

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046513

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.03.22

(21) Номер заявки
202092253

(22) Дата подачи заявки
2019.03.20

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛИДИН-2-ОНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ PRMT5

(31) 201841010656

(32) 2018.03.22

(33) IN

(43) 2021.01.14

(86) PCT/IB2019/052252

(87) WO 2019/180631 2019.09.26

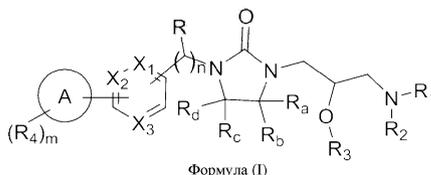
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АУРИГЕН ДИСКАВЕРИ
ТЕКНОЛОДЖИЗ ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Чикканна Динеш, Паниграхи Сунил
Кумар, Саммета Сриниваса Раджу
(IN)

(74) Представитель:
Мягкова Е.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014108820
IN-A-67CHE2012
US-A1-20140228394
US-B2-9029399

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным производным имидазолидин-2-она формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, где в формуле (I) радикалы и индексы имеют значения, приведенные в формуле изобретения. Настоящее изобретение дополнительно относится к способам получения соединений формулы (I) и их применения в качестве ингибиторов PRMT5. Соединения применимы в качестве лекарственных препаратов для лечения состояний и нарушений, опосредованных PRMT5, таких как рак, метаболические нарушения, воспаление, аутоиммунное заболевание и гемоглобинопатия.



046513
B1

046513
B1

Ссылка на родственные заявки

В заявке на настоящий патент испрашивается приоритет по находящейся на рассмотрении заявке на выдачу патента Индии с № 201841010656, поданной 22 марта 2018 года, полное описание которой включено посредством ссылки в полном своем объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к терапевтически активным замещенным производным имидазолидин-2-она, или их фармацевтически приемлемым солям, или их стереоизомерам, которые применимы для лечения PRMT5-зависимых состояний и нарушений. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

Предшествующий уровень техники изобретения

Метилтрансфераза представляет собой фермент, который катализирует перенос метильной группы от одной молекулы к другой. Протеинметилтрансферазы (PMT) представляют собой регуляторные системы, которые регулируют экспрессию генов путем переноса металльных групп в субстраты, включающие в себя белок, ДНК, РНК и малые молекулы. Перенос метильной группы в остаток аргинина в белке катализируется семейством ферментов PRMT, которое облегчает перенос метильной (-CH₃) группы в определенные нуклеофильные сайты на белках, нуклеиновых кислотах или других биомолекулах. Метилирование представляет собой существенное преобразование в метаболизме малых молекул, и это обычная модификация ДНК и РНК, осуществляемая PMT. В целом, PMT делятся на два основных семейства - протеинлизинметилтрансферазы (PKMT) и протеинаргининметилтрансферазы (PRMT). PRMT используют S-аденозил-1-метионин (SAM) в качестве повсеместного кофактора, чтобы катализировать перенос высокоспецифической метильной группы от донора метила SAM в остатки аргинина на различных биологических мишенях. Кроме того, на основании продуктов ферментативных реакций PRMT можно отнести к ферментам типа I-IV. Ферменты типа I катализируют образование ω-NG-монометиларгинина (ωMMA) и асимметричного ω-NG, NG-диметиларгинина (ω-aDMA). Ферменты типа II катализируют образование ωMMA и симметричного ω-NG, NG-диметиларгинина (ω-sDMA). Ферменты типа III катализируют образование только ωMMA, а ферменты типа IV катализируют образование δ-NG-MMA.

Типы I-III существуют в клетках млекопитающих, а тип IV описан только у дрожжей и, возможно, у растений. На сегодняшний день в клетках млекопитающих обнаружено десять PRMT. PRMT 1, 2, 3, 4, 6 и 8 демонстрируют активность типа I. PRMT 5, 7 и 9 демонстрируют активность типа II. Помимо активности типа II, PRMT 7 также демонстрирует активность типа III.

Протеинаргининметилтрансфераза 5 (PRMT5) является типичной метилтрансферазой типа II, переносящей металльные группы от SAM к двум атомам азота ω-гуанидино аргинина, что дает ω-NG, NG-дисимметричное метилирование белкового субстрата. Она локализована как в ядре, так и в цитоплазме и выполняет разные функции, модифицируя либо гистоны, либо негистоновые белки. PRMT5 первоначально идентифицировали как Janus-киназу (JAK) - связывающий белок 1 (JBP1). Она может симметрично метилировать гистоны H2AR3, H3R2, H3R8 и H4R3. PRMT5 может также метилировать многие негистоновые белки, и многие из этих явлений вовлекаются в онкогенез. PRMT5 также играет важную роль в развитии клеточного цикла и процессе репарации ДНК. PRMT5 участвует в регуляции роста клеток, апоптоза и воспаления. PRMT5 взаимодействует с рядом партнеров по связыванию, которые влияют на его субстратную специфичность. MEP50, представитель семейства белков WD40, является важным кофактором PRMT5, который напрямую связывает PRMT5 и увеличивает активность гистонметилтрансферазы PRMT5. Ядерная PRMT5 образует комплексы с комплексами ремоделирования хроматина (hSWI/SNF, NuRD) и эпигенетически контролирует гены, участвующие в развитии, пролиферации и дифференцировке клеток, включая опухолевый супрессор, посредством метилирования гистонов (Kharkhanis et al. Trends Biochem Sci. 36, 633-41, 2011). Fabbrizio, E. et al. показали, что PRMT5 является репрессором транскрипции (Fabbrizio et al., EMBO Rep. 3, 641-645, 2002). H3R8me2 и H4R3me2 являются ключами в репрессивном метилировании гистонов. Следовательно, как репрессор транскрипции PRMT5 обладает онкогенными свойствами из-за своей способности подавлять экспрессию генов-супрессоров опухолей. Показали, что надэкспрессия PRMT5 коррелирует с пролиферацией клеток глиобластомы человека и обратно коррелирует с выживаемостью пациентов (Yan et al., Cancer Res. 74, 1752-1765, 2014). Сообщали, что PRMT5 активируется в опухолях злокачественной меланомы человека по сравнению с нормальным эпидермисом (Nicholas et al., PLoS One, 30, 8(9): e74710, 2013). Показали, что истощение PRMT5 посредством siRNA модулирует клеточную пролиферацию в клеточной линии рака яичника (Bao et al., J. Histochem. Cytochem., 61, 206-217, 2013). Gu et al. показали, что экспрессия PRMT5 важна для роста клеток рака легкого (Gu et al. Biochem. J., 446, 235-41, 2012). Pal et al. и Wang et al. сообщили, что уровни PRMT5 повышены в различных трансформированных клетках, а нокдаун PRMT5 связан с замедлением роста клеток, тогда как надэкспрессия PRMT5 вызывает клеточную гиперпролиферацию (Pal et al., EMBO J. 8, 26, 3558-69, 2007, и Wang et al., Mol Cell. Biol., 28, 6262-6277, 2008). Jansson et al. сообщили, что надэкспрессия PRMT5 на ортотопической мышечной модели рака молочной железы ускоряет рост опухоли (Jansson et al., Nature Cell Biol, 10, 1431-1439, 2008). PRMT5 подавляет транскрипцию семейства супрессоров опухолей Rb в клетках лейкоза и лимфомы (Wang et al., Mol. Cell. Biol., 28, 6262-6277, 2008).

Некоторые клеточные линии и образцы пациентов при В-клеточной лимфоме и лейкозе демонстрируют надэкспрессию PRMT5 (Pal et al., EMBO J. 8, 26, 3558-69, 2007). Нацеливание на метилтрансферазу PRMT5 устраняет лейкозные стволовые клетки при хроническом миелогенном лейкозе (Jin et al., J. Clin. Invest., 126, 3961-3980, 2016; Yan et al., Cancer Res., 74, 1752-1765, 2014, и Chan-Penebre et al., Nature Chemical Biology, 11, 432-437, 2015). Селективное ингибирование PRMT5 блокирует инициирование и поддержание трансформации В-клеток (Alinari et al., Blood, 125, 2530-43, 2015). Помимо глиобластомы, меланомы, рака яичника и легкого PRMT5 также вовлекается в другие солидные опухоли, такие как рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак желудка, рак пищевода и печеночноклеточная карцинома. Кроме того, aberrантное метилирование субстратов PRMT5 связано с другими показаниями, такими как метаболические нарушения, воспаление, аутоиммунное заболевание и гемоглобинопатии.

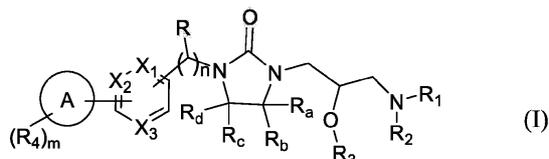
Некоторые ингибиторы PRMT5 были описаны, например, в WO2017/211958, WO/2017/153518, WO/2017/153513, WO 2016/034675, WO 2016/022605, WO 2015/200677, WO 2015/200680, WO 2014/145214, WO2014/128465, WO2014/100764, WO 2014/100734, WO 2014/100730, WO 2014/100719 и WO 2014/100716.

Тем не менее, существует потребность в эффективных и селективных ингибиторах PRMT5, которые подходят для применения в качестве медикамента при лечении состояний и нарушений, при которых желательно ингибирование PRMT5, таких как рак, метаболические нарушения, воспаление, аутоиммунное заболевание и гемоглобинопатии.

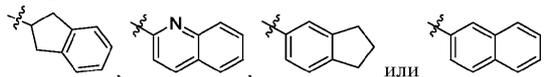
Краткое раскрытие настоящего изобретения

Было обнаружено, что соединения формулы (1) являются эффективными и селективными ингибиторами PRMT5. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, применимы в качестве медикаментов при лечении рака, такого как глиобластома, меланома, рак яичника, рак легкого, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак желудка, рак пищевода, печеночноклеточная карцинома, и других состояний и нарушений, опосредованных PRMT5, таких как метаболические нарушения, воспаление, аутоиммунное заболевание и гемоглобинопатии.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомеру;
 где каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N;
 кольцо A представляет собой циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил;
 R представляет собой водород, алкил или галоген;



R_1 представляет собой

R_2 представляет собой водород или алкил;

альтернативно, R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_6 ,

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиль, алкокси, $-C(O)R_7$, алкил- $C(O)_7$, $-S(O)_2R_7$; причем указанный алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксила, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила;

альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо (=O) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил или алкокси;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидроксиль, циано, галоген или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидроксиль, алкокси, $-NR_cR_f$, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 ,

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо (=O) группу;

R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетеро-

циклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ,

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

n представляет собой 0 или 1.

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель).

Согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к получению соединения формулы (I).

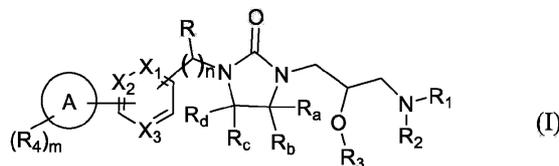
Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения представлены замещенные производные имидазолидин-2-она формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов PRMT5, и их терапевтическое применение.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к замещенным производным имидазолидин-2-она в виде соединений формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов PRMT5. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения и их производные, в качестве терапевтических средств.

Каждый вариант осуществления представлен в качестве объяснения настоящего изобретения и не для ограничения настоящего изобретения. Фактически специалистам настоящей области техники будет понятно, что различные модификации и вариации могут быть сделаны по отношению к описанным в настоящем изобретении соединениям, композициям и способам без отклонения от объема или сущности настоящего изобретения. Например, признаки, проиллюстрированные или описанные как часть одного варианта осуществления, могут относиться к другому варианту осуществления с получением еще одного варианта осуществления. Таким образом, предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя такие модификации и вариации и их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты в или очевидны из следующего подробного описания. Специалисту настоящей области техники будет понятно, что настоящее изобретение представляет собой описание только иллюстративных вариантов осуществления и не рассматривается как ограничивающее более широкие аспекты настоящего изобретения.

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

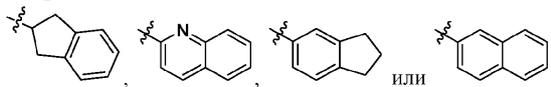


или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомеру;

где каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N;

кольцо A представляет собой циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил;

R представляет собой водород, алкил или галоген;



R_1 представляет собой

R_2 представляет собой водород или алкил;

альтернативно, R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_6 ;

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, алкенил, алкинил, гидроксильный, алкокси-, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)_2R_7$, $-S(O)_2R_7$;

причем указанный алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксильного, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила;

альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо ($=O$) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил или алкокси;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидроксильный, циано, галоген или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидроксильный, алкокси-, $-NR_6R_6$, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 .

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

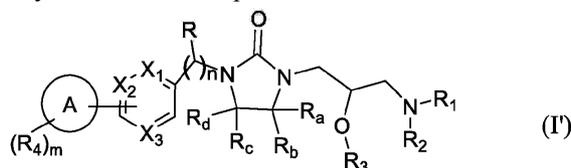
R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо (=O) группу;

R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ,

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

n представляет собой 0 или 1.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):

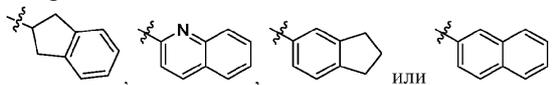


или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомеру;

где каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N;

кольцо A представляет собой циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил;

R представляет собой водород, алкил или галоген;



R_1 представляет собой

R_2 представляет собой водород или алкил;

альтернативно, R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3

дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S;

где бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_6 ;

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, алкенил, алкинил, гидрокси, алкокси, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$;

причем указанный алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксила, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила;

альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо (=O) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил или алкокси;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циано, галоген, или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидрокси, алкокси, $-NR_eR_f$, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 ;

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо (=O) группу;

R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

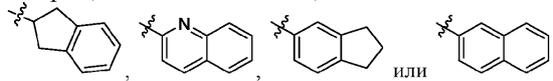
n представляет собой 0 или 1.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N;

кольцо A представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-12-членный гетероциклоалкил или 5-12-членный гетероарил;

R представляет собой водород, алкил или галоген;



R_1 представляет собой

R_2 представляет собой водород или алкил;

альтернативно, R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или

несколькими R_6 ;

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, алкенил, алкинил, гидрокси, алкокси, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$; причем указанный алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксила, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила;

альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо ($=O$) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил или алкокси;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циано, галоген, или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидрокси, алкокси, $-NR_eR_f$, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 ;

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо ($=O$) группу;

R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

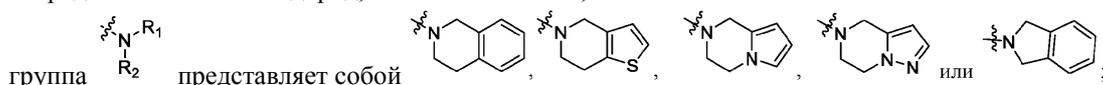
n представляет собой 0 или 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N;

кольцо A представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, 5-12-членный гетероциклоалкил или 5-12-членный гетероарил;

R представляет собой водород, алкил или галоген;



причем каждое бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_6 ;

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, алкенил, алкинил, гидрокси, алкокси, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$; причем указанный алкил, алкенил и алкинил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксила, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила;

альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо ($=O$) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил или алкокси;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циано, галоген или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидрокси, алкокси, $-NR_eR_f$, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил или гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 ;

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо ($=O$) группу;

R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

n представляет собой 0 или 1.

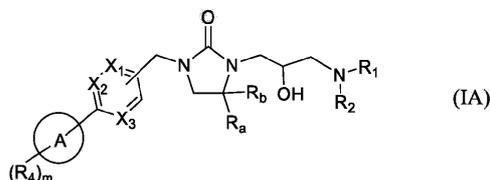
Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомеру, где кольцо A представляет собой 3-10-членную моноциклическую кольцевую систему или 6-12-членное бициклическое кольцо, выбранное из конденсированных, с мостиковой связью и спироциклических кольцевых систем.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, гидрокси, алкокси, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)_2R_7$ или $-S(O)_2R_7$; причем указанный алкил дополнительно необязательно замещен гетероциклоалкилом или гете-

роарилом.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где R представляет собой водород и p представляет собой 1.

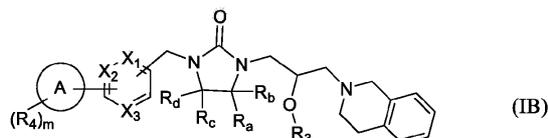
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IA)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где кольцо A, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b и m такие же, как определено в формуле (I).

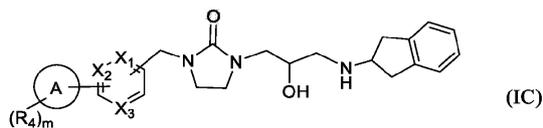
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IB)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где кольцо A, X₁, X₂, X₃, R₃, R₄, R_a, R_b, R_c, R_d и m такие же, как определено в формуле (I).

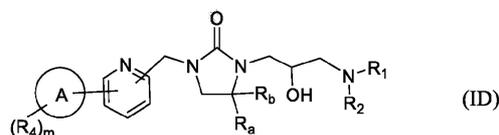
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IC)



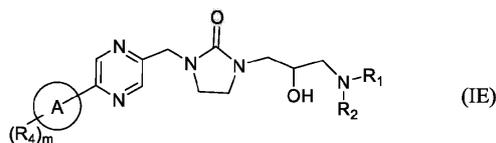
или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где кольцо A, X₁, X₂, X₃, R₄ и m такие же, как определено в формуле (I).

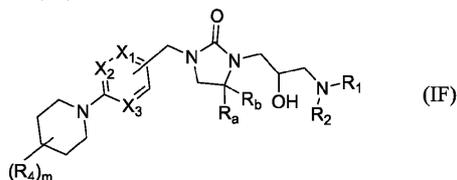
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (ID)



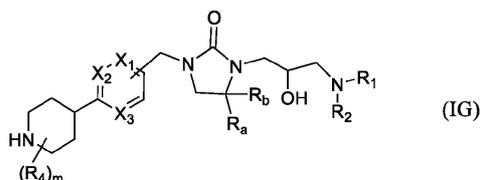
или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где кольцо A, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b и m такие же, как определено в формуле (I). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IE)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где кольцо A, R₁, R₂, R₄ и m такие же, как определено в формуле (I). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IF)



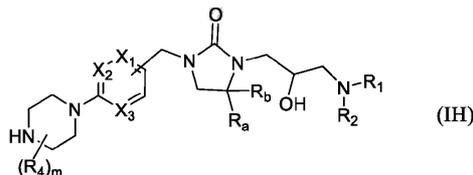
или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b и m такие же, как определено в формуле (I). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IG)



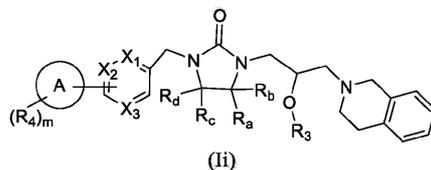
или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b и m такие же, как определено в формуле (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b и m такие же, как определено в формуле (I). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ii)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где A , X_1 , X_2 , X_3 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_3 , R_4 и m такие же, как определено в формуле (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ii), где

каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N ;

кольцо A представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$; причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксила, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила; альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо ($=O$) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил или галоген;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циано, галоген или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидрокси, алкокси, $-NR_eR_f$, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 ;

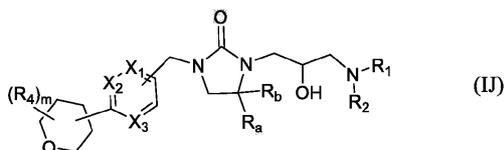
R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо ($=O$) группу;

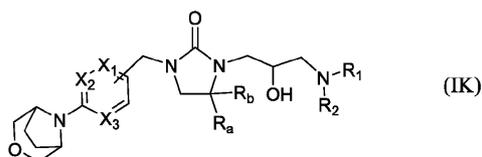
R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N , O и S ; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ;

m представляет собой целое число от 1 до 3.

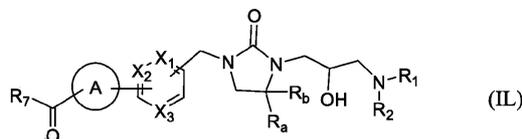
Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_4 , R_a , R_b и m такие же, как определено в формуле (I). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IK)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру; где X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_a и R_b такие же, как определено в формуле (I). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II)



или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

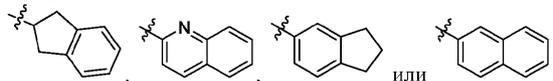
где кольцо A, X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_7 , R_a и R_b такие же, как определено в формуле (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли или их стереоизомеру;

где каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляет собой CR_5 или N;

кольцо A представляет собой 3-10-членный гетероциклоалкил или 3-10-членный гетероарил;

R представляет собой водород, алкил или галоген;



R_1 представляет собой

R_2 представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S; где бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R_6 ,

R_3 представляет собой водород или алкил;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, $-C(O)R_7$, $-алкил-C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$; причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксила, галогена, 3-10-членного гетероциклоалкила и 3-10-членного гетероарила; альтернативно, два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо ($=O$) группу;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, или галоген;

R_6 представляет собой алкил, алкокси, гидрокси, циано, галоген или галогеналкил;

R_7 представляет собой алкил, гидрокси, алкокси, $-NR_cR_d$, 3-10-членный циклоалкил, 3-8-членный гетероциклоалкил или 3-10-членный гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 ;

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или алкил;

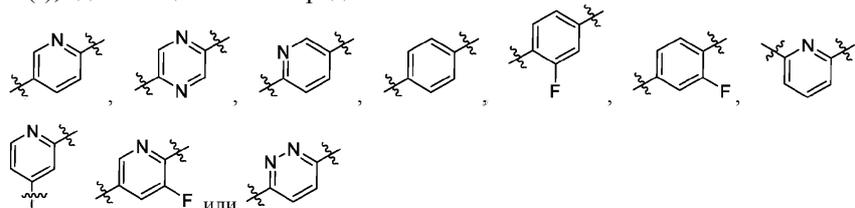
R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно R_c и R_d вместе представляют собой оксо ($=O$) группу;

R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или алкил; альтернативно, R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R_6 ,

m представляет собой целое число от 1 до 3; и n представляет собой 0 или 1.

Согласно некоторым другим вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соеди-

нениям формулы (I), где кольцо  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой 3-10-членную моноциклическую кольцевую систему.

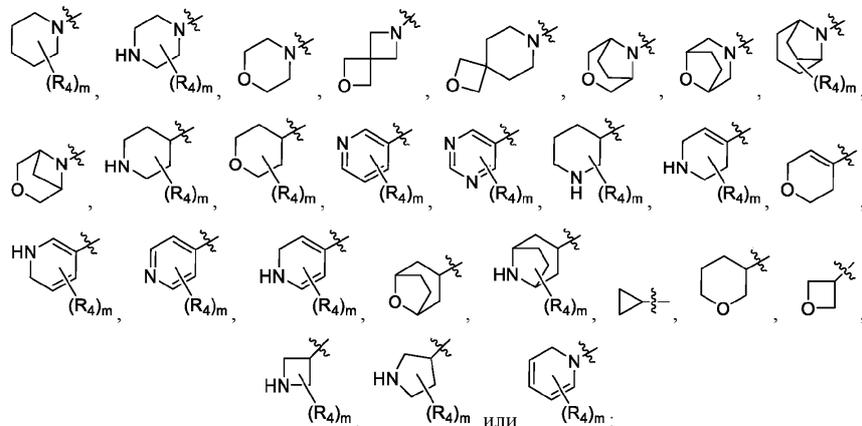
Согласно предыдущему варианту осуществления моноциклическая кольцевая система представляет собой карбоциклическую систему или систему гетероциклического кольца.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A представляет собой 6-12-членное бицик-

лическое кольцо, выбранное из конденсированных, с мостиковыми связями и спироциклических кольцевых систем.

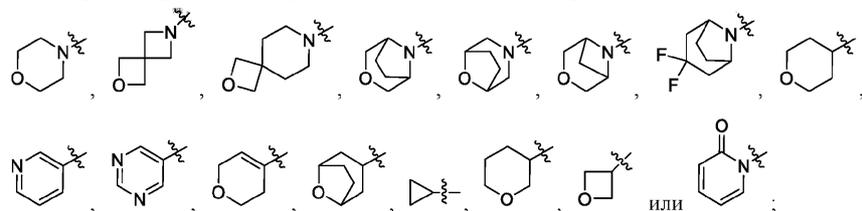
Согласно предыдущему варианту осуществления бициклическая кольцевая система представляет собой карбоциклическую систему или систему гетероциклического кольца.

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой



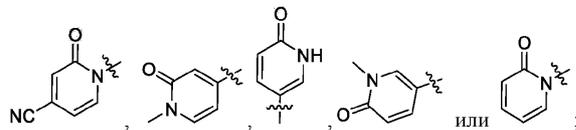
где \sim представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему X_1 , X_2 и X_3 .

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой



где \sim представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему X_1 , X_2 и X_3 .

Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо А представляет собой



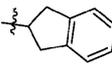
где \sim представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему X_1 , X_2 и X_3 .

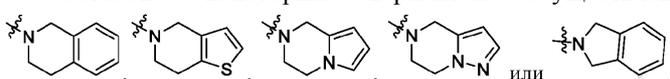
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый X_1 , X_2 и X_3 представляет собой CR_5 ; или X_1 представляет собой N, X_2 и X_3 представляют собой CR_5 ; или X_2 представляет собой N, X_1 и X_3 представляют собой CR_5 ; или X_2 представляет собой CR_5 , X_1 и X_3 представляют собой N; или X_1 представляет собой CR_5 , X_2 и X_3 представляют собой N; или каждый X_1 , X_2 и X_3 представляют собой N; или X_3 представляет собой CR_5 , X_1 и X_2 представляют собой N.

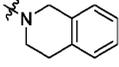
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый X_1 , X_2 и X_3 представляет собой CR_5 ; X_1 представляет собой N, X_2 и X_3 представляют собой CR_5 ; или X_2 представляет собой N, X_1 и X_3 представляют собой CR_5 ; или X_1 представляет собой CR_5 , X_2 и X_3 представляют собой N; или X_2 представляет собой CR_5 , X_1 и X_3 представляют собой N; или X_3 представляет собой CR_5 , X_1 и X_2 представляют собой N.

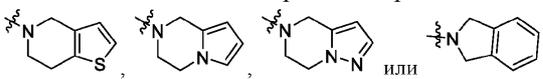
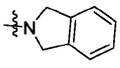
Согласно некоторым вариантам осуществления каждый X_1 , X_2 и X_3 представляет собой CR_5 ; где R_5 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый X_1 , X_2 и X_3 представляет собой CR_5 ; где R_5 независимо представляет собой галоген или алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_1 представляет собой  и R_2 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления группа $\begin{matrix} \sim \\ | \\ N-R_1 \\ | \\ R_2 \end{matrix}$ представляет собой 

Согласно некоторым вариантам осуществления группа  представляет собой , необязательно замещенный одним или несколькими галогенами или алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления группа  представляет собой  или .

Согласно некоторым вариантам осуществления R_3 , R_a , R_b , R_c и R_d каждый представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют бициклическое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; где бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими галогенами или алкокси.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_2 представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_3 представляет собой водород.

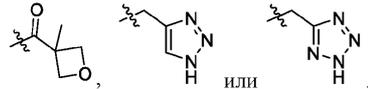
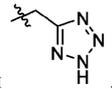
Согласно некоторым вариантам осуществления R_4 в каждом случае представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_4 представляет собой ацил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галогеналкил, циано, алкил, гидроксильный или алкоксильный; причем указанный алкил необязательно замещен 1-3 группами, выбранными из гидроксильного, галогена, гетероциклоалкила и гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_4 в каждом случае независимо представляет собой $-C(O)R_7$, алкил- $-C(O)R_7$ или $-S(O)_2R_7$; где R_7 выбран из алкила, алкокси, $-NR_cR_f$, циклоалкила или гетероциклоалкила; причем каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R_6 .

Согласно некоторым вариантам осуществления R_4 в каждом случае независимо представляет собой

водород, галоген, $-C(O)R_7$, алкил- $-C(O)R_7$ или $-S(O)_2R_7$,  или .

Согласно некоторым вариантам осуществления два R_4 на том же атоме вместе образуют оксо ($=O$) группу.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_4 представляет собой $-C(CH_3)_2-COOH$ или $-C(CH_3)_2-COCH_2CH_3$.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил или галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_5 независимо представляет собой водород или фтор.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_6 в каждом случае независимо представляет собой алкил, алкокси или галоген.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_7 представляет собой алкил, гидроксильный, алкоксильный или $-NR_cR_f$, каждый необязательно замещен одним или несколькими R_6 .

Согласно некоторым вариантам осуществления R_7 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил, причем необязательный заместитель выбран из одного или нескольких R_6 .

Согласно некоторым вариантам осуществления R_a , R_b , R_c и R_d каждый представляет собой водород.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_c и R_d вместе представляют собой оксо ($=O$) группу.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_e и R_f вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем необязательный заместитель независимо выбран из алкила, алкокси, гидроксильного, циано и галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления R_e и R_f каждый представляет собой алкил; причем алкил представляет собой метил.

Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения, если n представляет собой 0, тогда кольцо, содержащее X_1 , X_2 и X_3 , непосредственно присоединено к центральному имидазолидиноновому кольцу, содержащему от R_a до R_d , как описано в соединении формулы (I).

Согласно некоторым вариантам осуществления m представляет собой по меньшей мере 2 для оксо-замещения.

Согласно некоторым вариантам осуществления n представляет собой 1.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, выбранному из:

Соединение №	Название по номенклатуре IUPAC
1	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
2	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
3	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
4	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-морфолинопиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
5	(R)-1-((5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
6	(R)-1-((5-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
7	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиперазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
8	(R)-1-((5-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
9	(R)-1-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила;
10	(R)-1-(5-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонимидазолидин-1-ил)метил)пиперазин-2-ил)пиперидин-4-

	карбонитрила;
11	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
12	(R)-1-((5-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
13	этил(R)-2-(1-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропаноата;
14	(R)-2-(1-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропановой кислоты;
15	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-сульфонамида;
16	(R)-1-(5-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-сульфонамида;
17	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она;
18	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
19	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
20	1-((5-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
21	1-((5-(4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
22	1-((5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
23	1-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
24	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиразин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
25	1-((6-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
26	1-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
27	1-((6-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-

	гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
28	1-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-фторбензил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
29	1-((5-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
30	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
31	1-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-фторбензил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
32	(R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
33	(R)-1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
34	(R)-1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
35	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пирин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
36	(R)-1-((5-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
37	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
38	(R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
39	1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-4,4-диметилимидазолидин-2-она;
40	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пирин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
41	(R)-1-((5-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
42	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
43	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
44	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-пропионилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
45	(S)-1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
46	1-((5-(1-ацетилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
47	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
48	(R)-1-((1'-ацетил-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-6-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-

	она;
49	(R)-1-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
50	(R)-5-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
51	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она;
52	(R)-6'-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1-метил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она;
53	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
54	(R)-5-(2-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
55	(R)-5-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
56	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-гидрокси-[3,4'-бипиридин]-6-ил)метил)имидазолидин-2-она;
57	(R)-1-((6-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
58	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-метокси-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-она;
59	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-метокси-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-она;
60	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-она;
61	(R)-6'-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-она;
62	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)метил)имидазолидин-2-она;
63	(R)-5-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-[2,3'-бипиридин]-6'(1H)-она;
64	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-изопропокси-[3,4'-бипиридин]-6-ил)метил)имидазолидин-2-она;
65	(R)-6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1'-метил-[3,4'-бипиридин]-2'(1H)-она;
66	1-((5-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
67	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-изопропокси-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-она;
68	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
69	(R)-5-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-

	оксоимидазолидин-1-ил)метил)-1'-метил-[2,4'-бипиридин]-2'(1'H)-она;
70	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она;
71	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она;
72	1-((5-(8-ацетил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
73	1-((6-(8-ацетил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
74	1-((6-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
75	1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
76	3-((6-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диола;
77	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
78	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
79	(R)-1-(5-(1-ацетилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
80	1-((5-(1-ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
81	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
82	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(6,7-дигидротieno[3,2-c]пиридин-5(4H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
83	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидропирроло[1,2-a]пиперазин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
84	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-гидрокси-3-(изоиндолин-2-ил)пропил)имидазолидин-2-она;
85	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиперазин-5(4H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
86	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
87	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-гидрокси-3-(хинолин-2-иламино)пропил)имидазолидин-2-она;
88	1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
89	(R)-1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-

	(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
90	(S)-1-(3-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
91	5-(6-(3-(3-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
92	5-(6-(3-(3-((2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
93	1-(3-((2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
94	1-(2-гидрокси-3-(нафталин-2-иламино)пропил)-3-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
95	(R)-1-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
96	(R)-1-(5-(4-(азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
97	(R)-1-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
98	(R)-1-(5-(1-((1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
99	(R)-1-(5-(1-((2Н-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она;
100	(R)-6'-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2Н-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила;
101	(R)-6'-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2Н-[1,3'-бипиридин]-2-она;
102	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
103	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она и
104	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-метоксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;

или его фармацевтически приемлемой соли или его стереоизомеру.

Фармацевтические композиции.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемые носитель или эксципиент.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением дополнительно включает по меньшей мере одно средство, выбранное из противоракового средства, химиотерапевтического средства и противоопухолевого соединения.

Согласно некоторым вариантам осуществления противораковое средство, химиотерапевтическое средство и противоопухолевое соединение выбрано из 1) ингибитора альдостеронсинтазы; 2) ингибитора ALK; индуктора апоптоза; 3) ингибитора ароматазы; 4) CART-клетки (например, CART-клетки, нацеливающейся на CD19); 5) ингибитора BCR-ABL; 6) ингибитора BRAF; 7) ингибитора CDK; 8) ингибитора CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5); 9) ингибитора c-KIT; 10) ингибитора c-MET; 10) ингибитора cRAP; 11) ингибитора CTLA4; 12) ингибитора цитохрома P450 (например, ингибитора CYP17); 13) ингибитора EGF; 14) ингибитора ERK1/2 АТФ; 15) ингибитора FGF (например, ингибитора FGFR2 или FGFR4); 16) ингибитора Flt3 (например, FLK2/STK1); 17) ингибитора Р-циклопротеина 1; 18) ингибитора HDAC; 19) ингибитора HDM2; 20) ингибитора FIER3; 21) ингибитора высвобождения гистамина; 22) ингибитора HSP90; 23) ингибитора IAP; 24) ингибитора IDH; 25) ингибитора IDO; 26) ингибитора IGF-1R; 27) хелатирующего железа средства; 28) ингибитора Janus; 29) ингибитора LAG-3; 30) ингибитора M-CSF; 31) ингибитора MEK; 32) ингибитора mTOR; 33) ингибитора p53 (например, ингибитора взаимодействия p53/Mdm2); 34) ингибитора PDGFRP; 35) ингибитора PKC; 36) ингибитора PI3K; 37) ингибитора PIM; 38) ингибитора PRLR; 39) ингибитора Raf киназы C; 40) ингибитора рецептора Smoothened (SMO); 41) агониста соматостатина и/или ингибитора высвобождения гормона роста; 42) модулятора трансдукции и/или ингибитора ангиогенеза; 43) ингибитора VEGFR-2 (например, FLK-1/KDR); 44) ингибитора тирозинкиназы (например, тирозинкиназы CSF-1R); 45) ингибитора передачи сигнала Wnt; 46) ингибитора Vcl-2; 47) ингибитора Mcl-1; 48) ингибитора BTK; 49) молекул с двойной активностью, таких как CUDC-907 (двойной ингибитор PI3K/HDAC) и 50) ингибитора бромодомена BET.

Композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения субъекта, нуждающегося в этом. Согласно некоторым вариантам осуществления субъектом является млекопитающее, такое как человек или не относящееся к человеку. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в области техники и включают, например, воду или водные растворы, такие как физиологически забуференный солевой раствор или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или инъеклируемые органические сложные эфиры. Согласно предпочтительному варианту осуществления, если такие фармацевтические композиции подходят для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т.е. пути, такие как инъекция или имплантация, которые обходят перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или в основном апирогенным. Наполнители могут быть выбраны, например, для проведения длительного высвобождения средства или для селективного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в форме единицы дозирования, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофильная для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т.п. Композиция также может присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, пластырь для кожи. Композиция также может присутствовать в растворе, подходящем для местного нанесения, такого как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые средства, которые действуют, например, для стабилизации, увеличения растворимости или для увеличения абсорбции соединения, такого как соединение по настоящему изобретению. Такие физиологически приемлемые средства включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие средства, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные средства. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, включая физиологически приемлемое средство, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат из фармацевтической композиции может быть самоэмульгирующей системой лекарственной доставки или системой лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии. Фармацевтическая композиция (препарат) также может быть липосомной или другой полимерной матрицей, которая может содержать, например, соединение по настоящему изобретению. Липосомы, например, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно легко изготавливать и вводить.

Составы в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем с получением единичной лекарственной формы, будет варьировать в зависимости от хозяина, которого лечили, конкретного пути введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с носителем с получением единичной лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, что дает терапевтический эффект. Обычно, это количество будет в диапазоне от приблизительно 1 процента до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 5 процентов до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 10 процентов до приблизительно 30 процентов.

Способы получения таких составов или композиций включают в себя стадию связывания активного соединения, такого как соединение по настоящему изобретению, с носителем и, необязательно, одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В общем, составы получали равномерным и тщательным связыванием соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкодисперсными твердыми носителями или обоими, а затем при необходимости приданием формы продукту.

Составы по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул (включая в себя вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы), крахмальных облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, как правило, сахарозы и камеди или трагаканта), лиофильных порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертного основания, такого как желатин и глицерин или сахароза и камедь) и/или жидкости для полоскания рта и т.п., каждое из которых содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в виде болуса, электуария или пасты.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, включающей в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и одно или несколько терапевтически активных совместно применяемых средств.

Средства для комбинированных терапевтических средств.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) может быть введено вместе

с другим терапевтическим средством, например, с 1) ингибитором альдостеронсинтазы; 2) ингибитором ALK; индуктора апоптоза; 3) ингибитором ароматазы; 4) CART-клетки (например, CART-клетки, нацеливающейся на CD19); 5) ингибитором BCR-ABL; 6) ингибитором BRAF; 7) ингибитором CDK; 8) ингибитором CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5); 9) ингибитором c-KIT; 10) ингибитором c-MET; 10) ингибитором cRAP; 11) ингибитором CTLA4; 12) ингибитором цитохрома P450 (например, ингибитором CYP17); 13) ингибитором EGF; 14) ингибитором ERK1/2 АТФ; 15) ингибитором FGF (например, ингибитором FGFR2 или FGFR4); 16) ингибитором Flt3 (например, FLK2/STK1); 17) ингибитором Р-циклопротеина 1; 18) ингибитором FTDAC; 19) ингибитором HDM2; 20) ингибитором HER3; 21) ингибитором высвобождения гистамина; 22) ингибитором HSP90; 23) ингибитором IAP; 24) ингибитором IDH; 25) ингибитором IDO; 26) ингибитором IGF-1R; 27) хелатирующим железом средством; 28) ингибитором Janus; 29) ингибитором LAG-3; 30) ингибитором M-CSF; 31) ингибитором MEK; 32) ингибитором mTOR; 33) ингибитором p53 (например, ингибитором взаимодействия p53/Mdm2); 34) ингибитором PDGFRP; 35) ингибитором PKC; 36) ингибитором PI3K; 37) ингибитором PIM; 38) ингибитором PRLR; 39) ингибитором Raf киназы C; 40) ингибитором рецептора Smoothened (SMO); 41) агонистом соматостатина и/или ингибитором высвобождения гормона роста; 42) модулятором трансдукции и/или ингибитором ангиогенеза; 43) ингибитором VEGFR-2 (например, FLK-1/KDR); 44) ингибитором тирозинкиназы (например, тирозинкиназы CSF-1R); 45) ингибитором передачи сигнала Wnt; 46) ингибитором Bcl-2; 47) ингибитором Mcl-1; 48) ингибитором BTK; 49) молекулами с двойной активностью, такими как CUDC-907 (двойной ингибитор PI3K/FTDAC) и 50) ингибитором бромодомена BET.

Дополнительные терапевтические средства, подходящие для совместного введения вместе с соединениями и композициями, раскрываемыми в настоящем документе, были описаны, например, в следующих публикациях: WO2016/100882; WO2016/054555; WO2016/040892; WO2015/097536; WO2015/088847; WO2015/069770, WO2015/026634; WO 2015/009856; EP 1377609 B1; Antonia, et al., Clin. Pak Res. 2014 20:6258-6268; и Melero, et al., Nature Reviews Pak 2015 15:457-472. Каждая публикация включена в настоящий документ посредством ссылки в полном своем объеме.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и фармацевтически приемлемые носитель или эксципиент.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены рядом путей синтеза, аналогичных способам, известным в литературе, с использованием подходящих исходных материалов. Соединения согласно формуле (I) могут быть получены, например, аналогично или в соответствии со схемами реакций, приведенными в экспериментальном разделе настоящей заявки.

Способы лечения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру, описываемым в настоящем документе для применения в качестве медикамента.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для изготовления медикамента для ингибирования протеинаргиниметилтрансферазы 5 (PRMT5).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, описываемых в настоящем документе, для изготовления медикамента для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных PRMT5.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака или пролиферативного нарушения, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способам ингибирования роста опухолевых клеток и/или метастазирования путем введения терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, опосредованных PRMT5, предусматривающему введение субъекту при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения рака, воспалительного нарушения, аутоиммунного заболевания, метаболического нарушения, наследственного заболевания, связанного с гормонами заболевания, иммунодефицитных нарушений, состояния, связанного с клеточной смертью, костно-деструктивного нарушения, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, заболевания печени и сердечно-сосудистого нарушения, предусматривающему введение субъекту при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Согласно другим вариантам осуществления метаболическое нарушение представляет собой сахарный диабет или ожирение.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для изготовления медикамента для лечения рака, воспалительного нарушения, аутоиммунного заболевания, метаболического нарушения, наследственного заболевания, связанного с гормонами заболевания, иммунодефицитных нарушений, состояния, связанного с клеточной смертью, костно-деструктивного нарушения, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, заболевания печени и сердечно-сосудистого нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для лечения рака.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений в соответствии с настоящим изобретением для изготовления медикамента для лечения и предупреждения пролиферативного заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления пролиферативное заболевание представляет собой рак. Согласно некоторым вариантам осуществления пролиферативное заболевание представляет собой доброкачественное новообразование, заболевание, связанное с ангиогенезом, воспалительное заболевание, аутовоспалительное заболевание или аутоиммунное заболевание. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой лимфому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой лейкоз. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой лимфому Беркитта. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой MALT лимфому. Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой происходящую из В-клеток зародышевого центра диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (GCB-DLBCL) или первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL). Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой происходящую из активированных В-клеток диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ABC-DLBCL).

Согласно любому из вышеупомянутых вариантов осуществления рак или пролиферативное нарушение выбраны из группы, состоящей из солидной опухоли, доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, желудка, влагалища, яичников, опухолей желудка, молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, шейки матки, яичка, кожи, кости или щитовидной железы; саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы, рака желудочно-кишечного тракта, опухоли шеи и головы, гиперпролиферации эпидермиса, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы; гематологических злокачественных новообразований, выбранных из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), происходящей из активированных В-клеток DLBCL, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазмочитомы и множественной миеломы.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования протеинаргининметилтрансферазы 5 (PRMT5), предусматривающему введение субъекту при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, опосредованных PRMT5.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевания или нарушения, опосредованные PRMT5, представляют собой рак, заболевание крови, воспалительное нарушение, аутоиммунное заболевание, метаболическое нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, иммунодефицитные нарушения, состояние, связанное с клеточной смертью, костно-деструктивное нарушение, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, заболевание печени или сердечно-сосудистое нарушение.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомеру для применения для лечения заболеваний или нарушений, опосредованных PRMT5.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевания или нарушения, опосредованные PRMT5, представляют собой рак, метаболическое нарушение, воспаление, аутоиммунное заболевание или гемоглобинопатию.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевания или нарушения, опосредованные PRMT5, представляют собой рак, заболевание крови, метаболическое нарушение, воспаление, аутоиммунное заболевание или гемоглобинопатию.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак, как указано в настоящем документе, выбран из глиобластомы, меланомы, рака яичника, рака легкого, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака желудка, рака пищевода и печеночноклеточной карциномы.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой солидную опухоль, доброкачественную или злокачественную опухоль, карциному головного мозга, почки, печени, желудка, влагалища, яичников, опухолей желудка, молочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, шейки матки, яичка, кожи, кости или щитовидной железы; саркому, глиобластомы, нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, опухоль шеи и головы, гиперпролиферацию эпидермиса, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому; гематологические злокачественные новообразования, выбранные из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), происходящей из активированных В-клеток DLBCL, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазмочитомы и множественной миеломы.

Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой медуллобластому, глиобластому, меланому, рак яичника, рак легкого, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак желудка, рак пищевода и печеночноклеточную карциному.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для изготовления медикамента для лечения или предупреждения рака.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, для изготовления медикамента для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, выбранных из глиобластомы, меланомы, рака яичника, рака легкого, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, рака желудка, рака пищевода и печеночноклеточной карциномы.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание крови представляет собой серповидноклеточную анемию или бета-талассемию.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для изготовления медикамента для лечения или предупреждения бета-талассемии.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящее изобретение предусматривает введение субъекту при необходимости этого терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением вместе с одним или несколькими дополнительными химиотерапевтическими средствами, независимо выбранными из противоопухолевых средств, противораковых средств, иммуносупрессантных средств и болеутоляющих средств.

Определения.

Если не отмечено иное, все используемые в настоящем описании технические и научные термины обладают тем же значением, которое обычно понятно для специалиста области техники, к которой принадлежит объект настоящего изобретения. Используемые в описании и приложенной формуле изобретения, если не отмечено иное, следующие термины обладают значением, указанным для облегчения понимания настоящего изобретения.

Формы единственного числа охватывают ссылки на множественное число, если в контексте четко не указано иное.

Используемые в настоящем описании термины "необязательный" или "необязательно" означают, что последовательно описанное событие или условие может происходить или может не происходить, и что описание включает в себя случаи, в которых событие или условие происходит, а также случаи, в которых не происходит. Например, "необязательно замещенный алкил" относится к алкилу, который может быть замещен, а также к событию или условию, в котором алкил не замещен.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, содержащим заместители, заменяющие водород при одном или нескольких атомах углерода основы цепи. Будет понятно, что "замещение" или "замещенный" включает в себя предположительное условие, что такое замещение происходит согласно допустимой валентности замещенного атома и заместителя и что замещение приводит к стабильному соединению, например, которое самопроизвольно не подвергается превращению, такому как перераспределение, циклизация, исключение и т.п. Используемый в настоящем описании термин "замещенный"

предусмотрен как включающий в себя все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и не ароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в настоящем изобретении, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Заместители могут включать в себя любые заместители, описанные в настоящем изобретении, например, галоген, гидроксил, алкил, алкенил, алкинил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, оксо, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероарил, гетероциклоалкил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам настоящей области техники будет понятно, что заместители сами по себе могут быть замещены при необходимости.

Используемый в настоящем описании термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим группами, включая в себя, но не ограничены, C_1 - C_{10} алкильные группы с неразветвленной цепью или C_3 - C_{10} алкильные группы с разветвленной цепью. Предпочтительно, "алкильная" группа относится к C_1 - C_6 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_3 - C_6 алкильным группам с разветвленной цепью. Наиболее предпочтительно, "алкильная" группа относится к C_1 - C_4 алкильным группам с неразветвленной цепью или C_3 - C_8 алкильным группам с разветвленной цепью. Примеры "алкила" включают в себя, но не ограничены, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, нео-пентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. "Алкильная" группа может быть необязательно замещена.

Используемый в настоящем описании термин "алкенил" относится к углеродной цепи, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и которая может быть неразветвленной или разветвленной или их комбинациями. Примеры "алкенила" включают в себя, но не ограничены, винил, аллил, изопропенил, пентенил, гексенил, гептенил, 1-пропенил, 2-бутенил и 2-метил-2-бутенил. "Алкенильная" группа может быть необязательно замещена.

Используемый в настоящем описании термин "алкинил" относится к неразветвленным или разветвленным углеродным цепям с одной или несколькими тройными связями, где число атомов находится в диапазоне от C_2 до C_6 . "Алкинильная" группа может быть необязательно замещенной.

Используемый в настоящем описании термин "гало" или "галоген", отдельно или в комбинации с другим(и) термином(ами), означает фтор, хлор, бром или йод.

Используемый в настоящем описании термин "галогеналкил" означает алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена, причем галогеновые и алкильные группы определены выше. Термин "гало" в настоящем изобретении использовался взаимозаменяемо с термином "галоген", что означает F, Cl, Br или I. Примеры "галогеналкила" включают в себя, но не ограничены, фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Используемый в настоящем описании термин "гидрокси" или "гидроксил", отдельно или в комбинации с другим(и) термином(ами), означает -OH.

Используемый в настоящем описании термин "оксо" относится к $=O$ группе.

Используемый в настоящем описании термин "алкокси" относится к группе -O-алкил, где алкильные группы определены выше. Приводимая в качестве примера C_1 - C_{10} алкоксигруппа включает, но не ограничена, метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси или трет-бутокси. Алкоксигруппа может быть необязательно замещена одной или несколькими подходящими группами.

Используемый в настоящем описании термин "циано" относится к -CN группе.

Используемый в настоящем описании "амино" относится к $-NH_2$ группе.

Используемый в настоящем описании термин "циклоалкил", отдельно или в комбинации с другим(и) термином(ами), означает C_3 - C_{10} насыщенное циклическое углеводородное кольцо. Циклоалкил может быть простым кольцом, которое типично содержит от 3 до 7 атомов в углеродном кольце. Примеры однокольцевых циклоалкилов включают в себя, но не ограничены, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Циклоалкил может быть альтернативно полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают в себя с мостиковыми связями, конденсированные и спироциклические карбоциклилы.

Используемый в настоящем описании термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, с мостиковыми связями бициклической, спироциклической, моноциклической или полициклической кольцевой системе из 3-15 членов, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранную из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH или C(O), с оставшимися кольцевыми атомами, независимо выбранными из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Термин "гетероциклоалкил" также относится к бициклической кольцевой системе с мостиковыми связями, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O),

S(O)₂, NH или C(O). Примеры "гетероциклоалкила" включают в себя, но не ограничены ими, азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, азабициклооктанил, азонинил, хроманил, изохроманил, ксантенил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октанил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить или через атом углерода, или гетероатом. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной или несколькими подходящими группами из одной или нескольких вышеуказанных групп. Предпочтительно, "гетероциклоалкил" относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила и их N-оксидов. Более предпочтительно, "гетероциклоалкил" включает в себя азетидинил, пирролидинил, морфолинил, оксетан, пиридин-2(1H)-он, 3,6-дигидро-2H-пиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан и пиперидинил. Все гетероциклоалкилы необязательно замещены одной или несколькими вышеуказанными группами.

Используемый в настоящем описании термин "гетероарил" относится к ароматической гетероциклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 20 кольцевых атомов, в частности, от 5 до 10 кольцевых атомов, которая может быть одним кольцом (моноциклическим), или несколькими кольцами (бициклическими, трициклическими или полициклическими), конденсированными вместе или связанными ковалентно. Предпочтительно, "гетероарил" представляет собой 5-6-членное кольцо. Кольца могут содержать от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атом N или S необязательно окислен или атом N необязательно кватернизирован. Любое подходящее положение кольца в гетероарильном фрагменте может быть ковалентно связано с определенной химической структурой.

Примеры гетероарила включают в себя, но не ограничены: фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил, α-карболин, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, пиразолопиримидил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан, акридинил и т.п. Предпочтительно "гетероарил" относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пирролила, пиразолила, имидазолила, оксазолила, циннолинила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, 1H-тетразолила, оксадиазолила, триазолила, пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила. Более предпочтительно пиразолила, пиридила, оксазолила и фуранила. Все гетероарилы необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, гидроксила, карбоновой кислоты, алкоксикарбонила, формула, ацила, тиокарбонила, сложного тиоэфира, тиоацетата, тиоформиата, алкоксила, оксо, фосфорила, фосфата, фосфоната, фосфината, амино, амидо, амидина, имида, циано, нитро, азидо, сульфгидрила, алкилтио, сульфата, сульфоната, сульфоамила, сульфонамидо и сульфонильной группы.

Используемый в настоящем описании термин "гетероциклил", отдельно или в комбинации с другим(и) термином(ами), включает в себя как "гетероциклоалкильные", так и "гетероарильные" группы, которые определены выше.

Используемый в настоящем описании термин "арил" представляет собой необязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую углеводородную кольцевую систему из приблизительно от 6 до 14 атомов углерода. Примеры C₆-C₁₄арильных группы включают в себя, но не ограничены, фенил, нафтил, бифенил, антрил, флуоренил, инданил, бифениленил и аценафтил. Арильная группа может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, карбоновой кислоты, алкоксикарбонила, формула, ацила, тиокарбонила, сложного тиоэфира, тиоацетата, тиоформиата, алкоксила, оксо, фосфорила, фосфата, фосфоната, фосфината, амино, амидо, амидина, имида, циано, нитро, азидо, сульфгидрила, алкилтио, сульфата, сульфоната, сульфоамила, сульфонамидо и сульфонильной группы.

Термин "ацил" относится к группе R-CO-, где R представляет собой необязательно замещенную алкильную группу, как определено выше. Примеры "ацильных" групп представляют собой, но не ограничены, CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO- или (CH₃)₂CHCO-.

Термин "моноциклическое кольцо" относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматической однокольцевой системе.

Термин "бициклическое кольцо" относится к насыщенному, частично насыщенному или ароматической двухкольцевой системе. Бициклическое кольцо содержит конденсированные, спиро и также с мостиковыми связями кольца.

Термин "конденсированное кольцо" относится к кольцу, которое является частью кольцевой системы с двумя кольцами, содержащими по меньшей мере одну связь и два общих атома.

Термин "спиро" относится к кольцевой системе, состоящей из двух колец, содержащих только один общий атом углерода.

Используемый в настоящем описании термин "гетероатом" обозначает атом серы, азота или кислорода.

Термин "бициклический с мостиковыми связями" относится к двум кольцам, которые имеют три или более общих атомов, отделяющих два атома в голове моста мостиком, содержащим по меньшей мере один атом.

Используемый в настоящем описании термин "соединение(я)" содержит соединения, раскрытые в настоящем изобретении.

Используемый в настоящем описании термин "содержит" или "содержащий" обычно используется в смысле включения, другими словами позволяющий присутствие одного или нескольких признаков или компонентов.

Используемый в настоящем описании термин "или" означает "и/или", если не отмечено иное.

Используемый в настоящем описании термин "включающий", а также другие формы, такие как "включать в себя", "включает в себя" и "включенный", не являются ограничивающими.

Используемый в настоящем описании термин "композиция" охватывает продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, а также любой продукт, который возникает, прямо или косвенно, в результате комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается носитель, разбавитель или эксципиент, который совместим с другими ингредиентами состава и не оказывающий вредное действие на его реципиента.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции(ям), содержащей(им) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтическая(ие) композиция(ий) обычно содержит(ат) от приблизительно 1% до 99%, например, от приблизительно 5% до 75% или от приблизительно 10% до приблизительно 30% по массе соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической(их) композиции(ях) может находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг или от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 500 мг или от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг или в любом диапазоне, подпадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг или более высокий или низкий, чем вышеуказанный диапазон.

Используемый в настоящем описании термин "лечить", "лечение" и "методика лечения" относится к способу облегчения или прекращения заболевания и/или его сопровождающих симптомов.

Используемый в настоящем описании термин "предупреждать", "предупреждение" и "предотвращение" относится к способу предупреждения начала заболевания и/или его сопровождающих симптомов или недопущение возникновения заболевания у субъекта. Используемый в настоящем описании "предупреждать", "предупреждение" и "предотвращение" также включает в себя отсрочку начала заболевания и/или его сопровождающих симптомов и уменьшение риска заболеть у субъекта.

Используемый в настоящем описании термин "субъект", который может быть взаимозаменяемым с "пациентом", относится к животному, предпочтительно млекопитающему, и наиболее предпочтительно человеку.

Используемый в настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера; или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, эффективному при получении требуемого терапевтического ответа у конкретного пациента, страдающего от заболеваний или нарушения, в частности их применению при заболеваниях или нарушениях, связанных с раком. В частности, термин "терапевтически эффективное количество" включает в себя количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера при введении, что вызывает позитивные изменения при заболевании или нарушении, которое лечили, или является достаточным для предотвращения развития или облегчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов заболевания или нарушения, которое лечили у субъекта. По отношению к терапевтическому количеству соединения, количество соединения, используемого для лечения субъекта, является достаточно низким, чтобы избежать излишних или тяжелых побочных эффектов, и также может рассматриваться в пределах объема с медицинской точки зрения. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, которое лечили, тяжести состояния, которое лечили или предупреждали, длительности лечения, природы сопутствующей терапии, возраста и физического состояния конечного пользователя, конкретного соединения или композиции, используемого конкретного фармацевтического приемлемого носителя.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к продукту, полученному путем осуществления взаимодействия соединения согласно настоящему изобретению с подходящей кислотой или осно-

ванием. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают в себя соли, полученные из подходящих неорганических оснований, такие как соли Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn и Mn. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминной группы, образованные с неорганическими кислотами, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, 4-метилбензолсульфонат или пара-толуолсульфонатные соли и т.п. Определенные соединения по настоящему изобретению (соединение формулы (I)) могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными органическими основаниями, такими как лизин, аргинин, гуанидин, диэтаноламин или метформин. Подходящие основные соли включают в себя, но не ограничены ими, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия или цинка.

"Фармацевтически приемлемый" означает такой, который применим для получения фармацевтической композиции, которая обычно безопасна, нетоксична и ни биологически, ни иным образом не является нежелательной и включает такую композицию, которая приемлема для ветеринарного, а также фармацевтического применения для человека.

Настоящее изобретение также относится к способам получения композиций соединений для фармацевтического введения.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, если такие фармацевтические композиции подходят для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т.е. таких путей как инъекция или имплантация, которые обходят перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апирогенным или в основном апирогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления замедленного высвобождения средства или для селективного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть в виде лекарственной формы, такой как таблетка, капсула (включая вскрываемую капсулу и желатиновую капсулу), гранула, лиофильная, предназначенная для растворения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т.п. Композиция также может присутствовать в трансдермальной системе доставки, например, пластырь для кожи. Композиция также может присутствовать в растворе, пригодном для местного введения, такого как глазные капли.

Термин "стереоизомеры" относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам соединений формулы (I), являются ли они хиральными, или если они несут одну или несколько двойных связей. Если соединения формулы (I) и связанных формул являются хиральными, они могут существовать в рацемической или в оптически активной форме. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также d-изомеры и l-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены методом синтеза из коммерчески доступных исходных веществ, которые содержат хиральные центры, или получением смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, например, превращением в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методиками, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любым другим соответствующим способом, известным из области техники. Исходные соединения конкретной стереохимии являются или коммерчески доступными, или могут быть получены и разделены методами, известными из области техники. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров. Настоящее изобретение включает в себя все цис-, транс-, син-, анти-, (E) и (Z) изомеры, а также их подходящие смеси.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в виде одного лекарственного средства или в виде фармацевтической композиции, в которой соединение смешивали с различными фармакологически приемлемыми веществами.

Экспериментальный раздел.

Следующие аббревиатуры соответствующим образом относятся к определениям настоящего описания: DMSO - диметилсульфоксид; DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин; NaHCO₃ - бикарбонат натрия; KF - фторид калия; EtOH - этанол; MeOH - метанол; THF - тетрагидрофуран; SOCl₂ - тионилхлорид; NaNH₂ - гидрид натрия; IPA - изопропиловый спирт; SiO₂ - диоксид кремния; TFA - трифторуксусная кислота; DMAP - 4-диметиламинопиридин; BINAP - 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил; Pd(dppf)Cl₂ - [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид; Pd₂(dba)₃ - трис(добензилиденацетон)-дипалладий(0); dppf-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; NiI₂ - никеля(II) йодид; MgCl₂ - хлорид магния; DMA - диметилацетамид; CuI - йодид меди; HATU - 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат; DME - диметоксиэтан; K₃PO₄ - трикалия фосфат; CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол; MeI - метилиодид; Na₂CO₃ - карбонат натрия; TMS-N₃ - триметилсилилазид; H₂O - вода; br - широкий; A - ангстрем; °C - градусы Цельсия; конц. - концентрированный; CHCl₃ - хлороформ; CDCl₃/chloform-d - дейтерированный хлороформ; DMSO-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид; CH₂Cl₂ - DCM - дихлорметан; DMF - N,N-диметилформамид; Et₂O - диэтиловый эфир; г - грамм; ч - часы; ¹H - протон; Гц - герц; J - константа взаимодействия; LC-MS - жидкостная хроматогра-

фия-масс-спектрокопия; HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография; хиральная HPLC - хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография; М - моляр; МГц - мегагерц (частота); MS - масс-спектрокопия; ммоль - миллимоль; мл - миллилитр; мин - минуты; моль - моль; M^+ - молекулярный ион; m/z-отношение массы к заряду; н - нормальность; ЯМР - ядерно-магнитный резонанс; Et₃N/TEA - триэтиламин; ppm - частей на миллион; к. т./К. Т. - комнатная температура; s - синглет; d - дублет, t - триплет; q - квартет; m - мультиплет; dd - дублет дублетов; td - триплет дублетов; qd - квартет дублетов; ddd - дублет дублета дублетов; dt - дублет триплетов; ddt - дублет дублета триплетов; p - пентан; TLC - тонкослойная хроматография; THF - тетрагидрофуран; % - процентное соотношение; мк - микрон; мкл - микролитр и δ - дельта; безв. - безводный; и \pm - рацемическая смесь.

Общие способы получения.

Следующие общие правила применимы ко всем описанным в настоящем изобретении экспериментальным процедурам. Если не отмечено иное, эксперименты выполняли при положительном давлении азота, описанная температура представляет собой температуру окружающей среды (т.е. температура масляной бани). Реагенты и растворители, полученные от поставщиков, использовали в полученном виде без дополнительной сушки или очистки. Молярности, упомянутые в настоящем изобретении для реагентов в растворах, являются приблизительными, поскольку они не были подтверждены предшествующим титрованием со стандартом. Все реакции проводили при перемешивании магнитной мешалкой. Охлаждение до минусовой температуры проводили при помощи ацетона/сухого льда или натурального льда/солей. Сульфат магния и сульфат натрия использовали в качестве высушивающего растворителя после реакционной обработки и являются взаимозаменяемыми. Под удалением растворителей при пониженном давлении или в вакууме подразумевается отгонка растворителей в ротационном испарителе.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены способами химического синтеза, примеры которых показаны в настоящем изобретении. Понятно, что порядок стадий в процессах может быть изменен таким образом, что реагенты, растворители и реакционные условия могут быть замещены конкретно указанными и что незащищенные фрагменты могут быть защищены и быть без защиты при необходимости.

Особенности процесса получения соединений по настоящему изобретению подробно описаны в экспериментальном разделе.

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано некоторыми примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, обработка включает в себя распределение реакционной смеси между органической и водной фазами, разделение слоев и сушку органического слоя над безводным сульфатом натрия, фильтрацию и выпаривание растворителя. Очистка, если не упомянуто иное, включает в себя очистку хроматографическими способами на силикагеле, обычно с применением смеси этилацетата/петролейного эфира подходящей полярности в виде подвижной фазы.

Анализ соединений по настоящему изобретению, если не указано иначе, проводили общими способами, хорошо известными специалисту настоящей области техники. После описания настоящего изобретения со ссылкой на определенные предпочтительные варианты осуществления другие варианты осуществления станут очевидны специалисту настоящей области техники из описания. Настоящее изобретение дополнительно определено при помощи ссылки на следующие примеры с подробным описанием анализа соединений по настоящему изобретению.

Специалистам настоящей области техники будет очевидно, что многие модификации веществ и способов, могут быть осуществлены на практике без отклонения от объема настоящего изобретения. Некоторые промежуточные соединения переносили на следующую стадию на основе результатов тонкослойной хроматографии (TLC) без дополнительной характеристики, если не отмечено иное.

Синтез промежуточных соединений.

Промежуточное соединение-1. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

Стадия-а. Синтез (R)-2-(оксиран-2-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

К перемешиваемому раствору 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (100,0 г, 750,0 ммоль) в 1500 мл THF добавляли KF (218,07 г, 3750,0 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C, к такой реакционной смеси по каплям добавляли (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат в THF (500 мл) (213,86 г, 825,0 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанола в хлороформе) реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 200 г (R)-2-(оксиран-2-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в виде коричневой жидкости, которую переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (600 МГц, Chloroform-d) δ 7,17 - 7,08 (m, 3H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 3,80 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,70 (d, J=14,9 Гц, 1H), 3,21 (dq, J=6,7, 3,3, 3,3, 3,2 Гц, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 4H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,56 (dd, J=5,1, 2,7 Гц, 1H), 2,45 (dd, J=13,3, 6,8 Гц, 1H).

Стадия-б. Синтез (S)-1-(2-(аминоэтил)амино)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропан-2-ола.

К перемешиваемому раствору (R)-2-(оксиран-2-илметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (200 г, 1058 ммоль) в 1000 мл этанола добавляли этан-1,2-диамин (190,53 г, 3170 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре 60°C. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении и остаток разбавляли водой и экстрагировали DCM, а объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 250,0 г (S)-1-((2-аминоэтил)амино)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропан-2-ола, который переносили далее на следующую стадию без дополнительной очистки. LCMS: 250,1 [M+H]⁺.

Стадия-с. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (S)-1-((2-аминоэтил)амино)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропан-2-ола (250,0 г, 1002,0 ммоль) в 2500 мл DCM добавляли DMAP (24,5 г, 200,5 ммоль) и CDI (243,8 г, 1503,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (83,0 г, 30,08%) (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она в виде бледно-желтой вязкой жидкости. LCMS: 276,3 [M+H]⁺.

Стадия-d. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она (83,0 г, 301,0 ммоль) в 2500,0 мл DCM добавляли DIPEA (116,8 г, 904,0 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (87,5 г, 331,0 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и еще 1 ч при температуре 0°C. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 30-100% этилацетат в гексане) с получением (80,0 г, 68,21%) (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,15 - 6,98 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,02 (m, 4H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 2,44 (dd, J=5,7, 3,3 Гц, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,09 - -0,03 (m, 6H); TCMS: 390,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение-2. Синтез (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она (промежуточное соединение-1) (5,0 г, 12,833 ммоль) в 110,0 мл THF добавляли NaNH (60%) (0,616 г, 15,4 ммоль) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при к. т. Снова реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 5-бром-2-(бромметил)пиридин (3,83 г, 115,40 ммоль) в THF (40,0 мл) и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 1-2% MeOH в DCM) с получением (4,6 г, 64,05%) (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (dd, J=2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 4H), 4,32 (d, J=2,1 Гц, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,45 (dd, J=8,8, 6,8 Гц, 1H), 3,27 (q, J=8,7, 7,9, 7,9 Гц, 3H), 2,79 (d, J=5,7 Гц, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 2,71 (t, J=5,3, 5,3 Гц, 2H), 2,46 (t, J=6,0, 6,0 Гц, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,08 - -0,02 (m, 6H).

Промежуточное соединение-3. Синтез (R)-1-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она (промежуточное соединение-1) (30,0 г, 76,998 ммоль) в 400,0 мл THF добавляли NaNH (60%) (4,61 г, 115,497 ммоль) при 0°C и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при к. т., снова реакционную смесь охлаждали до 0°C, по каплям добавляли 2-бром-5-(бромметил)пиридин (22,98 г, 92,397 ммоль) в THF (250,0 мл) и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM), реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 2-3% MeOH в DCM) с получением (40,0 г, 93,0%) (R)-1-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-3-(2-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (dd, J=2,1, 1,3 Гц, 1H), 7,62 (q, J=1,4, 1,3, 1,3 Гц, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03 (t, J=5,5, 5,5 Гц, 1H), 3,59 (d, J=4,2 Гц, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,32 - 3,12 (m, 5H), 2,86 - 2,65 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 0,83 (d, J=1,7 Гц, 9H), 0,06 - -0,03 (m, 6H).

Промежуточное соединение-4. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

Стадия-а. Синтез трет-бутил(R)-6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата.

В закупоренную пробирку добавляли (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (промежуточное соединение-2) (3,0 г, 5,36 ммоль), DME/H₂O (4:1) (100 мл), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (3,3 г, 10,7 ммоль), карбонат натрия (1,98 г, 18,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,02 г, 1,34 ммоль), реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 70°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, объединенные органические вещества промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 1% MeOH в DCM) с получением (2,8 г, 79,09%) трет-бутил(R)-6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата. LCMS: 662,1 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез трет-бутил(R)-4-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Смесь трет-бутил(R)-6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (1,5 г, 2,26 ммоль) и 10% Pd-C (0,3 г) в 70 мл этанола переносили в смесительный сосуд Парра и гидрировали при давлении 60 фунт./кв. дюйм в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 2% MeOH в DCM) с получением (1,06 г, 70,66%) трет-бутил(R)-4-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS: 664,6 [M+H]⁺.

Стадия-с. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

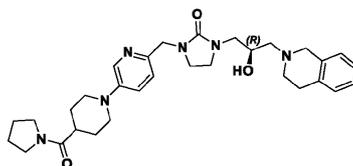
К перемешиваемому раствору трет-бутил(R)-4-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,06 г, 1,596 ммоль) в 20,0 мл DCM добавляли TFA (3,0 мл) при температуре 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой, подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали DCM. Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,875 г (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она. LCMS: 564,5 [M+H]⁺.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано, но не ограничено, следующими примерами, в которых показано получение соединений по настоящему изобретению.

Пример-1. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

Соединение-1



Стадия-а. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

В закупоренную пробирку добавляли (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (промежу-

точное соединение-2) (15,0 г, 26,8 ммоль), 1,4-диоксан (300 мл), реакционную смесь дегазировали газообразным аргонном в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли пиперидин-4-ил(пирролидин-1-ил)метанон (5,58 г, 32,2 ммоль), трет-бутилат натрия (3,8 г, 40,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,45 г, 2,6 ммоль) и BINAP (3,29 г, 5,3 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 100°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в CHCl₃) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 1-2% MeOH в DCM) с получением (9,0 г, 50,84%) (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она. LCMS: 660,5 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

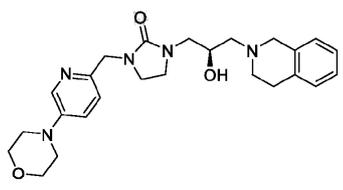
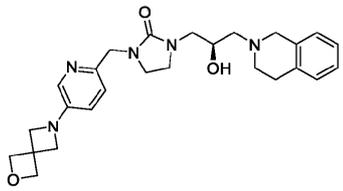
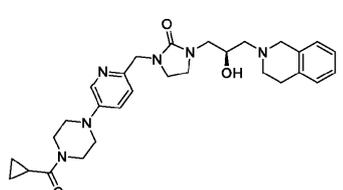
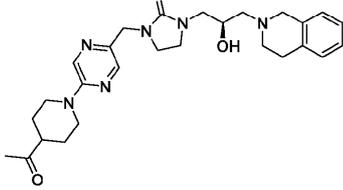
К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (15,0 г, 22,6 ммоль) в 200,0 мл THF добавляли TBAF (1 M раствор в THF) (68,0 мл, 68,0 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в CHCl₃) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 6% MeOH в CHCl₃) с получением (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она в виде грязно-белого твердого вещества.

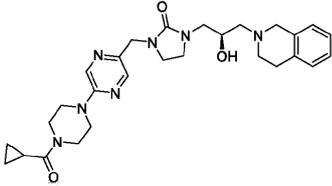
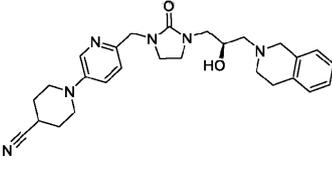
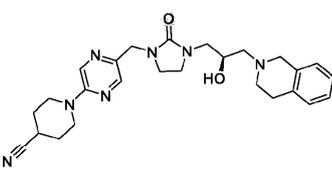
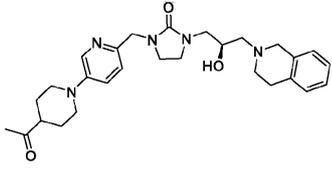
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,24 (dd, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 9,13 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,64 (dd, J=5,0, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (ddd, J=8,0, 2,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J=8,1, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,08 (tt, J=7,2, 4,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,63- 3,54 (m, 2H), 3,48 (td, J=7,8, 1,4 Гц, 2H), 3,37 (dd, J=14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=14,2, 7,1 Гц, 1H), 2,90 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,009 -1,992 (m, 2H). TCMS: 547,2 [M+H]⁺.

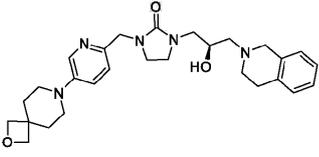
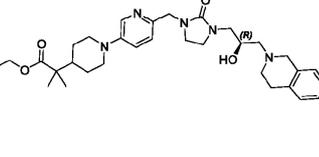
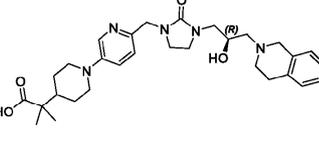
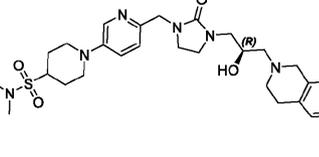
Соединения, приведенные ниже в табл. 1, получали процедурой, аналогичной процедуре, описанной в примере-1 с соответствующими вариациями в реагентах, количествах реагентов, введении и снятии защитных групп, растворителях и реакционных условиях. Характеристики соединений приведены в таблице ниже.

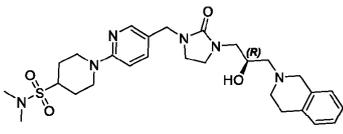
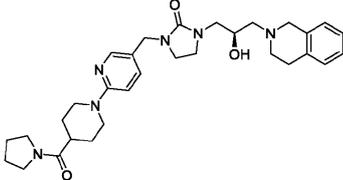
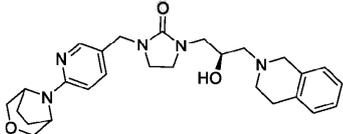
Таблица 1

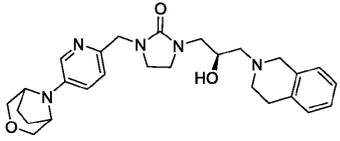
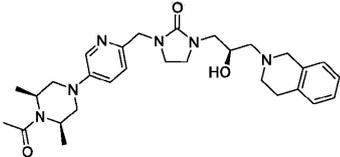
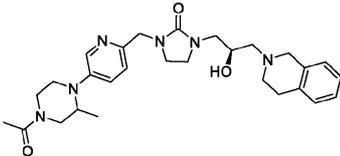
№ соед.	Структура	Характеристики
2		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,18 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 5,36 - 5,30 (m, 1H), 4,35 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 4,07 (tt, J = 7,1, 4,6 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 5H), 3,61 (dd, J = 6,7, 3,7 Гц, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 2,91 (dq, J = 8,9, 4,7 Гц, 3H), 2,63 (dd, J = 6,1, 3,6 Гц, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 4H), 2,02 (q, J = 6,5 Гц, 2H), 1,59 (t, J = 7,3 Гц, 2H). LCMS: 494,4[M+H] ⁺ .
3		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 5H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 13,9, 4,1 Гц, 1H), 3,20 (t, J = 6,5 Гц, 4H), 3,12 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 3,01 (dd, J = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,80 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 3H), 2,43 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,03 (s, 3H). LCMS: 493,4 [M+H] ⁺ .

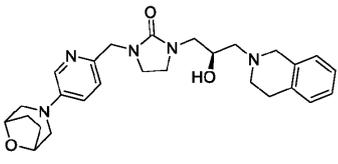
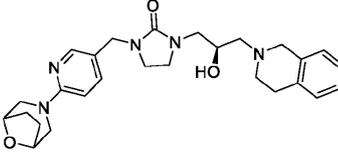
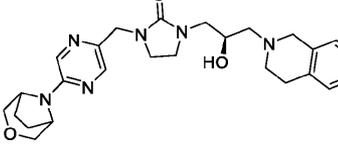
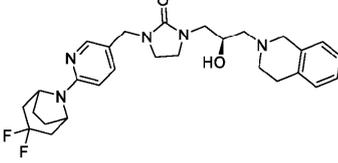
4		^1H ЯМР (400 МГц, Chloroform-d) δ 8,20 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 4H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 2H), 3,99 (dddd, $J = 9,4, 6,5, 4,5, 3,2$ Гц, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 5H), 3,65 – 3,42 (m, 4H), 3,31 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 3,20 – 3,12 (m, 5H), 2,96 – 2,86 (m, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,62 – 2,49 (m, 2H). LCMS: LCMS: 452 [M+H] ⁺ .
5		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 7,74 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 5H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 4,70 (s, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 0,6$ Гц, 4H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (dd, $J = 9,1, 7,5$ Гц, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,00 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Гц, 1H), 2,80 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H). LCMS: 464,4 [M+H] ⁺ .
6		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,24 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Гц, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 4H), 7,02 (dd, $J = 6,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,84 (d, $J = 15,8$ Гц, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,28 – 3,09 (m, 8H), 3,01 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Гц, 1H), 2,80 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,44 (dd, $J = 6,1, 3,5$ Гц, 2H), 2,03 (tt, $J = 7,7, 4,9$ Гц, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 4H). LCMS: 519,5 [M+H] ⁺ .
7		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 4,2$ Гц, 3H), 7,02 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,05 – 1,94 (m, 3H), 3,28 – 3,16 (m, 3H), 3,07 – 2,87 (m, 3H), 2,78 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,42 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 1,40 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H). LCMS: 493,5 [M+H] ⁺ .

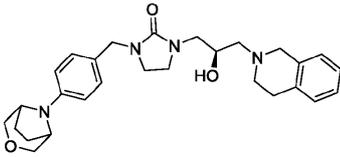
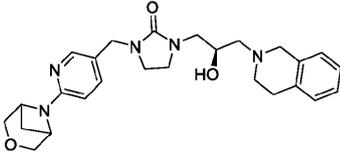
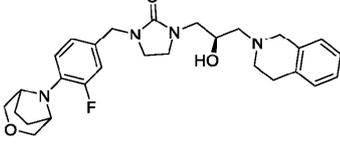
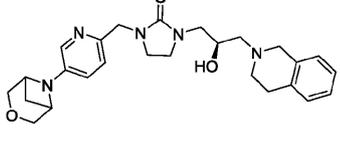
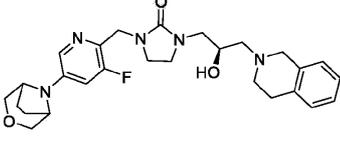
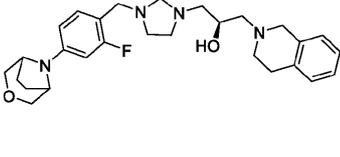
8		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 7,39 – 7,02 (m, 4H), 4,57 (t, <i>J</i> = 12,9, 12,9 Гц, 1H), 4,37 (dt, <i>J</i> = 22,7, 10,1, 10,1 Гц, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 3H), 3,80 (s, 5H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (t, <i>J</i> = 7,6, 7,6 Гц, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 3H), 3,18 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,02 (t, <i>J</i> = 16,6, 16,6 Гц, 1H), 2,72 – 2,63 (m, 2H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,11 – 1,87 (m, 2H), 0,74 (tt, <i>J</i> = 7,9, 7,9, 2,8, 2,8 Гц, 4H). LCMS: 520,5 [M+H] ⁺ .
9		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,08 (qd, <i>J</i> = 3,8, 1,5 Гц, 4H), 7,03 – 6,97 (m, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,7 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,85 (h, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (m, 3H), 3,28 – 3,15 (m, 4H), 3,09 – 2,95 (m, 4H), 2,78 (t, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,42 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,5 Гц, 2H), 1,96 (ddt, <i>J</i> = 13,7, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 1,79 (ddt, <i>J</i> = 12,4, 8,5, 3,5 Гц, 2H); LCMS: 475,4 [M+H] ⁺ .
10		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,29 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 3H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,85 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 6,3, 3,7 Гц, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (td, <i>J</i> = 9,0, 4,5 Гц, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 4H), 3,13 (tt, <i>J</i> = 8,4, 3,9 Гц, 1H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,7, 7,2 Гц, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 5,9, 3,7 Гц, 2H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 6,1, 2,5 Гц, 2H), 1,93 (ddt, <i>J</i> = 13,6, 7,3, 3,6 Гц, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 2H); LCMS: 476,4 [M+H] ⁺ .
11		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 3H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 7,8, 2,2 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,11 (tt, <i>J</i> = 7,1, 4,5 Гц, 1H), 3,85 – 3,72 (m, 4H), 3,60 – 3,49 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,22 (dd, <i>J</i> = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 2,96 (s, 4H), 2,84 (td, <i>J</i> = 12,2, 2,7 Гц, 2H), 2,73 – 2,55 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 4H); LCMS: 492,4 [M+H] ⁺ .

12		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,08 (tt, J = 8,6, 4,2 Гц, 4H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,72 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 3,18 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3,13 – 3,08 (m, 3H), 3,05 – 2,96 (m, 4H), 2,79 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 4H); LCMS: 492,5 [M+H] ⁺ .
13		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 19,1, 7,7 Гц, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 4,23 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,07 (q, J = 7,1, 7,1, 7,1 Гц, 3H), 3,81 (d, J = 12,6 Гц, 3H), 3,43 (t, J = 7,8, 7,8 Гц, 1H), 3,33 – 3,16 (m, 6H), 3,13 – 2,98 (m, 2H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 1,72 – 1,56 (m, 3H), 1,35 (td, J = 12,5, 12,5, 3,9 Гц, 2H), 1,17 (t, J = 7,1, 7,1 Гц, 3H), 1,08 (s, 6H). LCMS: 564,5 [M+H] ⁺ .
14		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,19 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 4H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,86 (p, J = 5,9 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 13,8, 4,0 Гц, 1H), 2,35 – 2,31 (m, 1H), 3,19 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 3,00 (dd, J = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,79 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 2H), 2,46 – 2,39 (m, 3H), 1,63 (td, J = 13,8, 12,0, 7,5 Гц, 3H), 1,44 – 1,28 (m, 2H), 1,04 (s, 6H); LCMS: 536,5 [M+H] ⁺ .
15		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,22 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 4H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 4,73 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,31 – 3,17 (m, 3H), 3,01 (dd, J = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,82 – 2,76 (m, 5H), 2,76 – 2,64 (m, 3H), 2,44 (s, 2H), 1,97 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 1,70 (qd, J = 12,4, 4,1 Гц, 2H); LCMS: 557,4 [M+H] ⁺ .

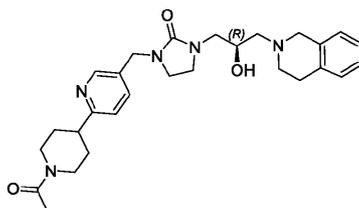
16		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 3H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 3H), 3,09 (t, J = 7,9 Гц, 3H), 2,99 (dd, J = 13,9, 7,1 Гц, 2H), 2,83 (s, 8H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,42 (dd, J = 6,1, 2,9 Гц, 2H), 1,93 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 1,54 (qd, J = 12,4, 4,1 Гц, 2H); LCMS: 557,4 [M+H] ⁺ .
17		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 7,99 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 5,4, 2,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,31 (dt, J = 13,2, 3,3 Гц, 2H), 4,21 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 2H), 4,05 (tt, J = 7,2, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 3,61 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,54 – 3,45 (m, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 3H), 3,28 – 3,11 (m, 4H), 2,95 – 2,84 (m, 5H), 2,78 (ddt, J = 11,4, 7,2, 4,0 Гц, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,00 (p, J = 6,8 Гц, 2H), 1,93 – 1,85 (m, 2H), 1,82 – 1,64 (m, 4H). LCMS: 547,5 [M+H] ⁺ .
18		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,99 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 3H), 7,03 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,61 (d, J = 10,8 Гц, 3H), 3,51 – 3,46 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 3H), 3,19 – 3,08 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,44 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 8,1, 4,2 Гц, 2H). LCMS: 478,8 [M+H] ⁺ .

19		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,07 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 3H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22 – 4,14 (m, 2H), 4,07 (tt, $J = 7,3, 7,3, 4,6, 4,6$ Гц, 1H), 3,82 (d, $J = 10,9$ Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,58 – 3,47 (m, 4H), 3,41 – 3,32 (m, 3H), 3,19 (dd, $J = 14,2, 7,1$ Гц, 1H), 2,95 – 2,81 (m, 4H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 4H); LCMS: 478,3 [M+H] ⁺ .
20		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,99 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,4, 3,6$ Гц, 3H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 6,90 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,20 (d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 13,9, 4,1$ Гц, 1H), 3,10 (t, $J = 7,9, 7,9$ Гц, 2H), 3,00 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Гц, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (t, $J = 5,9, 5,9$ Гц, 2H), 2,70 (dd, $J = 5,7, 3,5$ Гц, 1H), 2,43 (dd, $J = 6,1, 2,6$ Гц, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (q, $J = 6,8, 6,8, 6,1$ Гц, 1H), 1,24 (s, 6H); LCMS: 521,3 [M+H] ⁺ .
21		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,04 (t, $J = 2,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 4H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 5,37 – 5,30 (m, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 2H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,24 (d, $J = 1,7$ Гц, 2H), 4,13 – 3,92 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 3,57 – 3,45 (m, 2H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 4H), 3,11 – 3,02 (m, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,66 (dd, $J = 8,8, 2,7$ Гц, 2H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,02 (d, $J = 6,5$ Гц, 2H); LCMS: 507,3 [M+H] ⁺ .

22		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,14 – 7,00 (m, 5H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 5,3, 5,3, 5,3 Гц, 1H), 3,85 (p, <i>J</i> = 5,7, 5,7, 5,7, 5,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 4H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 13,9, 4,1 Гц, 1H), 3,22 – 3,14 (m, 3H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,81 (dt, <i>J</i> = 11,7, 3,7, 3,7 Гц, 2H), 2,71 (p, <i>J</i> = 5,9, 5,9, 5,8, 5,8 Гц, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 1,83 (t, <i>J</i> = 2,7, 2,7 Гц, 4H); LCMS: 478,1 [M+H] ⁺ .
23		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,98 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 4H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 2H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 3,37 (dq, <i>J</i> = 1,7, 0,6, 0,6, 0,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 3,04 (dt, <i>J</i> = 21,6, 7,2, 7,2 Гц, 3H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 12,4, 2,6 Гц, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 2H), 1,89 – 1,66 (m, 4H). LCMS: 478,1 [M+H] ⁺ .
24		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,36 – 7,17 (m, 1H), 7,14 – 7,00 (m, 3H), 4,52 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (tt, <i>J</i> = 6,9, 6,9, 4,6, 4,6 Гц, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 4H), 3,64 – 3,47 (m, 4H), 3,44 – 3,35 (m, 3H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 2,92 (t, <i>J</i> = 6,0, 6,0 Гц, 2H), 2,85 (dd, <i>J</i> = 6,6, 4,2 Гц, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,15 – 1,96 (m, 4H); LCMS: 479,0 [M+H] ⁺ .
25		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,04 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 17,3 Гц, 4H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,93 – 3,81 (m, 1H), 3,69 – 3,55 (m, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,75 – 2,70 (m, 1H), 2,44 (dq, <i>J</i> = 3,7, 1,8, 1,8, 1,8 Гц, 2H), 2,09 (d, <i>J</i> = 3,6 Гц, 2H), 1,95 (dt, <i>J</i> = 19,8, 10,4, 10,4 Гц, 5H); LCMS: 512,1 [M+H] ⁺ .

26		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,14 – 6,99 (m, 6H), 6,81 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,68 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,37 – 2,31 (m, 2H), 3,41 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,9, 7,9 Гц, 3H), 3,00 (dd, J = 13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,43 (s, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 4H); LCMS: 477,3 [M+H] ⁺ .
27		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,00 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 9,6 Гц, 3H), 3,85 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,67 – 3,58 (m, 4H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 3,12 (t, J = 7,9, 7,9 Гц, 2H), 3,00 (dd, J = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,79 (t, J = 5,8, 5,8 Гц, 2H), 2,73 – 2,60 (m, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 2H), 1,78 (d, J = 8,1 Гц, 1H); LCMS: 464,3 [M+H] ⁺ .
28		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,13 – 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,00 – 6,88 (m, 3H), 4,73 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,71 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 10,9, 1,9 Гц, 2H), 3,40 (dd, J = 8,8, 7,5 Гц, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 3,11 (t, J = 7,9, 7,9 Гц, 2H), 3,01 (dd, J = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,44 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 1,86 (dt, J = 11,6, 8,2, 8,2 Гц, 4H); LCMS: 495,2 [M+H] ⁺ .
29		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,88 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,19 – 6,91 (m, 6H), 4,73 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,11 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 3,87 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 3,66 – 3,58 (m, 3H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 3,01 (dd, J = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,69 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 2,43 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H); LCMS: 464,2 [M+H] ⁺ .
30		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,00 (t, J = 1,9, 1,9 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 13,1, 2,3 Гц, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 6,7, 2,4 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 23,3, 3,0 Гц, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,61 (t, J = 11,1, 11,1 Гц, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 4H), 2,95 (dd, J = 13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,41 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 4H), 1,52 (q, J = 8,1, 7,6, 7,6 Гц, 1H), 1,28 (dt, J = 14,8, 7,2, 7,2 Гц, 1H); LCMS: 496,3 [M+H] ⁺ .
31		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 7,18 – 7,07 (m, 4H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 2H), 4,29 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 3H), 3,82 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 3H), 3,34 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,16 (dd, J = 14,2, 6,9 Гц, 2H), 2,89 (dd, J = 15,1, 5,0 Гц, 4H), 2,66 – 2,55 (m, 2H), 2,06 – 1,94 (m, 4H); LCMS: 495,2 [M+H] ⁺ .

Пример-II. Синтез (R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.
Соединение-32



Стадия-а. Синтез трет-бутил(R)-5-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата.

В закупоренную пробирку добавляли (R)-1-((6-бромпиридин-3-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (промежуточное соединение-3) (10,0 г, 17,869 ммоль), DME/Н₂O (4:1) (250 мл), реакционную смесь дегазировали газообразным аргонem в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (6,63 г, 21,443 ммоль), карбонат натрия (4,73 г, 44,673 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,459 г, 1,787 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при 70°C. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 3-5% MeOH в DCM) с получением (11,0 г, 93,37%) трет-бутил(R)-5-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата. LCMS: 662,6 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез трет-бутил(R)-4-(5-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата.

Смесь трет-бутил(R)-5-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (11,0 г, 16,617 ммоль) и 10% Pd-C (3,3 г) в 300 мл этанола переносили в смесительный сосуд Парра и гидрировали при давлении 60 фунт./ кв. дюйм в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 3-5% MeOH в DCM) с получением (9,5 г, 86,36%) трет-бутил(R)-4-(5-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS: 664,2 [M+H]⁺.

Стадия-с. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору трет-бутил(R)-4-(5-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (9,5 г, 14,308 ммоль) в 200,0 мл DCM добавляли TFA (8,15 г, 71,54 ммоль) при температуре 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой, подщелачивали при помощи карбоната натрия и экстрагировали DCM. Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,0 г (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она. LCMS: 564,5 [M+H]⁺.

Стадия-д. Синтез (R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она (6,0 г, 10,614 ммоль) в 180 мл DCM добавляли TEA (3,23 г, 31,923 ммоль) и уксусный ангидрид (1,086 г, 10,641 ммоль) при 0°C и оставляли перемешиваться в течение 12 ч при той же температуре. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, соевым раствором и безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 3-5% MeOH в DCM) с получением (4,5 г, 74,3%) (R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

ил)пропил)имидазолидин-2-она. LCMS: 606,8 [M+H]⁺.

Стадия-е. Синтез (R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

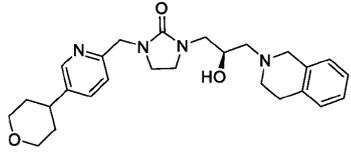
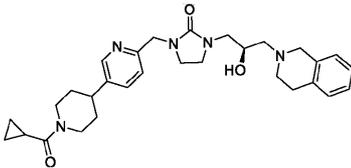
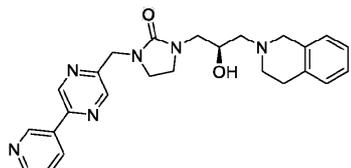
К перемешиваемому раствору (R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она (4,5 г, 7,427 ммоль) в 90,0 мл THF добавляли TBAF (1 М раствор в THF) (22,3 мл, 22,281 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 3-5% MeOH в DCM) с получением (3,0 г, 82,6%) (R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

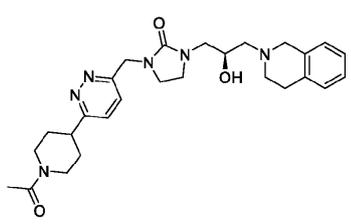
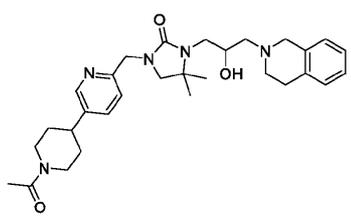
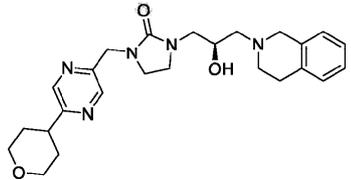
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (t, J=1,8 Гц, 1H), 7,66 (dt, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (p, J=4,8, 4,4 Гц, 3H), 7,03 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,53 (d, J=13,0 Гц, 1H), 4,38 (d, J=13,3 Гц, 1H), 4,32 (d, J=1,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 3H), 1,12 - 1,06 (m, 1H), 3,17 (t, J=13,1 Гц, 1H), 3,02 (dd, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,83 (ddt, J=23,3, 10,8, 4,5 Гц, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,61 (q, J=15,5, 14,2 Гц, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,00 (dt, J=9,4, 6,2 Гц, 1H), 1,84 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,76 (d, J=12,9 Гц, 1H), 1,59 (d, J=13,3 Гц, 1H), 1,46 (d, J=13,4 Гц, 1H), 1,23 (s, 1H). LCMS: 492,4 [M+H]⁺.

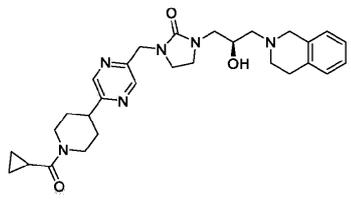
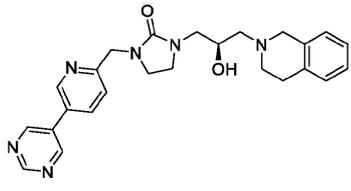
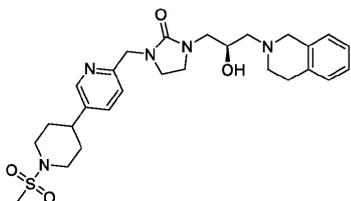
Соединения, приведенные ниже в табл. 2, получали процедурой аналогичной процедуре, описанной в примере-II с соответствующими вариациями в реагентах, количествах реагентов, введении и снятии защитных групп, растворителях и реакционных условиях. Характеристики соединений приведены в таблице ниже.

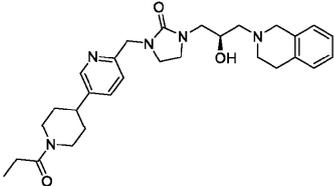
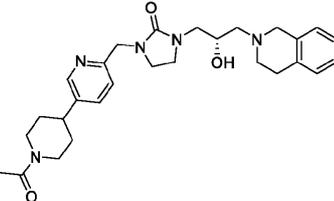
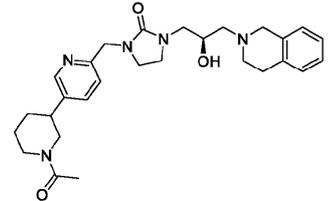
Таблица 2

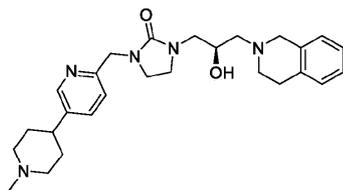
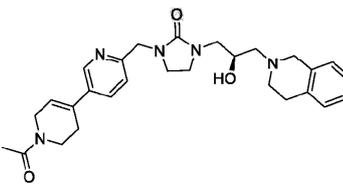
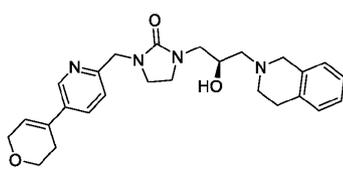
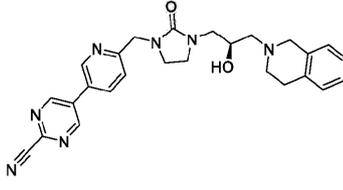
№ соед.	Структура	Характеристики
33		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 - 8,39 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 3,5 Гц, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 17,2, 10,3 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 3,11 (td, J = 13,5, 13,1, 2,6 Гц, 1H), 3,01 (dd, J = 13,8, 7,2 Гц, 1H), 2,80 (t, J = 5,7 Гц, 3H), 2,70 (q, J = 6,0, 5,5 Гц, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (t, J = 13,7 Гц, 2H), 1,61 (td, J = 12,5, 4,2 Гц, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 1H); LCMS: 492,4 [M+H] ⁺ .
34		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 7,02 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,49 (dq, J = 12,8, 2,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,44 (td, J = 16,1, 15,6, 7,9 Гц, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 3,15 (td, J = 13,0, 2,4 Гц, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,78 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 2,70 (h, J = 5,4, 5,0 Гц, 2H), 2,62 (td, J = 13,0, 2,4 Гц, 1H), 2,43 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,02 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,68 (qd, J = 12,4, 4,1 Гц, 1H), 1,53 (qd, J = 12,5, 4,2 Гц, 1H); LCMS: 493,4 [M+H] ⁺ .

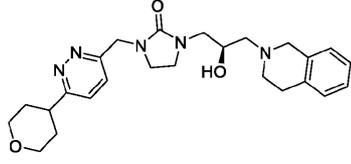
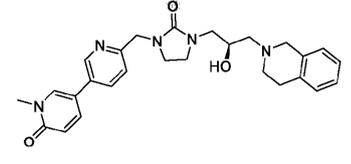
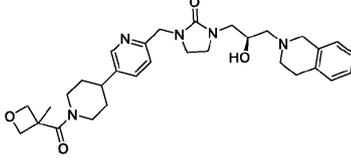
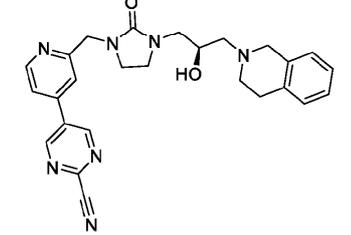
35		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,66 (dt, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 3H), 7,05 – 7,01 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 2H), 3,94 (dt, <i>J</i> = 13,3, 2,8 Гц, 2H), 3,88 (q, <i>J</i> = 5,8, 5,1 Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 4H), 3,30 – 3,22 (m, 3H), 3,02 (ddd, <i>J</i> = 13,7, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 3H), 2,72 (dq, <i>J</i> = 16,0, 8,6, 7,9 Гц, 2H), 2,44 (q, <i>J</i> = 11,6, 8,7 Гц, 2H), 1,67 (tt, <i>J</i> = 5,9, 2,1 Гц, 4H); LCMS: 451,6 [M+H] ⁺ .
36		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 (t, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,9 Гц, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (p, <i>J</i> = 4,8, 4,4 Гц, 3H), 7,03 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,31 – 3,24 (m, 3H), 1,12 – 1,06 (m, 1H), 3,17 (t, <i>J</i> = 13,1 Гц, 1H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,83 (ddt, <i>J</i> = 23,3, 10,8, 4,5 Гц, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,61 (q, <i>J</i> = 15,5, 14,2 Гц, 1H), 2,00 (dt, <i>J</i> = 9,4, 6,2 Гц, 1H), 1,84 (d, <i>J</i> = 13,0 Гц, 1H), 1,76 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,79 – 0,66 (m, 4H); LCMS: 518,4 [M+H] ⁺ .
37		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 9,24 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,9 Гц, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,6 Гц, 1H), 8,52 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 2,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 3H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,08 (tt, <i>J</i> = 7,2, 4,6 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 2H), 3,48 (td, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Гц, 2H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 14,2, 4,4 Гц, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1 Гц, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H), 2,88 – 2,81 (m, 2H), 2,65 – 2,55 (m, 2H); LCMS: 493,4 [M+H] ⁺ .

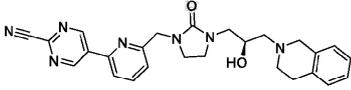
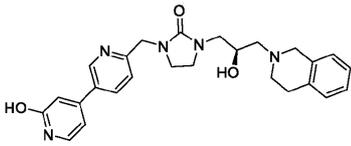
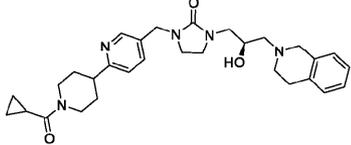
38		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 4,71 – 4,64 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,14 (ddd, <i>J</i> = 11,6, 7,2, 4,5 Гц, 1H), 4,06 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 4,5, 2,3 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 3H), 3,08 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,00 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,86 – 2,72 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 2H), 1,78 (dq, <i>J</i> = 49,3, 12,6, 4,3 Гц, 2H); LCMS: 493,4 [M+H] ⁺ .
39		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 – 8,39 (m, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 2H), 4,05 (dq, <i>J</i> = 1,7, 0,9, 0,9, 0,9 Гц, 3H), 3,91 (d, <i>J</i> = 11,2 Гц, 2H), 3,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 3,19 (ddd, <i>J</i> = 17,7, 12,9, 5,6 Гц, 1H), 3,09 (dd, <i>J</i> = 13,5, 5,0 Гц, 2H), 2,90 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,0 Гц, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (t, <i>J</i> = 13,7, 13,7 Гц, 2H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). LCMS: 520,5 [M+H] ⁺ .
40		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,54 (t, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 3H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 3,95 (dt, <i>J</i> = 10,8, 3,0 Гц, 2H), 3,87 (h, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 4H), 3,33 – 3,22 (m, 3H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,70 (репт., <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 4H); LCMS: 452,5 [M+H] ⁺ .

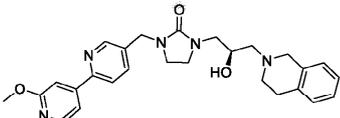
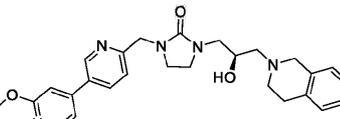
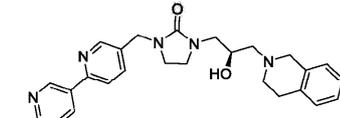
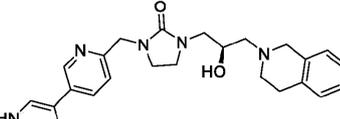
41		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,09 (dq, <i>J</i> = 9,5, 5,3, 4,6 Гц, 3H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 3H), 3,18 (ddd, <i>J</i> = 27,8, 10,9, 6,2 Гц, 3H), 3,04 (ddt, <i>J</i> = 24,8, 13,8, 7,6 Гц, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 3H), 2,44 (s, 2H), 2,00 (td, <i>J</i> = 8,2, 7,6, 3,8 Гц, 1H), 1,95 – 1,89 (m, 1H), 1,83 (d, <i>J</i> = 13,1 Гц, 1H), 1,68 (d, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 1,56 (dp, <i>J</i> = 17,1, 6,2, 4,9 Гц, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 2H), 0,78 – 0,66 (m, 4H); LCMS: 519,4 [M+H] ⁺ .
42		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 9,19 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 9,12 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 2H), 8,86 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,9 Гц, 1H), 8,17 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,09 (dq, <i>J</i> = 4,4, 2,8, 2,2 Гц, 3H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,09 (tt, <i>J</i> = 7,4, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 2H), 3,63 – 3,54 (m, 2H), 3,47 – 3,34 (m, 3H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 2,91 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,86 (dd, <i>J</i> = 6,7, 3,6 Гц, 2H), 2,64 – 2,59 (m, 2H); LCMS: 445,4 [M+H] ⁺ .
43		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 – 8,42 (m, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 3H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 3H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 0,5 Гц, 3H), 2,86 – 2,77 (m, 4H), 2,74 – 2,64 (m, 3H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,5 Гц, 2H), 1,86 (d, <i>J</i> = 12,7 Гц, 2H), 1,70 (tt, <i>J</i> = 12,5, 6,3 Гц, 2H); LCMS: 528,4 [M+H] ⁺ .

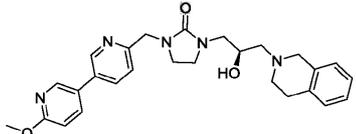
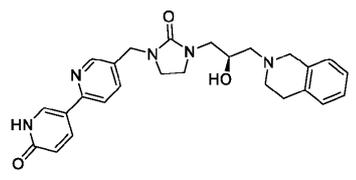
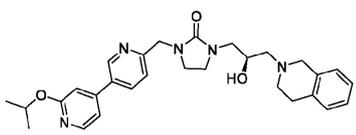
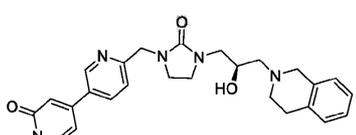
44		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,1, 3,4$ Гц, 3H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,55 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,96 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 3H), 3,25 (dd, $J = 9,8, 6,0$ Гц, 2H), 3,13 – 2,96 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 5,9$ Гц, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,44 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H), 2,34 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,75 (d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 1,44 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H); LCMS: 506,5 [M+H] ⁺ .
45		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 – 8,39 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (dd, $J = 5,2, 3,5$ Гц, 3H), 7,02 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,52 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,91 (d, $J = 16,2$ Гц, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,26 – 3,21 (m, 4H), 3,11 (s, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 2H), 2,79 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (t, $J = 13,9$ Гц, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H); LCMS: 492,4 [M+H] ⁺ .
46		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,45 (dd, $J = 22,9, 2,2$ Гц, 1H), 7,69 (ddd, $J = 17,4, 8,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,1, 4,1$ Гц, 1H), 7,15 – 6,97 (m, 4H), 4,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,46 – 4,29 (m, 3H), 3,95 – 3,75 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,44 (dt, $J = 24,2, 8,1, 8,1$ Гц, 3H), 3,25 (dd, $J = 9,6, 6,2$ Гц, 3H), 3,18 – 2,97 (m, 3H), 2,80 (t, $J = 5,9, 5,9$ Гц, 2H), 2,75 – 2,62 (m, 3H), 2,44 (dd, $J = 6,1, 3,6$ Гц, 2H), 2,02 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,89 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 2H); LCMS: 492,4 [M+H] ⁺ .

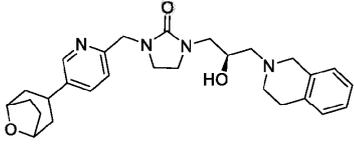
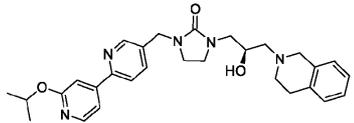
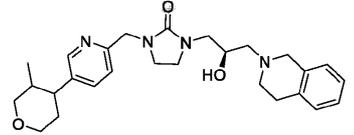
47		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,42 – 8,38 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 3H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 4,73 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,43 (dt, J = 24,6, 8,2 Гц, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 3H), 3,01 (dd, J = 13,8, 7,2 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 11,3 Гц, 3H), 2,79 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 4H); LCMS: 464,4 [M+H] ⁺ .
48		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,56 (t, J = 2,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (dd, J = 5,3, 3,3 Гц, 3H), 7,02 (dd, J = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,23 (ddd, J = 7,1, 3,6, 1,9 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (dq, J = 6,2, 2,9 Гц, 2H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,81 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 4H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 3H), 3,20 (dd, J = 14,2, 7,1 Гц, 1H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 6,6, 3,9 Гц, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 4H), 2,19 – 2,13 (m, 3H); LCMS: 490,4 [M+H] ⁺ .
49		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,55 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 3H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 6,30 (tt, J = 2,9, 1,6 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,30 (q, J = 2,9 Гц, 2H), 4,08 (ddd, J = 7,2, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 3,92 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 3H), 3,20 (dd, J = 14,2, 7,1 Гц, 1H), 2,91 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,89 – 2,84 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 6,0, 4,3 Гц, 2H), 2,51 (ttd, J = 5,5, 2,8, 1,6 Гц, 2H); LCMS: 449,4 [M+H] ⁺ .
50		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 9,26 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 8,95 – 8,91 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 3H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (tt, J = 7,2, 4,5 Гц, 1H), 3,77 – 3,72 (m, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,48 – 3,34 (m, 3H), 3,22 (dd, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 2,87 (dd, J = 6,7, 3,4 Гц, 2H), 2,62 (dd, J = 6,1, 4,1 Гц, 2H); LCMS: 470,4 [M+H] ⁺ .

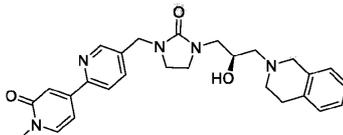
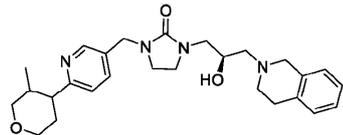
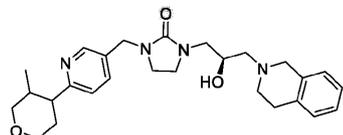
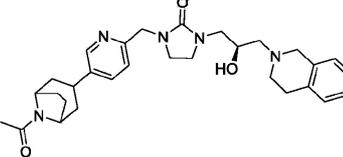
51		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 4H), 3,48 – 3,34 (m, 2H), 3,20 (ddd, J = 15,8, 7,2, 3,8 Гц, 2H), 2,99 – 2,87 (m, 4H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 1,99 – 1,79 (m, 4H), 1,44 – 1,26 (m, 3H); LCMS: 452,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
52		^1H ЯМР (300 МГц, Chloroform- d) δ 8,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,1, 2,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 3H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 4,03 (dp, J = 11,6, 3,7 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,61 – 3,43 (m, 4H), 3,38 (t, J = 8,1 Гц, 3H), 3,18 (dd, J = 14,3, 6,5 Гц, 1H), 3,01 – 2,87 (m, 4H), 2,78 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 2H); LCMS: 474,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
53		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 4H), 4,85 – 4,67 (m, 3H), 4,49 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 4,37 – 4,20 (m, 4H), 3,86 (s, 1H), 3,58 (td, J = 6,4, 3,2 Гц, 2H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,29 – 3,20 (m, 3H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,82 – 2,65 (m, 3H), 1,74 (p, J = 3,2 Гц, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,41 – 1,20 (m, 3H), 0,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H); LCMS: 548,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
54		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol- d_4) δ 9,32 (s, 2H), 8,69 (dd, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 3H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 2H), 4,13 (tt, J = 7,1, 7,1, 4,5, 4,5 Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 14,2, 6,9 Гц, 1H), 2,98 (h, J = 5,3, 5,3, 5,1, 5,1, 5,1 Гц, 4H), 2,81 – 2,70 (m, 2H); LCMS: 470,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55		^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,64 – 9,56 (m, 2H), 8,14 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,99 (td, J = 7,9, 7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,06 (dtt, J = 7,7, 5,4, 5,4, 2,0, 2,0 Гц, 3H), 7,02 – 6,93 (m, 1H), 4,75 – 4,69 (m, 1H), 4,50 – 4,43 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (tdd, J = 8,5, 8,5, 6,6, 1,5 Гц, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 3,02 (ddd, J = 13,8, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 2,80 – 2,73 (m, 2H), 2,68 (q, J = 6,2, 5,3, 5,3 Гц, 2H), 2,45 – 2,38 (m, 2H); LCMS: 470,1 [M+H] ⁺ .
56		^1H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,77 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,18 – 7,07 (m, 4H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,51 (dd, J = 6,9, 1,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,83 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,71 – 3,36 (m, 7H), 3,19 (dd, J = 14,3, 6,6 Гц, 1H), 2,92 (d, J = 3,4 Гц, 2H), 2,76 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,65 – 2,50 (m, 2H); LCMS: 460,4 [M+H] ⁺ .
57		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,41 – 8,38 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,49 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 4,36 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (q, J = 5,3, 5,3, 5,3 Гц, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 13,9, 4,2 Гц, 2H), 3,16 (tt, J = 8,4, 8,4, 4,5, 4,5 Гц, 7H), 3,08 – 2,91 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,93 – 1,76 (m, 3H), 1,63 – 1,45 (m, 4H); LCMS: 518,3 [M+H] ⁺ .

58		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,61 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,28 (dd, $J = 5,4, 0,7$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Гц, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 3H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 3,28 (dd, $J = 13,8, 4,1$ Гц, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 2H), 3,04 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Гц, 1H), 2,79 (t, $J = 5,8, 5,8$ Гц, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,44 (dd, $J = 6,2, 2,7$ Гц, 2H); LCMS: 474,1 [M+H] ⁺ .
59		^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,94 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 3H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,32 – 3,26 (m, 3H), 3,04 (dd, $J = 13,9, 7,3$ Гц, 1H), 2,80 (t, $J = 5,8, 5,8$ Гц, 2H), 2,71 (q, $J = 5,7, 5,4, 5,4$ Гц, 2H), 2,45 (dd, $J = 6,1, 3,5$ Гц, 2H); LCMS: 474,3 [M+H] ⁺ .
60		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,91 – 8,84 (m, 1H), 8,54 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,36 (ddd, $J = 8,7, 2,5, 1,4$ Гц, 1H), 7,98 – 7,89 (m, 1H), 7,73 (dt, $J = 8,2, 1,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 4H), 6,93 (dq, $J = 8,7, 0,8, 0,8, 0,8$ Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,91 (d, $J = 1,4$ Гц, 3H), 3,60 (tdd, $J = 5,3, 4,3, 3,9, 2,3$ Гц, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 3H), 3,27 (td, $J = 4,9, 4,1, 1,3$ Гц, 1H), 3,18 (t, $J = 7,8, 7,8$ Гц, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,85 – 2,67 (m, 4H), 2,45 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H); LCMS: 474,2 [M+H] ⁺ .
61		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,78 – 8,69 (m, 1H), 7,98 – 7,77 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,16 – 6,96 (m, 4H), 6,45 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 4,75 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,51 – 3,38 (m, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 3H), 3,03 (dd, $J = 13,8, 7,2$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 1,9, 1,9$ Гц, 2H); LCMS: 460 [M+H] ⁺ .

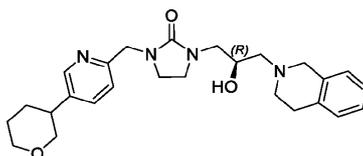
62		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,85 – 8,80 (m, 1H), 8,54 (dt, <i>J</i> = 2,6, 0,8, 0,8 Гц, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,13 – 6,99 (m, 4H), 6,95 (dt, <i>J</i> = 8,7, 0,8, 0,8 Гц, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 4,7 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 0,7 Гц, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,54 – 3,39 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 3H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 2,70 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 2,47 – 2,42 (m, 2H); LCMS: 474,4 [M+H] ⁺ .
63		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 8,21 – 8,08 (m, 2H), 7,84 – 7,76 (m, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 7,17 – 6,97 (m, 4H), 6,44 (dt, <i>J</i> = 9,7, 0,8, 0,8 Гц, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 3,16 (t, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Гц, 1H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,1 Гц, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Гц, 2H), 2,71 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 2,46 – 2,40 (m, 2H); LCMS: 460,0 [M+H] ⁺ .
64		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,93 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,27 – 8,21 (m, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 4H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 5,30 (p, <i>J</i> = 6,2, 6,2, 6,2, 6,2 Гц, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 4,7 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,3 Гц, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 2H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,45 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 6H); LCMS: 502,3 [M+H] ⁺ .
65		¹ H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,75 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,14 (tt, <i>J</i> = 5,2, 5,2, 2,5, 2,5 Гц, 3H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 2,1, 0,5 Гц, 1H), 6,40 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,1 Гц, 1H), 4,56 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 2H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 14,9 Гц, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59 – 3,47 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m, 3H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,4 Гц, 1H), 3,01 – 2,75 (m, 4H), 2,68 – 2,57 (m, 2H); LCMS: 474,2 [M+H] ⁺ .

66		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,1, 3,3 Гц, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 6,6, 2,4 Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 11,5 Гц, 4H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,31 – 3,21 (m, 3H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Гц, 2H), 2,71 (d, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 2,24 (dt, <i>J</i> = 14,3, 7,5, 7,5 Гц, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,59 (t, <i>J</i> = 6,6, 6,6 Гц, 2H), 1,50 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 9,8, 2,3 Гц, 2H); LCMS: 477,2 [M+H] ⁺ .
67		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 5,4, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,9 Гц, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 4H), 5,29 (p, <i>J</i> = 6,2, 6,2, 6,2, 6,2 Гц, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 2H), 3,31 – 3,16 (m, 3H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Гц, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Гц, 2H), 2,70 (q, <i>J</i> = 5,6, 5,2, 5,2 Гц, 2H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 6,2, 2,8 Гц, 2H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 6H); LCMS: 502,2 [M+H] ⁺ .
68		¹ H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 3H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 2H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 4,00 (ddt, <i>J</i> = 11,6, 4,8, 3,3, 3,3 Гц, 1H), 3,88 – 3,70 (m, 3H), 3,67 – 3,43 (m, 5H), 3,36 (t, <i>J</i> = 8,2, 8,2 Гц, 2H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,5 Гц, 1H), 3,08 (dt, <i>J</i> = 12,8, 3,9, 3,9 Гц, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,64 – 2,49 (m, 2H), 2,31 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,87 (m, 2H), 1,62 – 1,51 (m, 2H); LCMS: 465,2 [M+H] ⁺ .

69		^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,62 – 8,56 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,1, 0,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,73 (m, 2H), 7,13 – 6,99 (m, 5H), 6,91 (dt, J = 7,1, 1,6, 1,6 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 3,45 – 3,39 (m, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 3H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 3,03 (dd, J = 13,9, 7,3 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 2,47 – 2,39 (m, 2H); LCMS: 474,1 [M+H] ⁺ .
70	 <p style="text-align: center;">Измер-1</p>	Измер-1: ^1H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,49 – 8,43 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 4H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 4,38 (t, J = 2,6, 2,6 Гц, 2H), 4,25 – 4,11 (m, 1H), 3,99 (ddt, J = 9,9, 7,3, 3,9, 3,9 Гц, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 4H), 3,66 – 3,43 (m, 6H), 3,27 – 3,11 (m, 4H), 2,96 – 2,86 (m, 3H), 2,74 (dd, J = 9,9, 5,0 Гц, 1H), 2,65 – 2,48 (m, 2H), 2,33 – 2,16 (m, 2H), 1,72 – 1,61 (m, 2H); LCMS: 465,1 [M+H] ⁺ .
71	 <p style="text-align: center;">Измер-2</p>	Измер-2: ^1H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,48 – 8,42 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 4H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 4,38 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 4,03 (ddd, J = 28,5, 11,2, 4,3 Гц, 3H), 3,83 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 3,67 – 3,42 (m, 5H), 3,32 – 3,08 (m, 4H), 2,97 – 2,85 (m, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,64 – 2,47 (m, 3H), 2,19 – 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,49 (m, 2H); LCMS: 465,3 [M+H] ⁺ .
72		^1H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,43 – 8,38 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,43 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,61 – 3,44 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 14,2, 7,0 Гц, 2H), 2,90 (d, J = 9,5 Гц, 3H), 2,62 (d, J = 7,3 Гц, 4H), 2,14 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 3H), 4,14 – 4,03 (m, 3H); LCMS: 518,3 [M+H] ⁺ .

73		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,39 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 3H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,3 Гц, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,05 (tt, <i>J</i> = 7,0, 7,0, 4,7, 4,7 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,55 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,27 – 3,10 (m, 4H), 2,88 (dd, <i>J</i> = 20,3, 5,5 Гц, 4H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,5 Гц, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,04 – 1,74 (m, 7H); LCMS: 518,3 [M+H] ⁺ .
74		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (dt, <i>J</i> = 8,2, 1,9, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,14 – 7,00 (m, 4H), 4,74 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,6 Гц, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 4H), 3,86 (h, <i>J</i> = 5,8, 5,8, 5,8, 5,6 Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 2H), 3,27 (ddd, <i>J</i> = 13,8, 4,1, 1,6 Гц, 1H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 3,08 – 2,98 (m, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,0, 6,0 Гц, 2H), 2,70 (tq, <i>J</i> = 11,3, 11,3, 6,0, 5,3, 5,3 Гц, 2H), 2,43 (pd, <i>J</i> = 6,5, 6,1, 6,1, 6,1, 1,6 Гц, 2H), 2,14 (dddd, <i>J</i> = 18,4, 9,1, 7,3, 4,0 Гц, 4H), 1,63 (qt, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 7,7, 4,7, 4,7 Гц, 2H), 1,45 (qd, <i>J</i> = 6,7, 6,7, 6,5, 1,7 Гц, 2H); LCMS: 477,0 [M+H] ⁺ .
75		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 – 6,97 (m, 4H), 4,72 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,45 – 3,37 (m, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,42 (d, 2H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,02 – 0,77 (m, 4H). LCMS [M+H] ⁺ + 407,4.
76		¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ: 8,32-8,24 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,15-6,96 (m, 4H), 4,88 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,70-3,42 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,83-2,61 (m, 6H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 0,97-0,78 (m, 4H). LCMS [M+H] ⁺ .

Пример-III. Синтез 1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.
Соединение-77



Стадия-а. Синтез 1-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

В закупоренную пробирку добавляли (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (промежуточное соединение-2) (0,4 г, 0,714 ммоль), DMA (10 мл), 3-бромтетрагидро-2H-пиран (0,141 г, 0,857 ммоль), NiI₂ (0,022 г, 0,0714 ммоль), порошок Mn (0,078 г, 1,429 ммоль), MgCl₂ (0,068 г, 0,714 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридил (0,019 г, 0,0714 ммоль), 4-метилпиридин (0,066 г, 0,714 ммоль) и реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 70°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли холодной водой и экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 1-2% MeOH в DCM) с получением (0,02 г, 4,96%) 1-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она. LCMS: 565,5 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез 1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-

2Н-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

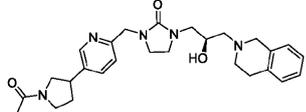
К перемешиваемому раствору 1-((R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)пропил)-3-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (0,02 г, 0,0354 ммоль) в 10,0 мл THF добавляли TBAF (1 М раствор в THF) (0,07 мл, 0,0798 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали способом преп. очистки: колонка: XBRIDGE C18 [(21,2 мм×500 мм), 5 мк], подвижная фаза: (А): 0,1% аммиака в воде; (В): ацетонитрил; поток: 15 мл/мин; время/% В: 0/25, 2/30, 9/45 с получением (0,010 г, 62,89%) 1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,41 - 8,38 (m, 1H), 7,74 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8,0, 0,7 Гц, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07 (tt, J=7,3, 4,6 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,73 (d, J=1,5 Гц, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,91 (q, J=5,0 Гц, 4H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,00 (d, J=2,1 Гц, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 3H); LCMS: 451,4 [M+H]⁺.

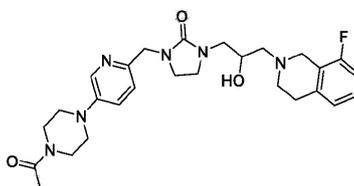
Соединения, приведенные ниже в табл. 3, получали процедурой аналогичной процедуре, описанной в примере-III с соответствующими вариациями в реагентах, количествах реагентов, введении и снятии защитных групп, растворителях и реакционных условиях. Характеристики соединений приведены в таблице ниже.

Таблица 3

№ соед.	Структура	Характеристики
78		¹ Н ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 8,3, 6,1 Гц, 2H), 4,72 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,07 (tt, J = 7,2, 4,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 2,90 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 2,88 -
79		¹ Н ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 3H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 4,49 (td, J = 7,9, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,95 (tt, J = 7,2, 4,5 Гц, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 4H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,05 (m, 1 H), 1,78 (s, 3H); LCMS: 464,4 [M+H] ⁺ .

80		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,46 (dd, J = 9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 10,8, 8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 3H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,33 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 3,93 – 3,80 (m, 2H), 3,65 – 3,56 (m, 3H), 3,55 – 3,38 (m, 4H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 3,21 – 3,12 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 13,8, 7,2 Гц, 1H), 2,80 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,71 (q, J = 5,4 Гц, 2H), 2,44 (dd, J = 6,1, 3,6 Гц, 1H), 1,96 (d, J = 4,9 Гц, 3H), 1,54 (d, J = 15,4 Гц, 3H); LCMS: 478,4 [M+H] ⁺ .
----	---	---

Пример-IV. Синтез 1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.
Соединение-81



Стадия-а. Синтез трет-бутил(2-(((5-бромпиридин-2-ил)метил)амино)этил)карбамата.

К перемешиваемому раствору 5-бромпиридинальдегида (20,0 г, 107,5 ммоль) в 500 мл метанола добавляли трет-бутил(2-аминоэтил)карбамат (17,22 г, 107,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, к такой реакционной смеси добавляли Na(OAc)₃BH (68,35 г, 322,5 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 25,0 г трет-бутил(2-(((5-бромпиридин-2-ил)метил)амино)этил)карбамата. LCMS: 330,2 [M⁺]; 332,2 [M+2].

Стадия-б. Синтез 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору трет-бутил(2-(((5-бромпиридин-2-ил)метил)амино)этил)карбамата (6,0 г, 18,23 ммоль) в 100 мл THF добавляли трет-бутилат калия (4,1 г, 36,46 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре 60°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли 5% MeOH в DCM и промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток растирали в порошок с эфиром и сушили с получением 4,75 г 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она в виде желтого твердого вещества. LCMS: 256,2 [M⁺]; 258,2 [M+2].

Стадия-с. Синтез 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(оксиран-2-илметил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (2,5 г, 9,8 ммоль) в 50,0 мл THF добавляли NaNH (0,6 г, 14,7 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре, к такой реакционной смеси добавляли эпибромгидрин (2,0 г, 14,7 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 3% MeOH в DCM) с получением (1,7 г, 55,73%) 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(оксиран-2-илметил)имидазолидин-2-она в виде желтой вязкой жидкости. LCMS: 312,2 [M⁺]; 314,2 [M+2].

Стадия-d. Синтез 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

В закупоренную пробирку добавляли 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(оксиран-2-илметил)имидазолидин-2-он (0,5 г, 1,60 ммоль), 8-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин (0,29 г, 1,92 ммоль), DIPEA (0,621 г, 4,81 ммоль) и IPA (10 мл) и перемешивали в течение 12 ч при 100°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь перегоняли и полученный остаток очищали методом комбинированной флэш-колоночной хроматографии

(SiO₂, 2-3% MeOH в DCM) с получением (0,1 г, 14,8%) 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она. LCMS: 463,3 [M⁺]; 465,3 [M+2].

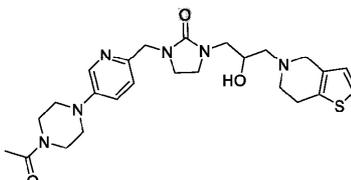
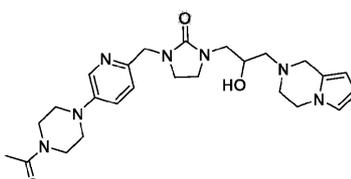
Стадия-е. Синтез 1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

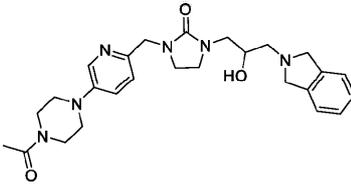
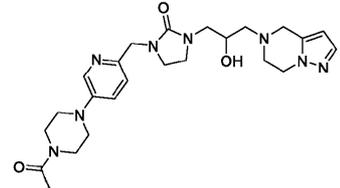
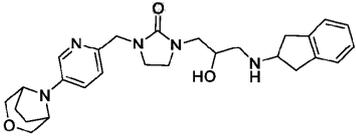
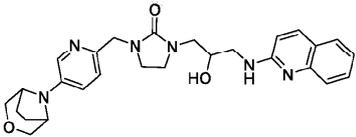
К закупоренной пробирке добавляли 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он (0,1 г, 0,216 ммоль), толуол (10 мл), реакционную смесь дегазировали газообразным аргонном в течение 10 мин. К такой реакционной смеси добавляли 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (0,033 г, 2,59 ммоль), трет-бутилат натрия (0,031 г, 0,324 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,004 г, 0,0043 ммоль) и BINAP (0,008 г, 0,013 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при температуре 100°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в CHCl₃) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на пластинах препаративной TLC с элюированием 5% MeOH в DCM с получением (0,02 г, 17,69%) 1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,06 (t, J=4,5 Гц, 1H), 3,71 (dt, J=15,5, 5,9 Гц, 5H), 3,53 (td, J=7,9, 7,5, 2,9 Гц, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 3H), 3,28 - 3,12 (m, 5H), 2,92 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,84 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2,63 (dd, J=6,1, 3,4 Гц, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS: 511,4 [M+H]⁺.

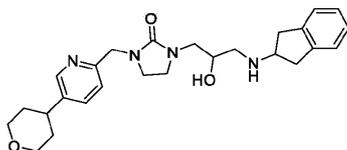
Соединения, приведенные ниже в табл. 4, получали процедурой аналогичной процедуре, описанной в примере-IV с соответствующими вариациями в реагентах, количествах реагентов, введении и снятии защитных групп, растворителях и реакционных условиях. Характеристики соединений приведены в таблице ниже.

Таблица 4

№ соед.	Структура	Характеристики
82		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,25 - 8,21 (m, 1H), 7,34 (dt, J = 9,0, 2,2 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H), 6,78 (dd, J = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 4,74 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,57 (dq, J = 10,9, 7,2, 5,3 Гц, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 4H), 3,15 - 3,11 (m, 2H), 3,00 (ddd, J = 13,9, 7,2, 1,5 Гц, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 4H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,03 (d, J = 1,5 Гц, 3H); LCMS: 499,4 [M+H] ⁺ .
83		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,34 (dt, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,57 (dt, J = 2,8, 1,6 Гц, 1H), 5,95 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 5,68 (dd, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (td, J = 5,6, 2,1 Гц, 2H), 3,83 (q, J = 6,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 6H), 3,41 (q, J = 8,5, 7,4 Гц, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 5H), 3,12 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,81 (q, J = 5,2 Гц, 2H), 2,42 (td, J = 12,6, 11,6, 5,9 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 1,4 Гц, 3H); LCMS: 482,4 [M+H] ⁺ .

84		¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,34 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 3,0, 1,2 Гц, 1H), 7,22 (ddt, <i>J</i> = 7,3, 5,0, 2,5 Гц, 2H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 4H), 3,81 – 3,76 (m, 1H), 3,57 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,6 Гц, 4H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,33 – 3,29 (m, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 4H), 3,13 – 3,10 (m, 2H), 3,00 (ddd, <i>J</i> = 13,8, 7,4, 1,2 Гц, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,11 (d, <i>J</i> = 1,1 Гц, 1H), 2,04 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 3H); LCMS: 479,4 [M+H] ⁺ .
85		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 1,9, 0,9 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 2H), 3,72 (dq, <i>J</i> = 15,5, 5,3, 5,1, 5,1 Гц, 5H), 3,52 (td, <i>J</i> = 7,9, 7,4, 2,9 Гц, 2H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 5H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,67 – 2,58 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS: 483,5 [M+H] ⁺ .
86		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,07 (dd, <i>J</i> = 2,8, 0,7 Гц, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 3,90 (ddt, <i>J</i> = 8,8, 6,8, 5,0, 5,0 Гц, 1H), 3,81 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 3,61 (p, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 7,1, 7,1 Гц, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 4H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,29 – 3,24 (m, 2H), 3,18 (dt, <i>J</i> = 15,8, 6,9, 6,9 Гц, 2H), 2,83 – 2,73 (m, 3H), 2,65 (dd, <i>J</i> = 12,1, 8,2 Гц, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 4H), 1,48 – 1,29 (m, 2H); LCMS: 478,8 [M+H] ⁺ .
87		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7,62 – 7,46 (m, 3H), 7,28 – 7,15 (m, 3H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,15 – 4,11 (m, 2H), 4,04 (tdd, <i>J</i> = 6,6, 6,6, 5,0, 3,7 Гц, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 11,0 Гц, 2H), 3,64 (dd, <i>J</i> = 14,1, 3,8 Гц, 1H), 3,59 – 3,45 (m, 5H), 3,41 – 3,32 (m, 4H), 2,08 – 1,90 (m, 4H); LCMS: 489,3 [M+H] ⁺ .

Пример-V. Синтез 1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (соединение-88, 89 и 90).
Соединение 88



Стадия-а. Синтез 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

К закупоренной пробирке добавляли 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(оксиран-2-илметил)имидазолидин-2-он (1,0 г, 3,21 ммоль), 2,3-дигидро-1H-инден-2-амин (0,63 г, 4,8 ммоль), DIPEA (2,064 г, 16,0 ммоль) и IPA (10 мл), и перемешивали в течение 12 ч при 100°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь дистиллировали и полученный остаток очищали методом комбифлеш-колоночной хроматографии (SiO₂, 3% MeOH в DCM) с получением (1,4 г, 97,28%) 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она. LCMS: 445,77 [M+2]; 447,7 [M+2].

Стадия-б. Синтез 1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

В закупоренную пробирку объемом 100 мл добавляли 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он (0,5 г, 1,122 ммоль), DME/H₂O (4:1) (22 мл), реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. К такой реакционной смеси добавляли 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,282 г, 1,346 ммоль), карбонат натрия (0,297 г, 2,805 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,091 г, 0,122 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при температуре 65°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку, и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 1,5% MeOH в DCM) с получением (0,3 г, 59,64%) 1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она. LCMS: 448,8 [M+]; 450,8 [M+2].

Стадия-с. Синтез 1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

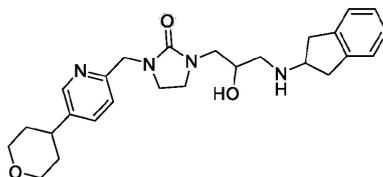
Смесь 1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (0,3 г, 0,668 ммоль) и 10% Pd-C (0,1 г) в 100 мл этанола перенесли в смесительный сосуд Парра и гидрировали при давлении 60 фунт/кв. дюйм в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали способом препаративной очистки: колонка: WATERS XBRT0GE C18 [(150 мм×21,2 м), 5 мк]; подвижная фаза: (A): 0,02% аммиака в воде; (B): ацетонитрил; поток: 15 мл/мин; программа градиента: время/% B: 0/20, 3/30, 10/60 с получением (0,15 г, 50,0%) 1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 7,13- 7,07 (m, 2H), 4,81 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (dt, J=11,1, 3,2 Гц, 2H), 3,68 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,54 - 3,36 (m, 6H), 3,26 (dd, J=9,0, 6,8 Гц, 2H), 3,20 - 3,00 (m, 5H), 2,87 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 3H), 1,73- 1,62 (m, 4H); LCMS: 451,9 [M+H]⁺.

Рацемическое соединение-88 отделяли методом хиральной препаративной HPLC с получением соединения-89 (изомер-1) и соединения-90 (изомер-2).

Способ: колонка: CHIRALPAK IA [(250 мм×10,0 мм), 5 мк]; подвижная фаза: (A): 0,1% DEA в этаноле; (B): ацетонитрил; поток: 8 мл/мин; изократичный способ: A=50%, B=40%.

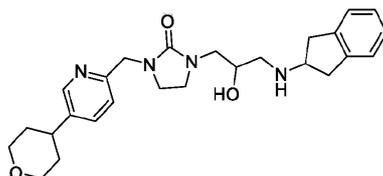
Соединение-89 (изомер-1)



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,23- 7,14 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (dt, J=11,1, 3,1 Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,51 (dd, J=9,0, 4,4

Гц, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 5H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 1,74 - 1,62 (m, 4H); LCMS: 451,4 [M+H]⁺.

Соединение-90 (изомер-2)

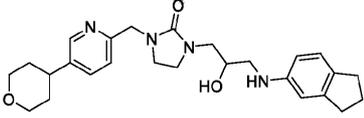
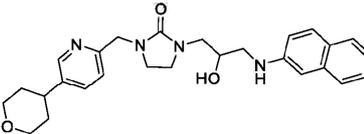


¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 7,13- 7,06 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (dt, J=11,3, 3,1 Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 4H), 3,26 (t, J=8,0 Гц, 3H), 3,19 - 3,01 (m, 4H), 2,80 (p, J=8,3 Гц, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 1,67 (h, J=4,1 Гц, 4H); LCMS: 451,2 [M+H]⁺.

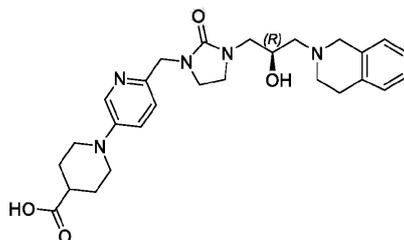
Соединения, приведенные ниже в табл. 5, получали процедурой аналогичной процедуре, описанной в примере-V с соответствующими вариациями в реагентах, количествах реагентов, введении и снятии защитных групп, растворителях и реакционных условиях. Характеристики соединений приведены в таблице ниже.

Таблица 5

№ соед.	Структура	Характеристики
91		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,46 (s, 2H), 9,08 - 9,03 (m, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 6,63 (d, J = 16,6 Гц, 2H), 4,74 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,69 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 3,51 (d, J = 7,5 Гц, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,43 (s, 2H); LCMS: 530 [M+H] ⁺ .
92		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 9,25 (s, 2H), 8,93 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,23 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 4,3 Гц, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 3H), 3,46 (dd, J = 9,3, 7,6 Гц, 2H), 3,20 (dq, J = 15,8, 8,3 Гц, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,69 (dd, J = 12,1, 8,1 Гц, 2H); LCMS: 470,8 [M+H] ⁺ .

93		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 6,62 – 6,58 (m, 1H), 6,49 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,2 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,04 (dt, <i>J</i> = 11,1, 3,1, 3,1 Гц, 2H), 3,97 (p, <i>J</i> = 5,7, 5,7, 5,6, 5,6 Гц, 1H), 3,55 (ddt, <i>J</i> = 16,4, 10,9, 6,1, 6,1 Гц, 4H), 3,41 – 3,32 (m, 3H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,3 Гц, 1H), 3,09 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,8 Гц, 1H), 2,88 (dq, <i>J</i> = 10,5, 5,7, 5,7, 5,3 Гц, 1H), 2,78 (dt, <i>J</i> = 11,1, 7,4, 7,4 Гц, 4H), 2,01 (p, <i>J</i> = 7,4, 7,4, 7,3, 7,3 Гц, 2H), 1,76 (td, <i>J</i> = 9,9, 8,6, 3,7 Гц, 4H); LCMS: 451,2 [M+H] ⁺ .
94		¹ H ЯМР (400 МГц, Methanol-d ₄) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 4H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 4H), 3,62 – 3,47 (m, 4H), 3,42 – 3,32 (m, 4H), 3,23 (dd, <i>J</i> = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 2,80 (td, <i>J</i> = 10,3, 9,9, 4,9 Гц, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 4H); LCMS: 461,8 [M+H] ⁺ .

Пример-VI. Синтез (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.
Соединение-95



Стадия-а. Синтез (R)-1-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила.

В закупоренную пробирку добавляли (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (промежуточное соединение-2) (1,0 г, 1,786 ммоль), толуол (30 мл), реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. К этой реакционной смеси добавляли пиперидин-4-карбонитрил (0,23 г, 2,14 ммоль), трет-бутилат натрия (0,25 г, 2,68 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,032 г, 0,0357 ммоль) и BINAP (0,066 г, 0,1072 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при температуре 100°C. После завершения реакции (наблюдала при помощи TLC, элюент: 7% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 2% MeOH в DCM) с получением (0,6 г, 57,12%) (R)-1-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила. LCMS: 589,5 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

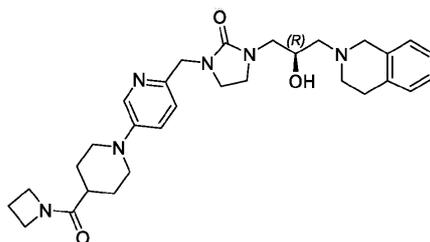
К перемешиваемой суспензии (R)-1-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрила (0,1 г, 0,1698 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) добавляли 6 н HCl и перемешивали в течение 12 ч при температуре 100°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 15% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подщелачивали раствором NaHCO₃ и промывали этилацетатом, а водный слой подкисляли конц. HCl и экстрагировали 10% MeOH в DCM. Объединенные органические вещества промывали водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (0,008 г, 9,63%) (R)-1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,39 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 4H), 7,13-7,08 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,18 (t, J=6,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,71 (dt, J=12,7, 3,6 Гц, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 3,53 (td, J=7,8, 2,7 Гц, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 4H), 3,04 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,93 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 1,99 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H); LCMS: 494,4 [M+H]⁺.

Пример-VII. Синтез (R)-1-((5-(4-(азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

Соединение-96

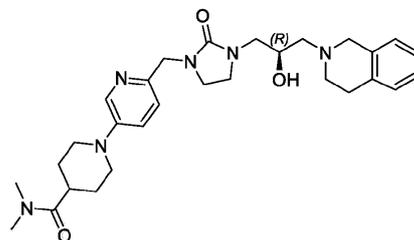


К перемешиваемому раствору (R)-1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,202 ммоль) в 5 мл DMF добавляли DIPEA (0,078 г, 0,607 ммоль), HATU (0,115 г, 0,303 ммоль) и азетидина гидрохлорид (0,022 г, 0,243 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали 10% MeOH в DCM. Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали на пластинах методом препаративной TLC (SiO₂, 5% MeOH/DCM) с получением (0,012 г, 5,6%) (R)-1-((5-(4-(азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,15 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, J=7,5, 2,4 Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (dd, J=8,3, 7,1 Гц, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,82 - 3,72 (m, 4H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,91 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,78 (h, J=3,7 Гц, 4H); LCMS: 533,6 [M+H]⁺.

Пример-VIII. Синтез (R)-1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид.

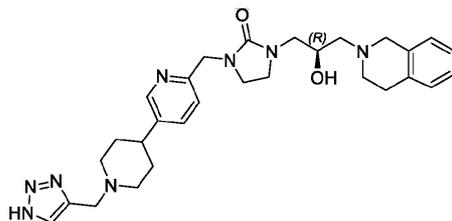
Соединение-97



Соединение-97 синтезировали следующей экспериментальной процедурой, что и в примере-VII.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,40 (dd, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, J=5,5, 2,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,79 (d, J=12,5 Гц, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 4H), 2,95 - 2,79 (m, 10H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 4H); LCMS: 521,5 [M+H]⁺.

Пример-IX. Синтез (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.
Соединение-98



Стадия-а. Синтез (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (промежуточное соединение-4) (0,25 г, 0,44 ммоль) в 10 мл ацетона добавляли карбонат калия (0,061 г, 0,443 ммоль) и пропаргилбромид (0,052 г, 0,443 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на пластинах препаративной TLC (SiO₂, 2% MeOH в DCM) с получением (0,2 г, 75,18%) (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она. LCMS: 602,6 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (0,12 г, 0,199 ммоль) в 10 мл DMF:MeOH (1:1) добавляли триметилсилилазид (0,114 г, 0,998 ммоль), DIPEA (0,077 г, 0,599 ммоль) и CuI (0,0036 г, 0,018 ммоль), и перемешивали в течение 12 ч при температуре 100°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 10% MeOH в DCM) с получением (0,07 г, 54,68%) (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она. LCMS: 645,6 [M+H]⁺.

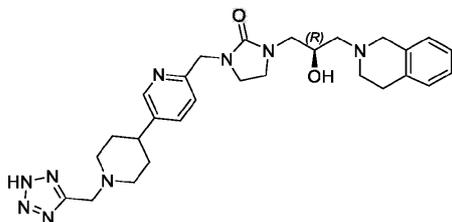
Стадия-с. Синтез (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-она (0,07 г, 0,108 ммоль) в 10,0 мл THF добавляли TBAF (1 М раствор в THF) (0,35 мл, 0,325 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали способом препаративной очистки: колонка: KINTEX EVO C18 [(21,2 мм×500 мм), 5 мк]; подвижная фаза: (A): 0,02% аммиака в воде; (B): ацетонитрил; поток: 18 мл/мин; время/% B: 0/10, 2/15, 10/40 с получением (0,02 г, 35,08%) (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46 (d, J=1,5 Гц, 2H), 4,33 (dq, J=9,6, 4,9 Гц, 1H), 3,69 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3,56 (ddd, J=29,8, 8,8, 7,5 Гц, 2H), 3,39 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 5H), 2,99 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,65 (ddd, J=11,9, 10,0, 6,2 Гц, 4H), 1,41 (h, J=7,4 Гц, 3H); LCMS: 531,5 [M+H]⁺.

Пример-X. Синтез (R)-1-((5-(1-((2H-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

Соединение-99



Стадия-а. Синтез (R)-2-(4-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (промежуточное соединение-4) (0,4 г, 0,709 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавляли карбонат калия (0,061 г, 0,443 ммоль) и 2-хлорацетонитрил (0,064 г, 0,851 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 4% MeOH в DCM) с получением (0,32 г, 70,25%) (R)-2-(4-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила. LCMS: 603,5 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез (R)-2-(4-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила.

К перемешиваемому раствору (R)-2-(4-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила (0,32 г, 0,53 ммоль) в 15,0 мл THF добавляли TBAF (1 М раствор в THF) (1,6 мл, 1,592 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 3-4% MeOH в DCM) с получением (0,21 г, 81,78%) (R)-2-(4-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)ацетонитрила. LCMS: 489,6 [M+H]⁺.

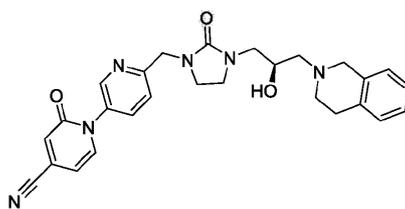
Стадия-с. Синтез (R)-1-((5-(1-((2H-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-3-((5-(1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (0,06 г, 0,122 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана добавляли триметилсилилазид (0,141 г, 1,227 ммоль), дибутиллолова оксид (0,015 г, 0,0613 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при температуре 100°C. После завершения реакции [наблюдали при помощи TLC, элюент: метанол:н-бутанол:DCM (4:1:20)] реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на пластинах препаративной TLC [SiO₂, метанол:н-бутанол: DCM (4:1:20)] с получением (0,02 г, 31,25%) (R)-1-((5-(1-((2H-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-она в виде липкого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,13- 6,99 (m, 4H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,25 (t, J=7,6, 7,6 Гц, 5H), 3,02 (dd, J=14,0, 7,2 Гц, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 4H), 2,69 - 2,63 (m, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 3H); LCMS: 532,7 [M+H]⁺.

Пример-XI. Синтез (R)-6'-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила.

Соединение-100



Стадия-а. Синтез (R)-6'-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила.

В сосуд под микроволновым облучением добавляли (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (промежуточное соединение-2) (02 г, 0,357 ммоль), dmsO (5 мл), 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонитрил (0,068 г, 0,536 ммоль), CuI (0,07 г, 0,0357 ммоль) 1,10-фенантролин (0,013 г, 0,071 ммоль) и K₃PO₄ (0,227 г, 1,072 ммоль) и реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин и перемешивали в течение 2 ч при температуре 145°C при микроволновом облучении. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат промывали водой, соевым раствором, безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали на пластинах методом препаративной TLC (SiO₂, 5% MeOH в DCM) с получением 0,04 г (R)-6'-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила. LCMS: 598,8 [M+H]⁺.

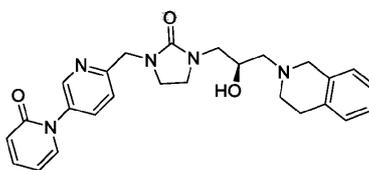
Стадия-б. Синтез (R)-6'-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила.

К перемешиваемому раствору (R)-6'-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила (0,04 г, 0,066 ммоль) в 2,0 мл THF добавляли TBAF (1 М раствор в THF) (0,2 мл, 0,20 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 10% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали способом преп. очистки: колонка: GEMINI NX C18 [(21,2 мм×500 мм), 5 мк]; подвижная фаза: (A): 0,01% TFA в воде; (B): ацетонитрил; поток: 18 мл/мин; время/%B: 0/10, 2/15, 7/45 с получением (0,01 г, 40,0%) (R)-6'-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрила.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,54 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=7,1, 0,8 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,42 (dd, J=7,1, 1,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J=3,9 Гц, 2H), 4,01 (ddt, J=9,9, 7,2, 3,7, 3,7 Гц, 1H), 3,83 (d, J=14,9 Гц, 1H), 3,68 - 3,38 (m, 6H), 3,19 (dd, J=14,3, 6,6 Гц, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 3H), 2,75 (dd, J=9,6, 6,2 Гц, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H); LCMS: 485,8 [M+H]⁺.

Пример-ХII. Синтез (R)-6'-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-она.

Соединение-101

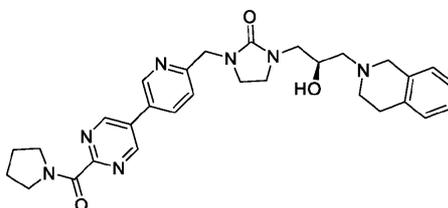


Соединение-101 получали экспериментальной процедурой, такой же, что и в примере-XL.

¹H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, J=6,8, 2,1 Гц, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 3H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,30 (td, J=6,7, 6,7, 1,4 Гц, 1H), 4,57 (d, J=1,7 Гц, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,84 (d, J=14,8 Гц, 1H), 3,69 - 3,49 (m, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 3H), 3,20 (dd, J=14,3, 6,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J=3,3 Гц, 3H), 2,76 (t, J=7,4, 7,4 Гц, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H); LCMS: 460,2 [M+H]⁺.

Пример-ХIII. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

Соединение-102



Стадия-а. Синтез (R)-5-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила.

В закупоренную пробирку добавляли (R)-1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)имидазолидин-2-он (3,5 г, 6,254 ммоль), DME/H₂O (4:1) (70 мл), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-карбонитрил (1,589 г, 6,879 ммоль), карбонат натрия (1,657 г, 15,635 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,51 г, 0,625 ммоль) и реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин, и перемешивали в течение 12 ч при температуре 70°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку и фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, 2-3% MeOH в DCM) с получением (2,0 г, 54,77%) (R)-5-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила. LCMS: 281,3 [M+H]⁺.

Стадия-б. Синтез метил(R)-5-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбоксилата.

К перемешиваемому раствору (R)-5-(6-((3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила (1,6 г, 2,74 ммоль) в (30 мл) метаноле добавляли метанольный HCl (2 М раствор) (8,3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при температуре 60°C. После завершения реакции (наблюдали

при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,65 г метил(R)-5-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)пиримидин-2-карбоксилата. LCMS: 547,2 [M+H]⁺.

Стадия-с. Синтез (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты с литиевой солью.

К перемешиваемому раствору метил(R)-5-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)пиримидин-2-карбоксилата (0,2 г, 0,398 ммоль) в THF:H₂O (4:1) (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,033 г, 0,796 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 0,25 г литиевой соли (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты. LCMS: 547,2 [M+H]⁺.

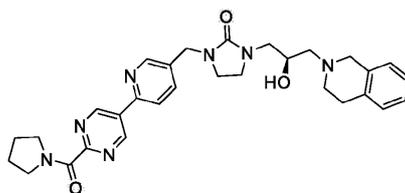
Стадия-d. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

К перемешиваемому раствору (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиримидин-3-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты с литиевой солью (0,25 г, 0,505 ммоль) в 15 мл DMF добавляли DIPEA (0,391 г, 3,032 ммоль), HATU (0,288 г, 0,758 ммоль) и пирролидин (0,053 г, 0,758 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 12 ч при к. т. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% метанол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали способом преп. очистки: колонка: WATERS XBRTDGE C18 [(21,2 мм×150 мм), 5 мк]; подвижная фаза: (A): 0,02% аммиака в воде; (B): ацетонитрил; поток: 15 мл/мин; время/% B: 0/10, 3/15, 10/45 с получением 0,015 (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиримидин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,21 (s, 2H), 8,91 (dd, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,22 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 7,04 (dd, J=5,0, 2,5 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,10 (tt, J=7,2, 4,5 Гц, 1H), 3,78 (d, J=1,7 Гц, 2H), 3,67 (dd, J=7,4, 6,0 Гц, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 3H), 3,47 - 3,35 (m, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 4H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 4H); LCMS: 542,4 [M+H]⁺.

Пример-XIV. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиримидин-3-ил)метил)имидазолидин-2-она.

Соединение-103

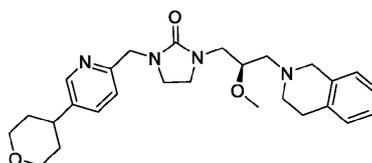


Соединение-103 получали экспериментальной процедурой, такой же, что описана в примере-XIII.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,49 (s, 2H), 8,69 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,71 - 3,52 (m, 5H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,22 (dd, J=14,2, 7,0 Гц, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,64 (s, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 4H); LCMS: 542,4 [M+H]⁺.

Пример-XV. Синтез (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метоксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

Соединение-104



К перемешиваемому раствору (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она (0,03 г, 0,0665 ммоль) в 2 мл THF добавляли NaH (0,0039 г, 0,0998 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре, к такой реакционной смеси добавляли MeI (0,0043 г, 0,0798 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC, элюент: 5% мета-

нол в DCM) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при сниженном давлении. Полученный остаток очищали на пластинках методом препаративной TLC (SiO₂, 5% MeOH в DCM) с получением (0,006 г, 19%) (R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метоксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она.

¹H ЯМР (300 МГц, Chloroform-d) δ 8,41 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,51 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=5,9, 3,7 Гц, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 5,34 (t, J=4,7 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,13- 4,01 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 3H), 3,30 (ddd, J=11,1, 8,9, 5,8 Гц, 4H), 2,89 (d, J=5,8 Гц, 2H), 2,79 (dd, J=10,9, 5,2 Гц, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 2,22 (t, J=7,6 Гц, 1H), 2,00 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 5H); LCMS: 465,4 [M+H]⁺.

Анализ ингибирования PRMT5 на основе TR-FRET.

Протеинаргининметилтрансфераза 5 (PRMT5) представляет собой аргининметилтрансферазу типа II, которая катализирует моно- и симметричное деметилирование аргининовых остатков гистоновых или негистоновых белков в присутствии S-аденозилметионина (AdoMet или SAM), кофактора, ответственного за передачу метильной группы. Имеются сообщения о том, что PRMT5 сверхэкспрессируется при некоторых раковых заболеваниях человека. Для идентификации соединений, которые ингибируют PRMT5 и снижают его активность, разработали анализ на основе TR-FRET. Анализы времязрешенного флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса энергии (TR-FRET) HTS представляют собой гомогенные анализы сближения, в которых взаимодействие двух меченных красителем партнеров по связыванию выявляют посредством передачи энергии между донорным и акцепторным красителями и последующего излучения света акцепторным красителем. PRMT5 катализирует пептид гистон H4 [1-16], который представляет собой биотин, меченный аминокислотой лизином на карбоксильном конце, в присутствии S-аденозил-1-метионина (SAM) для метилирования пептида. Антитело, специфическое по отношению к монометилированному пептиду H4 (H4R3) с конъюгатом Ig, связывается с метилированным пептидом, опосредованно связываясь с лантаноидом европием. Аллофикоцианин SureLight-стрептавидин связывается с биотиновой меткой пептида, таким образом принимая энергию, передаваемую от лантаноида европия. Этот перенос энергии между европием и аллофикоцианином SureLight является непосредственной мерой активности/ингибирования фермента PRMT5.

Реагенты и оборудование.

Реагенты/оборудование	Поставщик	№ по каталогу
Бицин	Sigma	B8660
Хлорид натрия	Sigma	S9888
Бычий сывороточный альбумин	Sigma	5470
Tween-20	Sigma	P1379
DMSO	Rankem	D0178
DL-дитиотреитол	Sigma	D0632
SGRGKGGKGLGKGA-K(биотин)	AnaSpec	SGA-11292-01-QUNNS
Комплекс PRMT5/MEP50	Reaction Biology	HMT-22-148
S-(5'-аденозил)-L-метионин хлорид дигидрохлорид	Sigma	A7007
Поликлональное антитело козы против IgG кролика (европей)	Abcam	ab187910
Поликлональное антитело кролика против гистона H4 (монометил R3)	Abcam	ab17339
Аллофикоцианин SureLight-стрептавидин	Perkin Elmer	CR-130-100
Фторид калия	Sigma	449148
384-луночные полистирольные микропланшеты с F-образным дном, белые, Med Binding	Greiner	781075
Victor-3 (Wallac)	Perkin Elmer	-
GraphPad Prism 7	GraphPad Software, Inc.	-
Микропипетки	Eppendorf	-

Аналитический буфер: 20 mM BICINE (pH 7,6), 25 mM NaCl, 2 mM DTT, 0,01% Tween-20 и 0,01% BSA.

Приготовление реагентов.

Реагент	Исходная концентрация	Рабочая концентрация	Конечная аналитическая концентрация
DMSO	100%	7,50%	1%
Пептид гистон-H4	5 мкМ	250 нМ	50 нМ
SAM	300 мкМ	3 мкМ	1 мкМ
Комплекс PRMT5:MEP50	8,7 мкМ	96 нМ	32 нМ
Смесь для выявления			
Ab против H4R3	6,6 мкМ	60 нМ	3 нМ
Антитело против IgG европий	6,6 мкМ	60 нМ	3 нМ
Стрептавидин SAPC	6,35 мкМ	60 нМ	3 нМ
Фторид калия	2 М	2 М	200 мМ

Готовили соединения в виде 7,5% исходных растворов DMSO в аналитическом буфере. К 2 мкл (7,5×) тестируемого соединения добавляли 5 мкл фермента PRMT5, приготовленного в аналитическом буфере (конечная концентрация 32 нМ в реакционном объеме 15 мкл), и обеспечивали предварительную инкубацию в течение 30 мин в белом полистирольном 384-луночном планшете при комнатной температуре. Общей сложностью добавляли 8 мкл раствора смеси субстратов, содержащего биотинилированный пептид H4 SGRGKGGKGLGKGGGA-K (Biotin, 3 мкл) и S-аденозилметионин (5 мкл), в каждую лунку для начала реакции при конечной концентрации 50 нМ и 1 мкМ, соответственно. Реакционные смеси инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре, а затем гасили с помощью 5 мкл смеси для выявления на лунку (в результате конечный объем каждой лунки составляет 20 мкл раствора). Затем планшеты считывали на Victor-3 с возбуждением при 340 нМ и испусканиями, собираемыми при 615 и 665 нМ, по протоколу TR-FRET. Выполняли следующие вычисления.

1. Активность укладки: сигнал при F665/F615×10000 положительного контроля/сигнал при F665/F615×10000 субстратного контроля.

2. Процент ингибирования: $100 - \{ \text{сигнал при F665/F615} \times 1000 \text{ NCE} / \text{сигнал при F665/F615} \times 10000 \text{ положительного контроля} \} \times 100$.

Строили график процента ингибирования в зависимости от концентрации тестируемого соединения с использованием Graphpad Prism для вычисления IC₅₀. Для концентраций IC₅₀ готовили разведение соединения 1:3 в 100% DMSO в зависимости от эффективности, ожидаемой в результате скрининга, с последующим разведением буфером для каждой концентрации. Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

IC₅₀ соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении ингибирования PRMT5

№ соединения	IC ₅₀ PRMT5 (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ PRMT5 (мкМ)
1	0,042	28	0,05
2	0,041	29	0,163
3	0,02	30	0,092
4	0,026	31	0,059
5	0,05	32	0,022
6	0,009	33	0,014
7	0,048	34	0,047
8	0,03	35	0,014
9	0,058	36	0,013
10	0,052	37	0,053
12	0,036	38	0,069
13	0,017	39	0,026
14	0,116	40	0,163
15	0,012	41	0,025
16	0,015	42	0,012
17	0,012	43	0,01
18	0,025	44	0,011
19	0,037	45	0,018
20	0,031	46	0,012
21	0,037	47	0,085
22	0,031	48	0,03
23	0,032	49	0,043
24	0,234	50	0,024
25	0,036	51	0,066
26	0,097	52	0,017
27	0,02	53	0,018

54	0,07
55	0,032
56	0,018
57	0,04
58	0,02
59	0,025
60	0,065
61	0,025
62	0,044
63	0,059
64	0,039
65	0,076
66	0,043
67	0,059
68	0,054
69	0,059
70	0,14
71	0,211
72	0,019
73	0,039
74	0,026
75	0,207
76	0,061
77	ND

78	0,119
79	0,041
80	0,178
81	0,019
82	0,057
83	0,593
84	0,197
85	NI
86	0,061
88	0,022
89	0,015
90	0,285
92	0,021
95	0,366
96	0,036
97	0,119
98	0,025
99	0,119
100	0,024
101	0,068
102	0,046
103	0,039
104	0,444

Анализ пролиферации клеток Z138.

Клетки Z138 высевали в 96-луночный круглодонный планшет и обрабатывали различными концентрациями соединения. Конечную концентрацию DMSO поддерживали 0,05%. Выбранные соединения в соответствии с настоящим изобретением подвергали скринингу в 9-точечном формате зависимости ответа от дозы, начиная с 10 мкМ и серийного разведения 1/3. На 4-й день клетки центрифугировали и среду заменяли, поддерживая исходную концентрацию соединения в каждой лунке. В конце 7-го дня клетки центрифугировали и среду отсасывали. В лунки добавляли 50 мкл среды, содержащей ХТТ. Планшеты считывали с использованием спектрофотометра М3 при 465 нм. Значения GI_{50} вычисляли путем подгонки данных зависимости ответа от дозы к эмпирическому уравнению сигмоидальной кривой с использованием программного обеспечения GraphPad Prism V7. Результаты показаны в табл. 7.

Соединения подвергали скринингу в вышеупомянутых аналитических процедурах для определения значений IC_{50} и GI_{50} в ингибировании PRMT5. Результаты для выбранных соединений приведены в табл. 6, при этом "А" относится к значению GI_{50} ниже 0,1 мкМ, "В" относится к значению GI_{50} от 0,1 мкМ до 0,3 мкМ (оба включительно), а "С" относится к значению GI_{50} выше 0,3 мкМ.

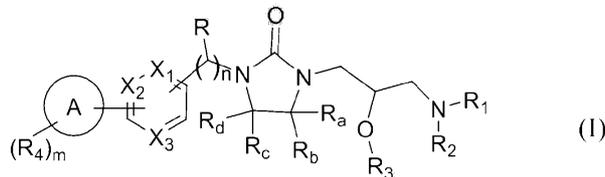
Таблица 7

GI₅₀ соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении ингибирования PRMT5

№ соединения	GI ₅₀ Z138 (мкМ)	№ соединения	GI ₅₀ Z138 (мкМ)
1	A	45	B
2	C	46	B
3	A	47	B
4	B	48	A
5	C	49	A
6	A	50	A
7	C	51	B
8	B	52	A
9	A	53	A
10	B	54	C
12	B	55	B
13	B	56	A
14	C	58	A
15	B	59	A
16	B	60	B
17	B	61	A
18	B	62	A
19	A	63	B
20	A	64	A
21	B	65	A
22	A	66	A
23	A	67	A
24	C	68	A
25	A	69	B
26	B	70	A
27	C	71	C
28	B	72	A
29	B	73	B
30	A	74	A
31	A	77	B
32	A	79	A
33	A	80	C
34	A	82	C
35	A	83	C
36	A	84	C
37	C	85	C
38	A	86	C
39	A	89	B
40	C	92	B
41	A	95	C
42	B	96	A
43	A	97	A
44	A	98	A
99	C	102	A
100	B	103	B
101	B		

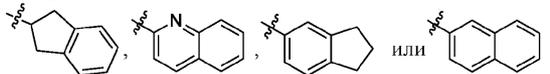
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер;
 где каждый X₁, X₂ и X₃ независимо представляет собой CR₅ или N;
 кольцо А представляет собой (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, 3-15-членный гетероциклоалкил
 или 5-10-членный гетероарил;

R представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил или галоген;



R₁ представляет собой

R₂ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

или R₁ и R₂ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 9-12-членное бицикли-

ческое гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S; причем бициклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими R₆;

R₃ представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

R₄ в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил, циано, (C₁-C₆)алкил, гидроксильный, (C₁-C₆)алкокси, -C(O)R₇, -(C₁-C₆)алкил-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; причем указанный алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероариллом;

или два R₄ на одном и том же атоме вместе образуют оксо (=O) группу;

R₅ в каждом случае независимо представляет собой водород, (C₁-C₆)алкил, галоген, галоген(C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси;

R₆ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, гидроксильный, циано, галоген или галоген(C₁-C₆)алкил;

R₇ представляет собой (C₁-C₆)алкил, гидроксильный, (C₁-C₆)алкокси, -NR_cR_f, (C₃-C₁₀)циклоалкил, (C₆-C₁₄)арил, 3-15-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил; причем каждый алкил, циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил дополнительно необязательно замещен одним или несколькими R₆;

R_a и R_b каждый независимо представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил;

R_c и R_d каждый независимо представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил; или R_c и R_d вместе представляют собой оксо (=O) группу;

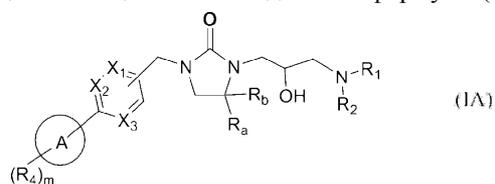
R_e и R_f каждый независимо представляет собой водород или (C₁-C₆)алкил; или R_e и R_f, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S; причем дополнительный заместитель представляет собой один или несколько R₆;

m представляет собой целое число от 1 до 3; и

n представляет собой 0 или 1;

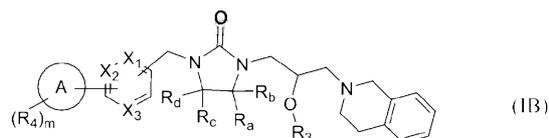
причем каждый 3-15-членный гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранную из O, N, S, S(O), S(O)₂, NH или C(O), и каждый 5-10-членный гетероарил содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IA)



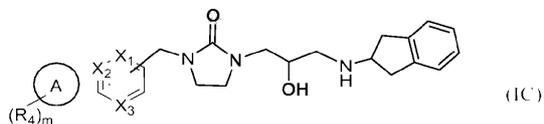
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

3. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IB)



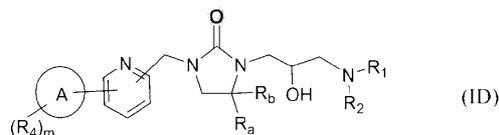
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

4. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IC)



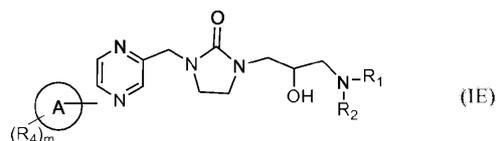
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

5. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (ID)



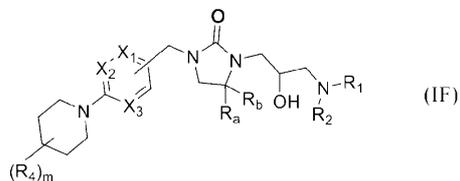
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

6. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IE)



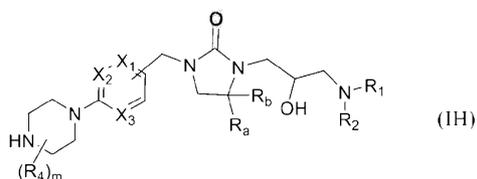
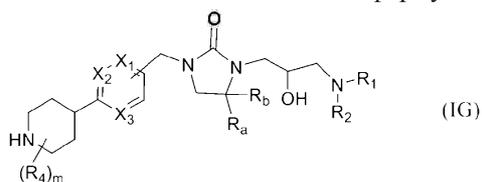
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

7. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IF)



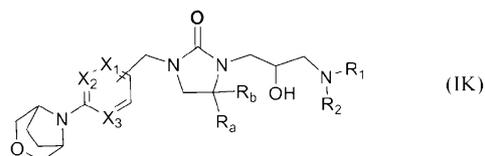
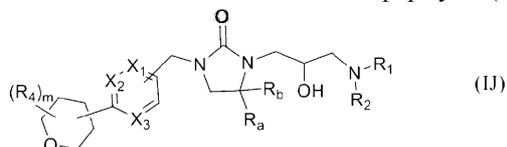
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

8. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IG) или (IH)



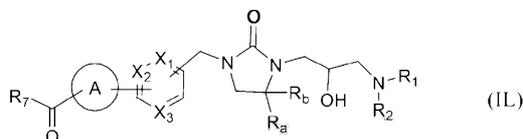
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

9. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IJ) или (IK)



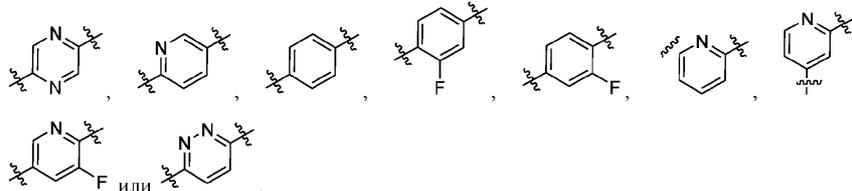
или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

10. Соединение по п.1, представляющее собой соединение формулы (IL)

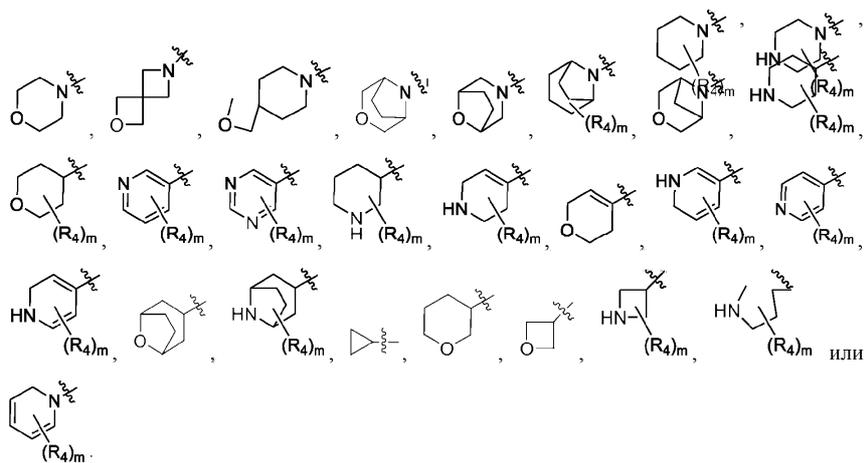


или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

11. Соединение по п.1, где кольцо  представляет собой 



12. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой



где X_3 представляет собой место соединения с кольцом, содержащим X_1 , X_2 и X_3 .

13. Соединение по п.1, где

каждый X_1 , X_2 и X_3 представляет собой CR_5 ; или

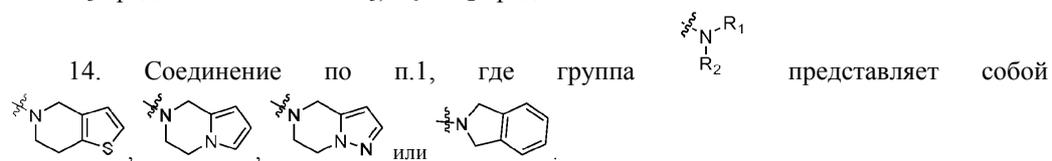
X_1 представляет собой N; X_2 и X_3 представляют собой CR_5 ; или

X_2 представляет собой N; X_1 и X_3 представляют собой CR_5 ; или

X_1 представляет собой CR_5 ; X_2 и X_3 представляют собой N; или

X_2 представляет собой CR_5 ; X_1 и X_3 представляют собой N; или

X_3 представляет собой CR_5 ; X_1 и X_2 представляют собой N.



15. Соединение по п.1, где R_3 , R_a , R_b , R_c и R_d представляют собой водород.

16. Соединение по п.1, выбранное из:

№ соед.	Название IUPAC
1	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
2	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
3	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
4	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-морфолинопиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
5	(R)-1-((5-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
6	(R)-1-((5-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
7	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиперазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
8	(R)-1-((5-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
9	(R)-1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбонитрил;
10	(R)-1-(5-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиперазин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил;
11	(R)-1-((5-(4-ацетилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
12	(R)-1-((5-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
13	этил(R)-2-(1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропаноат;
14	(R)-2-(1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)-2-метилпропановая кислота;
15	(R)-1-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-сульфонамид;
16	(R)-1-(5-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-сульфонамид;
17	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-он;
18	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
19	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;

20	1-((5-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
21	1-((5-(4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
22	1-((5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
23	1-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
24	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиразин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
25	1-((6-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
26	1-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
27	1-((6-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
28	1-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-фторбензил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
29	1-((5-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
30	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
31	1-(4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-фторбензил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
32	(R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
33	(R)-1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
34	(R)-1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
35	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
36	(R)-1-((5-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
37	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
38	(R)-1-((6-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридазин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
39	1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-4,4-диметилимидазолидин-2-он;
40	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;

41	(R)-1-((5-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)пиазин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
42	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
43	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
44	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-пропионилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
45	(S)-1-((5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
46	1-((5-(1-ацетилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
47	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
48	(R)-1-((1'-ацетил-1',2',3',6'-тетрагидро-[3,4'-бипиридин]-6-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
49	(R)-1-((5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
50	(R)-5-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонмидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
51	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3-ил)метил)имидазолидин-2-он;
52	(R)-6'-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонмидазолидин-1-ил)метил)-1-метил-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он;
53	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
54	(R)-5-(2-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонмидазолидин-1-ил)метил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
55	(R)-5-(6-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонмидазолидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)пиримидин-2-карбонитрила;
56	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-гидрокси-[3,4'-бипиридин]-6-ил)метил)имидазолидин-2-он;
57	(R)-1-((6-(1-(циклопропанкарбонил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
58	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-метокси-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-он;
59	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-он;
60	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6'-метокси-[2,3'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-он;
61	(R)-6'-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонмидазолидин-1-ил)метил)-[3,3'-бипиридин]-6(1H)-он;
62	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6'-метокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)метил)имидазолидин-2-он;
63	(R)-5-((3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонмидазолидин-1-ил)метил)-[2,3'-бипиридин]-6'(1H)-он;

64	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-изопропокси-[3,4'-бипиридин]-6-ил)метил)имидазолидин-2-он;
65	(R)-6-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонимидазолидин-1-ил)метил)-1'-метил-[3,4'-бипиридин]-2'(1'H)-он;
66	1-((5-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
67	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((2'-изопропокси-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)имидазолидин-2-он;
68	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
69	(R)-5-((3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксонимидазолидин-1-ил)метил)-1'-метил-[2,4'-бипиридин]-2'(1'H)-он;
70	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-он;
71	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-он;
72	1-((5-(8-ацетил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
73	1-((6-(8-ацетил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
74	1-((6-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
75	1-((6-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
76	3-((6-циклопропилпиридин-3-ил)метил)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион;
77	1-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
78	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(оксетан-3-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
79	(R)-1-((5-(1-ацетилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
80	1-((5-(1-ацетилпирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-((R)-3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
81	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(8-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
82	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(6,7-дигидрохино[3,2-с]пиридин-5(4H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
83	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидропироло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
84	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-гидрокси-3-(изоиндолин-2-ил)пропил)имидазолидин-2-он;
85	1-((5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(6,7-дигидропирозоло[1,5-а]пиазин-5(4H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;

86	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
87	1-((5-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(2-гидрокси-3-(хинолин-2-иламино)пропил)имидазолидин-2-он;
88	1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
89	(R)-1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
90	(S)-1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-она;
91	5-(6-(3-(3-(6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрил;
92	5-(6-(3-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиримидин-2-карбонитрил;
93	1-(3-((2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)амино)-2-гидроксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
94	1-(2-гидрокси-3-(нафталин-2-иламино)пропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
95	(R)-1-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;
96	(R)-1-((5-(4-(азетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
97	(R)-1-(6-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
98	(R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
99	(R)-1-((5-(1-((2H-тетразол-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)имидазолидин-2-он;
100	(R)-6'-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2-оксо-2H-[1,3'-бипиридин]-4-карбонитрил;
101	(R)-6'-(3-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2H-[1,3'-бипиридин]-2-он;
102	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((5-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;
103	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксипропил)-3-((6-(2-(пирролидин-1-карбонил)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазолидин-2-он; и
104	(R)-1-(3-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метоксипропил)-3-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазолидин-2-он;

или его фармацевтически приемлемая соль или его стереоизомер.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

18. Способ лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, опосредованных PRMT5, причем способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по п.1.

19. Способ по п.18, в котором заболевание или нарушение, опосредованное PRMT5, представляет собой рак, заболевание крови, воспалительное нарушение, аутоиммунное заболевание, метаболическое нарушение, наследственное заболевание, связанное с гормонами заболевание, иммунодефицитные нарушения, состояние, связанное с клеточной смертью, костно-деструктивное нарушение, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, заболевание печени или сердечно-сосудистое нарушение.

20. Способ по п.19, в котором заболевание или нарушение, опосредованное PRMT5, представляет собой рак, заболевание крови, метаболическое нарушение, воспаление, аутоиммунное заболевание или гемоглобинопатию.

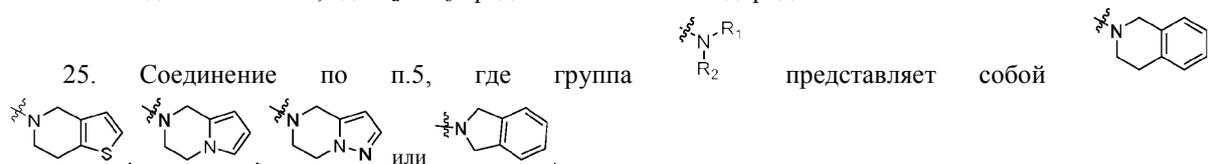
21. Способ по п.19, при котором рак представляет собой солидную опухоль, доброкачественную или злокачественную опухоль, карциному головного мозга, почки, легкого, печени, желудка, влагалища, яичников, пищевода, опухолей желудка, легочной железы, мочевого пузыря, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, мозга, шейки матки, яичка, кожи, кости или щитовидной железы; саркому, глиобластомы, нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, опухоль шеи и головы, гиперпролиферацию эпидермиса, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, аденому, аденокарциному, аденокарциному прямой кишки, аденокарциному толстой

кишки, аденокарциному легкого, кератоакантому, эпидермоидную карциному, печеночноклеточную карциному, крупноклеточную карциному, почечно-клеточную карциному, олигодендроглиому, светлоклеточную карциному яичников, серозную цистаденокарциному яичников, немелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому; гематопозитическую карциному, гематологические злокачественные новообразования, выбранные из лейкоза, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), происходящей из активированных В-клеток DLBCL, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема (WM), лимфомы маргинальной зоны селезенки, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, плазмочитомы и множественной миеломы.

22. Способ по п.19, при котором заболевание крови представляет собой серповидноклеточную анемию или бета-талассемию.

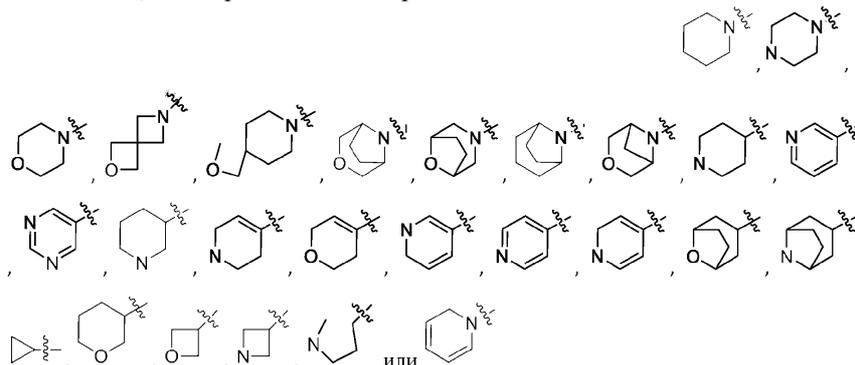
23. Способ по п.19, при котором метаболическое нарушение представляет собой сахарный диабет или ожирение.

24. Соединение по п.5, где R_a и R_b представляют собой водород.



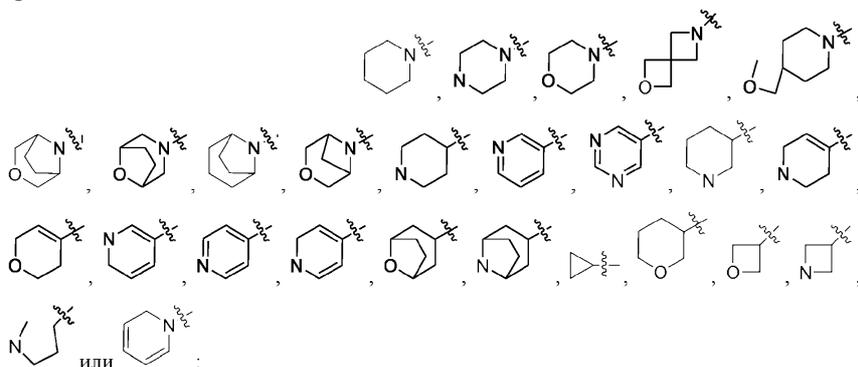
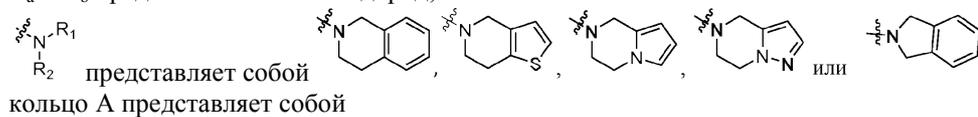
26. Соединение по п.5, в котором кольцо А представляет собой циклоалкил, арил, 3-5-членный гетероциклоалкил или 3-10-членный гетероарил.

27. Соединение по п.5, в котором кольцо А представляет собой



28. Соединение по п.5, в котором R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, циано, (C_1-C_6) алкил, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, $-C(O)R_7$, (C_1-C_6) алкил- $C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$, где указанный алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом.

29. Соединение по п.5, в котором R_a и R_b представляют собой водород;



R_4 в каждом случае независимо представляет собой водород, циано, (C_1-C_6) алкил, гидрокси, (C_1-C_6) алкокси, $-C(O)R_7$, (C_1-C_6) алкил- $C(O)R_7$, $-S(O)_2R_7$, причем указанный алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом;

R_7 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, гидрокси, (C_1 - C_6)алкокси, $-NR_eR_f$, (C_3 - C_{10})циклоалкил, (C_6 - C_{14})арил, 3-15-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил, причем каждый из алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила дополнительно необязательно замещены одним или более R_6 ;

R_e и R_f каждый независимо является водородом или (C_1 - C_6)алкилом; или R_e и R_f , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 3-7-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 дополнительными гетероатомами, выбранными из N, O и S, причем необязательный заместитель представляет собой один или более R_6 ;

R_6 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, (C_1 - C_6)алкокси, гидрокси, циано, галоген или галоген(C_1 - C_6)алкил; и

m представляет собой 1, 2 или 3.

