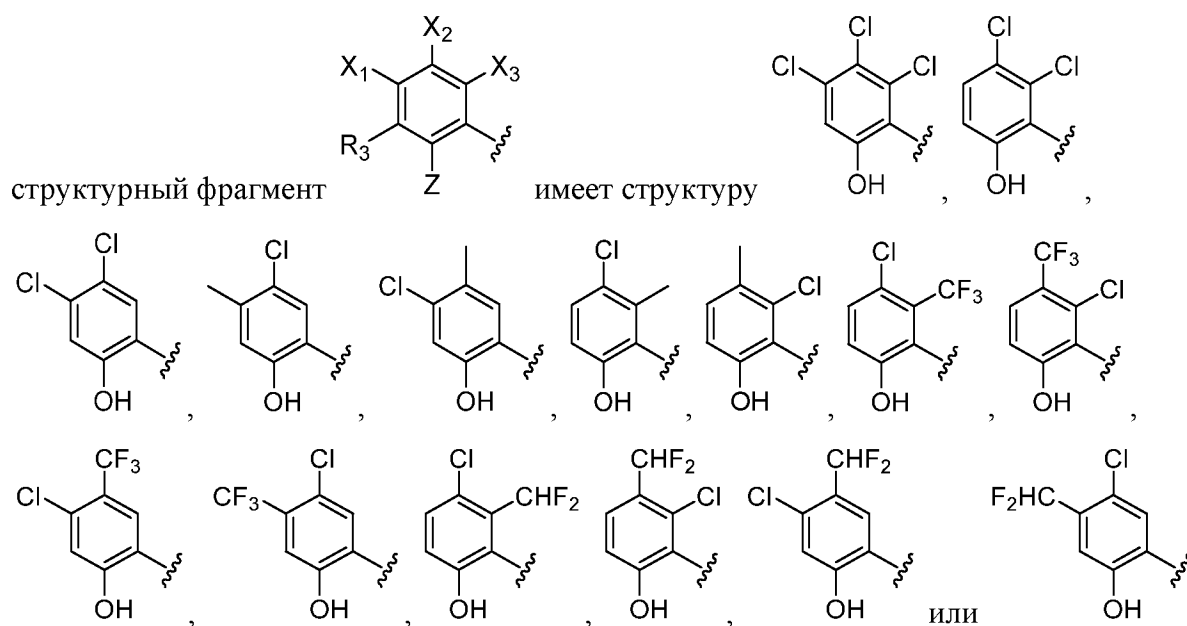
47. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что R_3 представляет собой NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$.

48. Соединение по п. 46 или 47, отличающееся тем, что R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H или алкил.

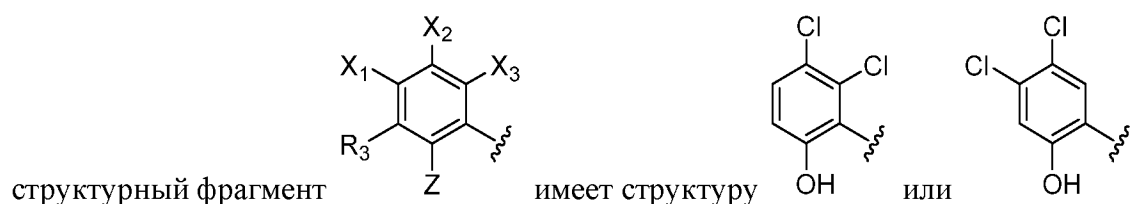
49. Соединение по любому из пп. 1-44 и 48, отличающееся тем, что R_3 представляет собой H, F, Cl, Br, C_{1-4} алкил или CF_3 .

50. Соединение по любому из пп. 1-44 и 48-49, отличающееся тем, что R_3 представляет собой H.

51. Соединение по любому из пп. 1-38, 40-44 и 49-50, отличающееся тем, что



52. Соединение по любому из пп. 1-38, 40-44 и 49-51, отличающееся тем, что



53. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-105, представленных в таблице 1.

54. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
55. Способ лечения патологического состояния у млекопитающих видов, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим видам терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 54, причем патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечнососудистого расстройства и болезни почек.
56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.
57. Способ по п. 55, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет I типа.
58. Способ по п. 55, отличающийся тем, что расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.
59. Способ по п. 55, отличающийся тем, что воспалительное расстройство представляет собой воспалительное патологическое состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную невропатию.
60. Способ по п. 55, отличающийся тем, что гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительную болезнь кишечника.
61. Способ по п. 55, отличающийся тем, что метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет II типа.
62. Способ по п. 55, отличающийся тем, что болезнь почек представляет собой хроническую болезнь почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.
63. Способ по п. 55, отличающийся тем, что патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита,

рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного патологического состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

64. Способ по п. 55, отличающийся тем, что млекопитающим видом является человек.

65. Способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у млекопитающих видов, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим видам терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 54.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что млекопитающим видом является человек.