

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046803

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.24

(21) Номер заявки
202291073

(22) Дата подачи заявки
2020.10.06

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) АРИЛЬНЫЕ ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВОГО КАНАЛА Kv1.3 ТИПА SHAKER

(31) 62/911,642

(32) 2019.10.07

(33) US

(43) 2022.07.22

(86) PCT/US2020/054348

(87) WO 2021/071803 2021.04.15

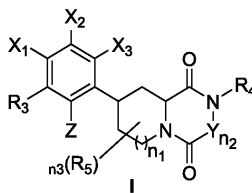
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДИ.И. ШОУ РЕСЕРЧ, ЛЛК (US)

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

(74) Представитель:
Гольшко Н.Т. (RU)

(56) US-A1-20090275573
WO-A1-2001007052
PubChem CID 241936 Create Date: 26 March
2005 (26.03.2005), p. 2, formula
US-A1-20120065210

(57) В изобретении описано соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где заместители являются такими, как определено в изобретении. Также описаны фармацевтические композиции, включающие их, и способ их применения.

B1

046803

046803

B1

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки США № 62/911642 на патент, поданной 7 октября 2019 г., все содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Данное раскрытие сущности изобретения содержит материал, на который распространяется охрана издательского права. Обладатель издательского права не возражает против факсимильного воспроизведения патентного документа или раскрытия сущности изобретения в том виде, в каком оно представлено в файле или указателях Ведомства по патентам и товарным знакам США, а в остальном сохраняет все без исключения издательские права.

Включение в описание изобретения сведений путем ссылки

Все документы, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

В целом изобретение относится к области фармации. Более конкретно, изобретение относится к соединениям и композициям, пригодным в качестве фармацевтических препаратов как блокаторов калиевых каналов.

Уровень техники

Калиевые (K⁺) потенциал-управляемые каналы Kv1.3 экспрессируются в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), центральной нервной системе и других тканях и регулируют большое количество физиологических процессов, таких как высвобождение нейромедиаторов, частоту сердечных сокращений, секрецию инсулина и возбудимость нейронов. Каналы Kv1.3 могут регулировать мембранный потенциал и, тем самым, косвенно влиять на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти человека. Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами ряда состояний, включая рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При активации эффекторные Т-клетки памяти увеличивают экспрессию канала Kv1.3. Среди В-клеток человека интактные (наивные) В-клетки и ранние В-клетки памяти экспрессируют небольшое количество каналов Kv1.3, когда они неактивны. Напротив, изотип-переключенные В-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3. Кроме того, канал Kv1.3 улучшает гомеостаз кальция, необходимый для рецептор-опосредованной активации Т-клеток, транскрипции генов и пролиферации (Panyi, G., et al., 2004, Trends Immunol., 565-569). Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет активности, такие как кальциевая сигнализация, продуцирование цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин 2) и пролиферация клеток.

Аутоиммунное заболевание представляет собой группу расстройств, возникающих в результате повреждения тканей, вызванного атакой собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать один орган, как при рассеянном склерозе и сахарном диабете I типа, или могут поражать несколько органов, как в случае ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Лечение, как правило, паллиативное с применением противовоспалительных и иммунодепрессивных препаратов, которые могут иметь серьезные побочные эффекты. Необходимость в более эффективных методах лечения привела к поиску лекарственных препаратов, которые могут селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, о которых известно, что они участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Считается, что эти ингибиторы способны нормализовать симптомы аутоиммунных заболеваний без снижения защитного иммунного ответа. Эффекторные Т-клетки памяти (effector memory T cells, TEMs) экспрессируют большое количество каналов Kv1.3 и зависят от этих каналов в отношении их функции. Блокаторы каналов Kv1.3 *in vivo* парализуют TEMs в местах воспаления и предотвращают их реактивацию в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на подвижность в лимфатических узлах интактных (наивных) Т-клеток и центральных Т-клеток памяти. Подавление функции этих клеток путем селективной блокировки канала Kv1.3 открывает возможности для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

Рассеянный склероз (multiple sclerosis, MS) вызывается аутоиммунным поражением центральной нервной системы (central nervous system, CNS). Симптомы включают мышечную слабость и паралич, которые серьезно влияют на качество жизни пациентов. Рассеянный склероз прогрессирует быстро и непредсказуемо и в конечном итоге приводит к смерти. Канал Kv1.3 также сильно экспрессируется в аутореактивных эффекторных Т-клетках памяти пациентов с MS (Wulff H., et al., 2003, J. Clin. Invest., 1703-1713; Rus H., et al., 2005, PNAS, 11094-11099). Экспериментальные модели животных с рассеянным склерозом были успешно вылечены с помощью блокаторов канала Kv1.3.

Таким образом, соединения, которые являются селективными блокаторами канала Kv1.3, представляют собой потенциальные терапевтические средства в виде иммунодепрессантов или модуляторов иммунной системы. Канал Kv1.3 также рассматривается как терапевтическая мишень при лечении ожирения и для повышения чувствительности периферических тканей к инсулину у пациентов с сахарным диабетом II типа. Эти соединения также можно использовать для предотвращения отторжения трансплантата и лечения иммунологических (например, аутоиммунных) и воспалительных нарушений.

Тубулоинтерстициальный фиброз представляет собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на паренхиме почек, приводящее к ухудшению почечной функции, и причастно к патологии

хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности, нефриту и воспалению в клубочках, а также является общей причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Сверхэкспрессия каналов Kv1.3 в лимфоцитах может способствовать их пролиферации, приводя к хроническому воспалению и гиперстимуляции клеточного иммунитета, которые имеют отношение к основной патологии этих почечных заболеваний и являются дополнительными факторами в прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза. Токи ингибирования лимфоцитов канала Kv1.3 подавляют пролиферацию почечных лимфоцитов и устраняют прогрессирование почечного фиброза (Kazama I., et al., 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

Каналы Kv1.3 также играют роль в гастроэнтерологических расстройствах, включая воспалительные заболевания кишечника (*inflammatory bowel diseases, IBDs*), такие как язвенный колит (*ulcerative colitis, UC*) и болезнь Крона. UC представляет собой хроническое IBD, характеризующееся чрезмерной инфильтрацией Т-клеток и продуцированием цитокинов. UC может ухудшить качество жизни и может привести к опасным для жизни осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4 и CD8-позитивных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке пациентов с UC были связаны с продуцированием провоспалительных соединений при активном UC. Считается, что каналы Kv1.3 служат в качестве маркера активности заболевания и фармакологическая блокада может создать новую иммуносупрессивную стратегию при UC. Существующие схемы лечения UC, включающие кортикостероиды, салицилаты и анти-TNF- α реагенты, недостаточны для многих пациентов (Hansen L.K., et al., 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). Болезнь Крона является типичным представителем IBD, которое может затрагивать любую часть желудочно-кишечного тракта. Считается, что болезнь Крона является результатом кишечного воспаления вследствие процесса, управляемого Т-клетками, инициируемого обычно безопасными бактериями. Таким образом, ингибирование канала Kv1.3 может быть использовано при лечении болезни Крона.

Помимо Т-клеток, каналы Kv1.3 также экспрессируются в микроглии, где канал участвует в продуцировании воспалительных цитокинов и оксида азота, а также в опосредованном микроглией уничтожении нейронов. У людей сильная экспрессия канала Kv1.3 была обнаружена в микроглии лобной коры пациентов с болезнью Альцгеймера и на клетках CD68+ при повреждениях головного мозга при рассеянном склерозе. Было высказано предположение, что блокаторам каналов Kv1.3 возможно удастся преимущественно воздействовать на вредоносные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1.3 экспрессируются на активированной микроглии в мозге грызунов и человека после инфаркта. Более высокие плотности тока канала Kv1.3 наблюдаются в остро изолированной микроглии из пораженного инфарктом полушария, чем в микроглии, изолированной из контралатерального (противоположного) полушария модели мозгового инсульта мыши (Chen Y.J., et al., 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161).

Экспрессия каналов Kv1.3 повышается в микроглии головного мозга человека с болезнью Альцгеймера, что указывает на то, что канал Kv1.3 является патологически значимой микроглиальной мишенью при болезни Альцгеймера (Rangaraju S., et al., 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808). Растворимый А β O усиливает активность микроглии канала Kv1.3. Каналы Kv1.3 необходимы для А β O-индуцированной микроглиальной провоспалительной активации и нейротоксичности.

Экспрессия/активность канала Kv1.3 повышается в головном мозге трансгенных животных с болезнью Альцгеймера и в головном мозге человека с болезнью Альцгеймера. Фармакологическое направленное взаимодействие каналов Kv1.3 микроглии может влиять на синаптическую пластичность гиппокампа и уменьшать амилоидное отложение у мышей APP/PS1. Таким образом, канал Kv1.3 может быть терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера.

Блокаторы канала Kv1.3 также могут быть полезны для нормализации состояния при патологии при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как ишемический инсульт, когда активированная микроглия вносит значительный вклад во вторичное распространение инфаркта.

Экспрессия канала Kv1.3 связана с контролем пролиферации во многих типах клеток, апоптоза и выживаемости клеток. Эти процессы имеют решающее значение для прогрессирования рака. В контексте рассматриваемого материала каналы Kv1.3, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать с регулятором апоптоза Bax (Serrano-Albarras, A., et al., 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105). Таким образом, ингибиторы каналов Kv1.3 могут быть использованы в качестве противоопухолевых средств.

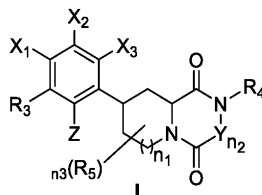
Известно, что ряд пептидных токсинов с множественными дисульфидными связями от пауков, скорпионов и анемонов, блокируют каналы Kv1.3. Было разработано несколько селективных мощных пептидных ингибиторов канала Kv1.3. Синтетическое производное токсина стиходактилы (*shk*) с не встречающейся в природе аминокислотой (*shk-186*) является наиболее эффективным пептидным токсином. Shk продемонстрировал эффективность в доклинических моделях и в настоящее время проходит фазу I клинического испытания для лечения псориаза. Shk может подавлять пролиферацию клеток ТЕМ, что приводит к улучшению состояния у экспериментальных моделей на животном с рассеянным склерозом. К сожалению, Shk также связывается с близкородственным подтипом каналов Kv1, обнаруженным в ЦНС и сердце. Необходимы селективные ингибиторы каналов Kv1.3, чтобы избежать потенциальной кардио- и нейротоксичности. Кроме того, небольшие пептиды, такие как *shk-186*, быстро выводятся из

организма после введения, что приводит к короткому периоду полужизни в кровотоке и осложнениям, связанным с частым приемом. Таким образом, существует необходимость в разработке пролонгированных селективных ингибиторов каналов Kv1.3 при лечении хронических воспалительных заболеваний.

Таким образом, остается потребность в разработке новых блокаторов каналов Kv1.3 в качестве фармацевтических агентов.

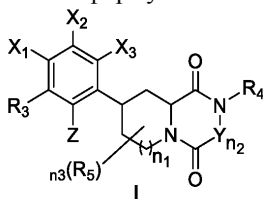
Сущность изобретения

В одном аспекте, описаны соединения, пригодные в качестве блокаторов калиевых каналов, имеющие структуру формулы I



в которой определены различные заместители. Соединения формулы I, описанные в настоящем документе, могут блокировать калиевые (K⁺) каналы Kv1.3 и могут применяться при лечении различных болезненных состояний. Здесь также описаны способы синтеза этих соединений. Фармацевтические композиции и способы применения этих композиций, описанные в данном документе, применимы для лечения состояний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, фармацевтические композиции и способы лечения имеют ряд клинических применений, в том числе в качестве фармацевтически активных агентов и способов лечения рака, иммунологического нарушения, нарушения ЦНС, воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, метаболического нарушения, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания почек или их комбинации.

В одном аспекте, описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



где Y в каждом случае независимо обозначает C(R₂)₂ или NR₁;

Z обозначает OH;

X₁ обозначает H, галоген или алкил;

X₂ обозначает галоген, или алкил;

X₃ обозначает H, галоген, или алкил;

R₁ в каждом случае обозначает H;

R₂ в каждом случае обозначает H; алкил, необязательно замещенный OH или NH₂; или гетероалкил;

R₃ обозначает H;

R₄ обозначает H; алкил, необязательно замещенный одним или двумя OH; моноциклический циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода в кольце, замещенный OH; насыщенный моноциклический 3-10-членный циклогетероалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный циклогетероалкил необязательно замещен OH; или NH₂;

R₅ в каждом случае обозначает H;

или же R₂ и R₄ и атомы углерода и азота, с которыми они, соответственно, связаны, взятые вместе, образуют насыщенный моноциклический 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный гетероциклоалкил замещен OH;

n₁ обозначает целое число от 0 до 1;

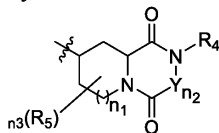
n₂ обозначает целое число от 0 до 1 и дополнительно, когда Y обозначает C(R₂)₂, n₂ обозначает целое число 2;

причем термин "алкил" относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 12 атомов углерода;

причем термин "гетероалкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, включающей от 2 до 12 атомов углерода, один из которых замещен гетероатомом O.

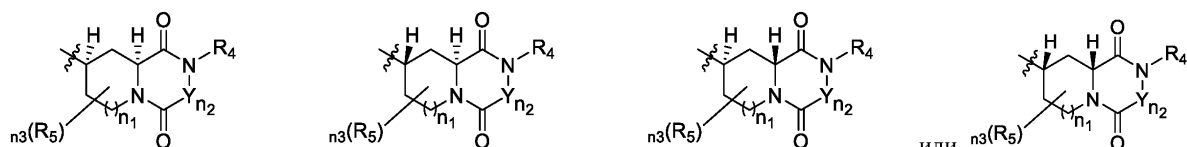
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный

фрагмент

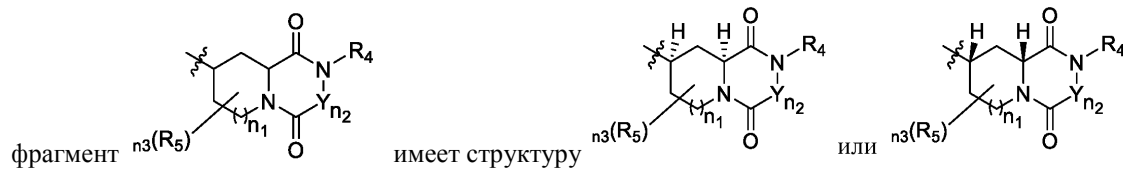


имеет

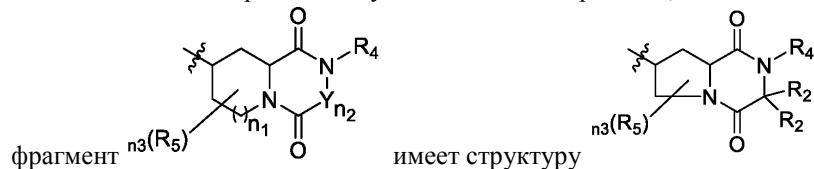
структуру



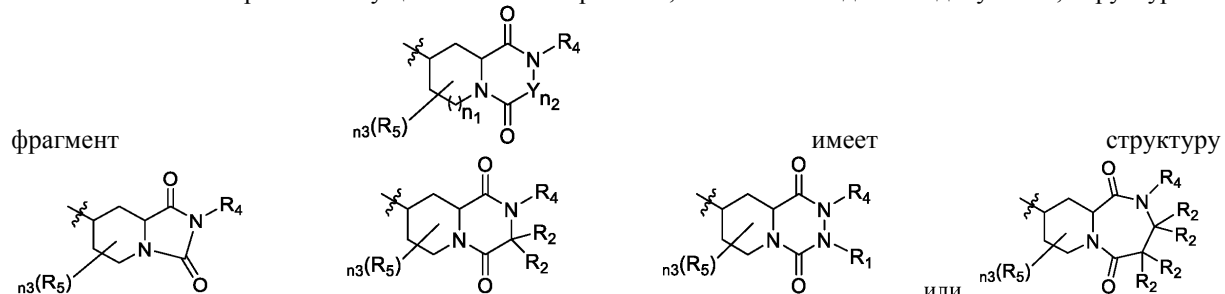
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



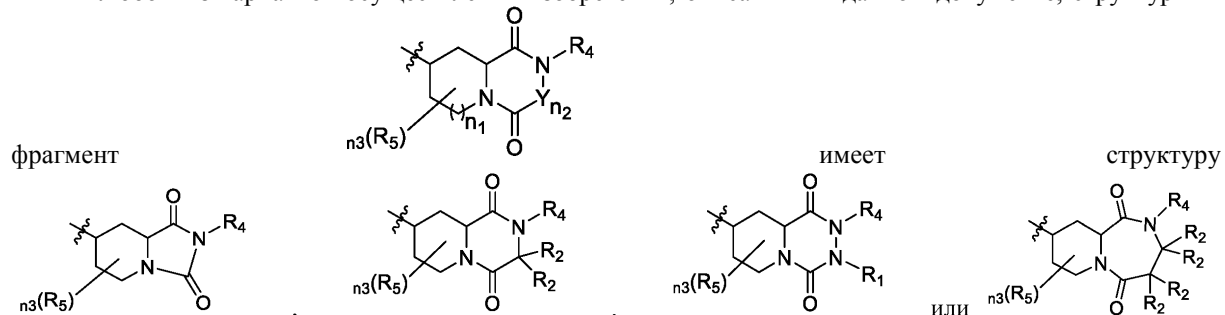
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



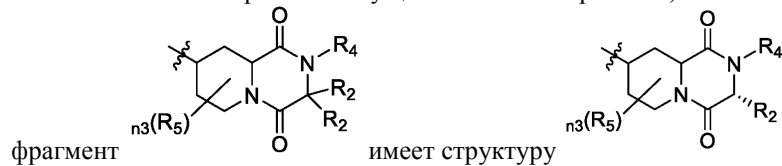
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный

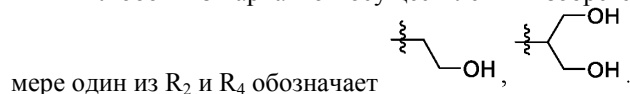


В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R₁, и/или R₂, и/или R₄ обозначает H, алкил или циклоалкил.

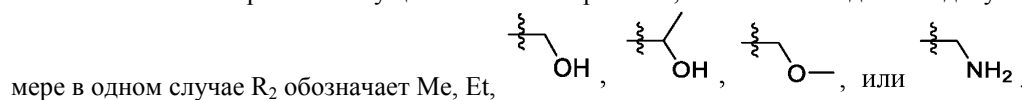
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R₁, и/или R₂, и/или R₄ обозначает H, Me, Et, или изо-Pr.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R₂ и/или R₄ обозначает алкил или циклоалкил, каждый при необходимости замещенный одним или несколькими OH или NH₂ или -(CH₂)₁₋₂OR₆.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей

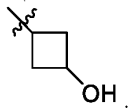


В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей

мере один из R_2 и R_4 обозначает

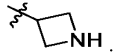


В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R_2 и/или R_4 обозначает гетероалкил или циклогетероалкил.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R_4 обозначает NH_2 .

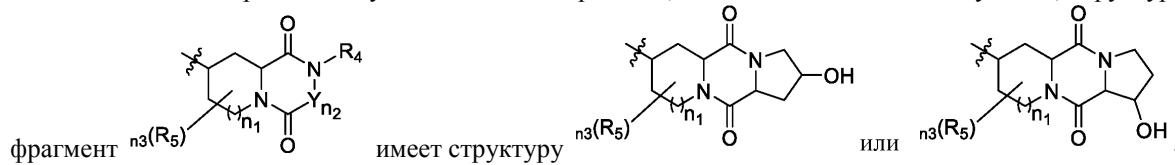
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R_4 обозначает циклогетероалкил.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе R_4 обозначает

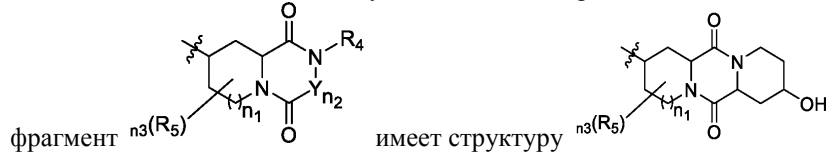


В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R_2 и R_4 атомы углерода и азота, с которыми они, соответственно связаны, взятые вместе, при необходимости образуют насыщенный моноциклический 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный гетероциклоалкил замещен OH.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_1 обозначает H, галоген или Me.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_1 обозначает H или Cl.

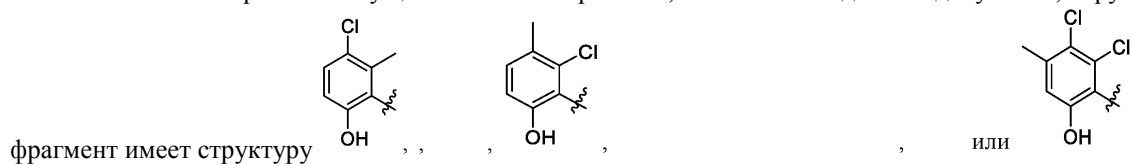
В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_2 обозначает Cl или Me.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_2 обозначает Cl.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_3 обозначает H, Cl, или Me.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_3 обозначает H или Cl.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-70, как показано в табл. 1.

В еще одном аспекте описана фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В еще одном аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, вид млекопитающего - человек.

Любой из вариантов осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, может быть надлежащим образом объединен с любым другим вариантом осуществления изобретения, раскрытым в данном документе. Специально рассматривается комбинация любого из вариантов осуществления изобре-

ния, раскрытых в настоящем документе, с любыми другими вариантами осуществления изобретения, раскрытыми в настоящем документе. В частности, выбор одного или нескольких вариантов осуществления изобретения для одной группы заместителей может быть надлежащим образом объединен с выбором одного или нескольких конкретных вариантов осуществления изобретения для любой другой группы заместителей. Такая комбинация может иметь место в любом одном или нескольких вариантах осуществления заявки, описанных в настоящем документе, или в любой описанной в настоящем документе формуле.

Подробное описание изобретения

Определения.

Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящем описании. Начальное определение, предусмотренное для группы или термина в данном документе, применимо к этой группе или термину на протяжении всего настоящего описания по отдельности или как к части другой группы, если не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области.

Термины "алкил" и "алк" относятся к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры "алкильных" групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п.. Термин "(C₁-C₄)алкил" относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. "Замещенный алкил" относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, группы, такие группы, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_c, S(=O)₂R_c, P(=O)₂R_c, S(=O)₂OR_c, P(=O)₂OR_c, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_c, NR_bP(=O)₂R_c, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_c, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_c, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл, и R_c в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах осуществления изобретения такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть при необходимости замещены.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно включающей от 2 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 2 до 10 атомов углерода в цепи, один или несколько из которых замещены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из S, O, P и N. Примеры гетероалкилов включают, но не ограничиваются ими, простые алкиловые эфиры, вторичные и третичные алкаламины, алкилсульфиды и т.п. Группа может быть терминальной группой или мостиковой группой.

Термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают этенил или аллил. Термин "C₂-C₆-алкенил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (E)-бут-2-енил, (Z)-бут-2-енил, 2-метил(E)-бут-2-енил, 2-метил(Z)-бут-2-енил, 2,3-диметил-бут-2-енил, (Z)-пент-2-енил, (E) пент-1-енил, (2)-гекс-1-енил, (E)-пент-2-енил, (Z)-гекс-2-енил, (E)-гекс-2-енил, (Z)-гекс-1-енил, (E)-гекс-1-енил, (Z)-гекс-3-енил, (E)-гекс-3-енил и (E)-гекс-1,3-диенил. "Замещенный алкенил" относится к алкенильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген, алкил, галоидзамещенный алкил (т.е. алкильная группа, содержащая один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, таких как CF₃ или CCl₃), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_c, S(=O)₂R_c, P(=O)₂R_c, S(=O)₂OR_c, P(=O)₂OR_c, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_c, NR_bP(=O)₂R_c, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_c, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_c, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_a в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b and R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_c в каждом слу-

чае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами при необходимости могут быть замещены.

Термин "алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода, и по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью. Типичные группы включают этинил. Термин " C_2 - C_6 -алкинил" относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, и по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связью, такому как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил или гекс-3-инил. "Замещенный алкинил" относится к алкинильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b and R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_c в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенному циклическому углеводородному циклу, содержащему от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце. " C_3 - C_7 -циклоалкил" относится к циклопропилю, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. "Замещенный циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b and R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_c в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутый циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильный заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Термин "гетероциклоалкил" или "циклогетероалкил" относится к насыщенному или частично насыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из азота, серы и кислорода, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов по меньшей мере в одном кольце. Каждое кольцо предпочтительно является 3-10-членным, более предпочтительно 4-7-членным. Примеры подходящих гетероциклоалкильных заместителей включают, но не ограничиваются ими, пирролидин, тетрагидрофурил, тетрагидроотиофурил, пиперидил, пиперазил, тетрагидропиранил, морфолино, 1,3-дiazепан, 1,4-diazепан, 1,4-оксазепан и 1,4-оксатиан. Группа может быть терминальной группой или мостиковой группой.

Термин "циклоалкенил" относится к частично ненасыщенному циклическому углеводородному циклу, содержащему от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце. Примеры таких групп включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т.д. "Замещенный циклоалкенил" относится к циклоалкенильной группе, замещенной еще одним заместителем, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильную группу, содержащую CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил,

циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b and R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_c в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть при необходимости замещены. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутый циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и арильные заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Термин "арил" относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 5 ароматических колец, особенно к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. При содержании двух или более ароматических колец (бициклических и т.д.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или сконденсированы (например, нафтил, фенантренил и т.п.). Термин "конденсированное ароматическое кольцо" относится к молекулярной структуре с двумя или более ароматическими кольцами, где два соседних ароматических кольца имеют два общих атома углерода. "Замещенный арил" относится к арильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один содержащий галоген заместитель или несколько содержащих галоген заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_c$, $S(=O)_2R_c$, $P(=O)_2R_c$, $S(=O)_2OR_c$, $P(=O)_2OR_c$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_c$, $NR_bP(=O)_2R_c$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_c$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_c$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_c в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть при необходимости замещены. Типичные заместители также включают конденсированные циклические группы, особенно конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Термин "биарил" относится к двум арильным группам, связанным простой связью. Термин "бигетероарил" относится к двум гетероарильным группам, связанным простой связью. Аналогично, термин "гетероарил-арил" относится к гетероарильной группе и арильной группе, связанным простой связью, и термин "арил-гетероарил" относится к арильной группе и гетероарильной группе, связанным простой связью. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество атомов кольца в гетероарильном и/или арильном кольце используется для указания размеров арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например, 5,6-гетероарил-арил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Другие комбинации и размеры колец могут быть указаны аналогичным образом.

Термин "карбоцикл" или "карбоновый цикл" относится к полностью насыщенному или частично насыщенному циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце, или к циклическим, ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических колец, особенно моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Термин "карбоцикл" включает циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, как определено выше. Термин "замещенный карбоцикл" относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, описанные выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалке-

нильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Термины "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к полностью насыщенным или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (т.е. "гетероарильные") циклические группы (например, 3-7-членные моноциклические, 7-11-членные бициклические или 8-16-членные трициклические кольцевые системы), которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном углеродсодержащем кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы независимо может быть насыщенным или частично, или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, где гетероатомы азота и серы при необходимости могут быть окислены, и гетероатомы азота при необходимости могут быть кватернизованы. (Термин "гетероарилум" относится к гетероарильной группе, содержащей четвертичный атом азота и, следовательно, положительно заряженной). Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы у любого гетероатома или атома углерода кольца или кольцевой системы. Типичные моноциклические гетероциклические группы включают азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотииенил и т.п.. Типичные бициклические гетероциклические группы включают индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[d][1,3]диоксолил, дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[d]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридинил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-в]пиридинил] или фуро[2,3-в]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), триазинилазепинил, тетрагидрохинолинил и т.п.. Типичные трициклические гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п..

"Замещенный гетероцикл" и "замещенный гетероциклический" (такой как "замещенный гетероарил") относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c and R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b and R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть при необходимости замещены. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть при необходимости замещены.

Термин "оксо" $\neq O$ относится к группе заместителя, которая может быть присоединена к атому углерода кольца карбонового цикла или гетероцикла. Когда оксо-заместительная группа присоединяется к атому углеродного кольца в ароматической группе, например, арильной или гетероарильной, связи в ароматическом кольце могут быть перегруппированы для удовлетворения требованию валентности. Например, пиридин с 2-оксо-замещенной группой может иметь структуру, которая также включает его таутомерную форму.

Термин "алкиламино" относится к группе, имеющей структуру $-NHR'$, где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, как определено в данном документе. Примеры алкиламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, метиламино, этиламино, n-пропиламино, изопропиламино, циклопропиламино, n-бутиламино, трет-бутиламино, неопенти-

ламино, н-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т.п.

Термин "диалкиламино" относится к группе, имеющей структуру -NRR, где каждый R и R' независимо представляет собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, гетероцикл или замещенный гетероцикл, как определено в данном документе. R и R' могут быть одинаковыми или разными в диалкиламино-фрагменте. Примеры диалкиламино групп включают, но не ограничиваются ими, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(н-пропил)амино, ди(изопропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(н-бутил)амино, ди(трет-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(н-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения R и R' связаны с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил и тетразолил.

Термины "галоген" или "гало" относятся к хлору, бром, фтору или йоду.

Термин "замещенный" относится к вариантам осуществления изобретения, в которых молекула, фрагмент молекулы или группа заместителя (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, раскрытая в настоящем документе) замещена одним или несколькими заместителями, если позволяет валентность, предпочтительно от 1 до 6 заместителей в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF₃, OCF₃, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b and R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых типичных заместителях такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть при необходимости замещены. Термин "при необходимости замещенный" относится к вариантам осуществления изобретения, в которых молекула, фрагмент молекулы или группа-заместитель (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, раскрытая в настоящем документе) может или не может быть замещена одним или несколькими заместителями, указанными выше.

Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода, достаточные для соответствия валентностям.

Соединения, описанные в данном изобретении, могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин "соль(и)", используемый в настоящем документе, обозначает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, если соединение, описанное в данном изобретении, содержит как основную часть, среди прочего включающую в себя пиридин или имидазол, и кислотную часть, среди прочего включающую в себя фенол или карбоновую кислоту, могут быть образованы цвиттерионы ("внутренние соли") и они включаются в термин "соль(и)" в контексте данного документа. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя другие соли также могут быть использованы, например, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать во время получения. Соли соединений, описанные в данном изобретении, могут быть образованы, например, путем взаимодействия описанного здесь соединения с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, которые содержат основную часть, среди прочего включающую в себя амин или пиридиновое или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Типичные соли, полученные посредством добавления кислоты, включают ацетаты (например, соли, образующиеся с уксусной кислотой или тригалогензамещенной уксусной кислотой; например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюкофаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, гидроксипансульфонаты (например, 2-гидроксипансульфонаты), лактаты, ма-

леаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты (например, 2-нафталинсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (например, сульфаты, образованные с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Соединения, описанные в данном изобретении, которые содержат кислотную часть, среди прочего включающую в себя фенол или карбоновую кислоту, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабины (образованные с N,N-бис-(дегидроабиетил)этилендиамином), N-метил-D-глокамины, N-метил-D-гликамиды, трет-бутиламины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы агентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие.

В данном изобретении также рассматриваются пролекарственные препараты и сольваты соединений. Используемый в данном изобретении термин "пролекарственный препарат" обозначает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению посредством метаболических или химических процессов с образованием соединения, описанного в настоящем изобретении, или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений, описанных в данном изобретении, включают, например, гидраты.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, и их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном изобретении как часть настоящего изобретения. В данном контексте любая изображенная структура соединения включает его таутомерные формы.

Все стереоизомеры данных соединений (например, те, которые могут существовать из-за асимметрии атомов углерода при различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, входят в объем настоящего изобретения. Индивидуальные стереоизомеры соединений изобретения могут, например, практически не содержать других изомеров (например, в виде чистого или практически чистого оптического изомера, обладающего определенной активностью), или могут быть в виде смеси, например, в виде рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в Рекомендациях Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) 1974 г. Рацемические формы можно разделить физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры можно получить из рацематов любым подходящим способом, включая, в том числе, обычные способы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, после их получения предпочтительно выделяются и очищаются с получением состава, содержащего весовое количество, равное или превышающее 90%, например, равное или превышающее 95%, равное или превышающее 99% соединения ("практически чистые" соединения), которые затем применяются или входят в состав, как описано в настоящем документе. Такие "практически чистые" соединения, описанные в настоящем изобретении, также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

Рассматриваются все конфигурационные изомеры соединений по настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или практически чистой форме. Определение соединений по настоящему изобретению охватывает как цис-(Z), так и транс-(E) изомеры алкенов, а также цис- и транс-изомеры циклического углеводорода или гетероциклических колец.

На протяжении всего описания группы и их заместители могут быть выбраны для получения стабильных фрагментов и соединений.

Определения конкретных функциональных групп и химических терминов детально описаны в данном изобретении. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как здесь описано. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Некоторые соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Данное изобретение рассматривает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их раце-

мические смеси и другие их смеси, как относящиеся к объему изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее изобретение.

Изомерные смеси, содержащие любое из целого ряда соотношений изомеров, могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Например, если объединяются только два изомера, смеси, содержащие все соотношения изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99: 1 или 100:0 рассматриваются настоящим изобретением. Специалисту в данной области понятно, что аналогичные соотношения предполагаются для более сложных смесей изомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем изобретении, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в данном изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, описанные в настоящем изобретении, или их энантиомер, диастереомер, таутомер или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченые соединения данного изобретения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , применяются в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы, меченые тритием, т.е. ^3H , и углеродом-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или пониженными требованиями дозирования, и, следовательно, при некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Соединения, меченные изотопами, обычно могут быть получены путем проведения процедур, раскрытых в схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены реагента, не меченого изотопом, легкодоступным реагентом, который мечен изотопом.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения, описанный в настоящем изобретении, его можно получить путем асимметрического синтеза или путем дериватизации хиральным вспомогательным веществом, где полученную диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых нужных энантиомеров. Или же, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографическими способами, хорошо известными в данной области, и последующим выделением чистых энантиомеров.

Следует понимать, что описанные здесь соединения могут замещаться любым количеством заместителей или функциональных фрагментов. Как правило, термин "замещенный", независимо от того, предшествует он термину "при необходимости" или нет, и заместители, содержащиеся в формулах настоящего изобретения, относятся к замещению водородных радикалов в данной структуре радикалом определенного заместителя. Когда более одного положения в любой данной структуре может замещаться более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, заместитель может быть либо одинаковым, либо разным в каждом положении. Предполагается, что используемый здесь термин "замещенный" включает все возможные заместители органических соединений. В широком аспекте возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Применительно к этому изобретению гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Кроме того, данное изобретение никоим образом не ограничивается возможными заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных при лечении, например, пролиферативных нарушений. Термин "стабильный", используемый в данном изобретении, предпочтительно относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения производства, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточно долгого периода времени, чтобы его можно было обнаружить, и, предпочтительно, в течение достаточно долгого периода времени использовать для указанных в данном изобретении целей.

Используемые в данном изобретении термины "рак" и, то же самое, что "опухоль" относятся к состоянию, при котором аномально реплицирующиеся клетки хозяина присутствуют в обнаруживаемом количестве у субъекта. Рак может быть злокачественным или незлокачественным. Рак или опухоли включают, но не ограничиваются ими, рак желчевыводящих путей; рак мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; рак эндометрия; рак пищевода; рак желудка; интра-

эпителиальные неоплазии; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак полости рта; рак яичников; панкреатический рак; рак простаты; рак прямой кишки; рак почки; саркомы; рак кожи; тестикулярный рак; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания, отличные от рака, могут быть связаны с мутационной альтернативой компонента сигнальных путей Ras, и раскрытое в данном изобретении соединение может применяться для лечения этих нераковых заболеваний. Такие нераковые заболевания могут включать: нейрофиброматоз; леопардовый синдром; синдром Нунана; синдром Легиуса; синдром Костелло; сердечно-фасио-кожный синдром; наследственный фиброматоз десен I типа; аутоиммунный лимфолифферативный синдром; и капиллярную мальформацию-артериовенозную мальформацию.

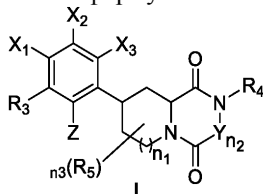
Используемый в данном изобретении термин "эффективное количество" относится к любому количеству, которое необходимо или достаточно для достижения или стимулирования желаемого результата. В некоторых случаях эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, которое является необходимым или достаточным для стимулирования или достижения желаемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, которое лечат, конкретный вводимый агент, вес субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области может эмпирически определить эффективное количество конкретного агента, избегая ненужных экспериментов.

Используемый в данном изобретении термин "субъект" относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее или вид млекопитающих. В одном варианте осуществления изобретения субъектом является человек. В других вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой позвоночное животное, не относящееся к человеку, включающее, помимо прочего, приматов, не относящихся к человеку, лабораторных животных, домашний скот, скаковых лошадей, домашних животных и животных, не относящихся к домашним.

Соединения.

Описаны новые соединения в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1.3. Заявители неожиданно обнаружили, что соединения, раскрытые в данном документе, обладают мощными свойствами ингибирования калиевых каналов Kv1.3. Кроме того, заявители неожиданно обнаружили, что раскрытые здесь соединения избирательно блокируют калиевый канал Kv1.3 и не блокируют канал hERG и, таким образом, обладают желаемыми профилями безопасности для сердечно-сосудистой системы.

В одном аспекте, описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



где Y в каждом случае независимо обозначает C(R₂)₂ или NR₁;

Z обозначает OH;

X₁ обозначает H, галоген или алкил;

X₂ обозначает галоген или алкил;

X₃ обозначает H, галоген, или алкил;

R₁ в каждом случае обозначает H;

R₂ в каждом случае обозначает H; алкил, необязательно замещенный OH или NH₂; или гетероалкил;

R₃ обозначает H;

R₄ обозначает H; алкил, необязательно замещенный одним или двумя OH; моноциклический циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода в кольце, замещенный OH; насыщенный моноциклический 3-10-членный циклогетероалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный циклогетероалкил необязательно замещен OH; или NH₂;

R₅ в каждом случае обозначает H;

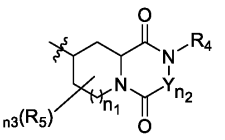
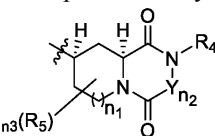
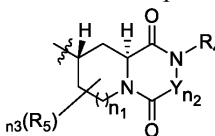
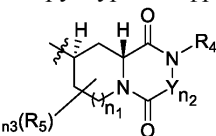
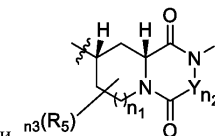
или же R₂ и R₄ и атомы углерода и азота, с которыми они связаны, соответственно, взятые вместе, образуют насыщенный моноциклический 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный гетероциклоалкил замещен OH;

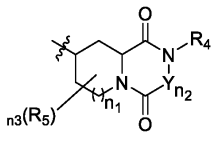
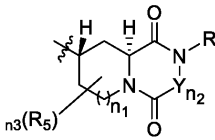
n₁ обозначает целое число от 0 до 1;

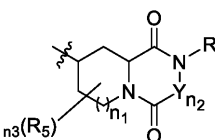
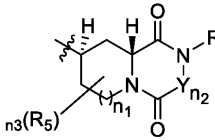
n₂ обозначает целое число от 0 до 1 и дополнительно, когда Y обозначает C(R₂)₂, n₂ обозначает целое число 2;

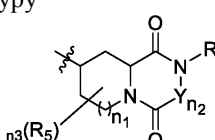
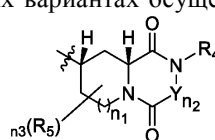
причем термин "алкил" относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 12 атомов углерода;

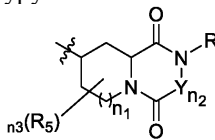
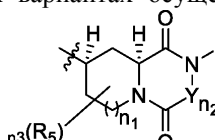
причем термин "гетероалкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, включающей от 2 до 12 атомов углерода, один из которых замещен гетероатомом O.

В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или .

В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный

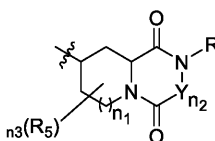
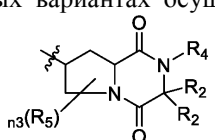
фрагмент  имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществ-

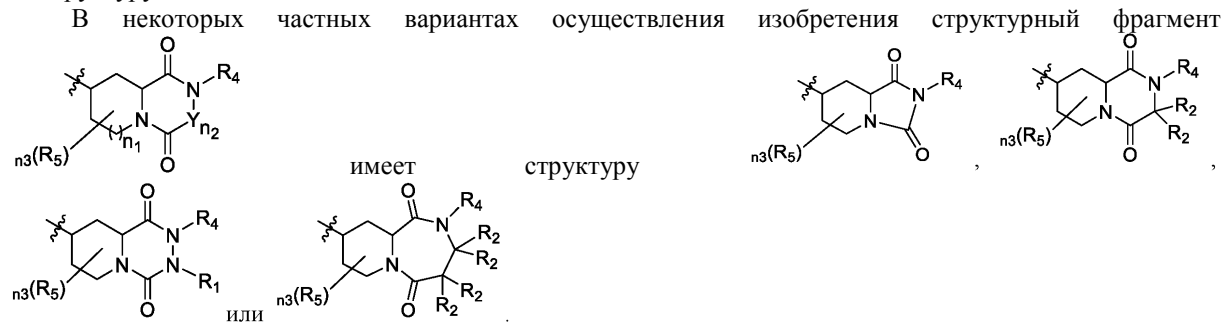
ления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В

некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру .

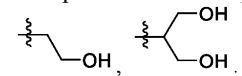
В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_2 обозначает целое число от 0 до 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_2 равно 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_2 равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда Y обозначает $C(R_2)_2$, n_2 обозначает целое число 2.





В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае Y обозначает $C(R_2)_2$. В других вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае Y обозначает NR_1 . В некоторых вариантах осуществления изобретения Y_{n_2} обозначает $-C(R_2)_2$. В других вариантах осуществления изобретения Y_{n_2} обозначает $-NR_1$. Еще в других вариантах осуществления изобретения Y_{n_2} обозначает $C(R_2)_2-C(R_2)_2$. Еще в других вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент $-(C=O)-Y_{n_2}-$ обозначает $-(C=O)-C(R_2)_2-NR_1$. Еще в других вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент $-(C=O)-Y_{n_2}-$ обозначает $-(C=O)-NR_1-C(R_2)_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру .



В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_2 обозначает H или алкил. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_2 обозначает H, Me, Et, или изо-Pr. В других частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_2 обозначает алкил, при необходимости замещенный OH или NH_2 . В некоторых частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_2 обозначает

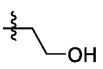
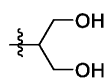



В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_2 обозначает Me, Et, , , , или .

В некоторых частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_2 обозначает гетероалкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 обозначает гетероалкил. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения R_2 обозначает простые алкиловые эфиры, такие как $-CH_2-OMe$, $-CH_2-CH_2-OEt$, $-CH_2-CH_2-OPr$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает H, алкил или циклоалкил. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает H, Me, Et, или изо-Pr. В других частных вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает алкил или циклоалкил, каждый при необходимости замещен OH или NH_2 .

В некоторых частных вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает , . В

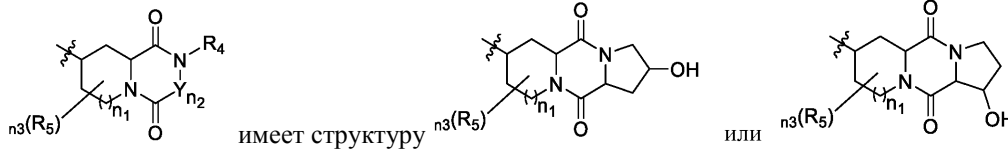
некоторых вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает . В других вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает циклогетероалкил, при необходимости замещенный ОН. В некоторых

частных вариантах осуществления изобретения R_4 обозначает



Еще в других вариантах осуществления изобретения R_2 и R_4 и атомы углерода и азота, с которыми они связаны, соответственно, взятые вместе образуют насыщенный моноциклический 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный гетероциклоалкил замещен ОН.

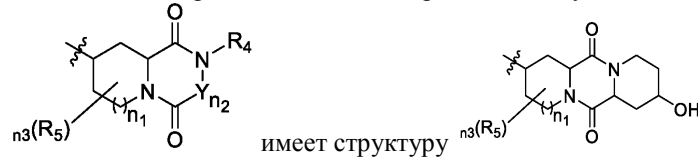
В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент



имеет структуру

или

В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент



имеет структуру

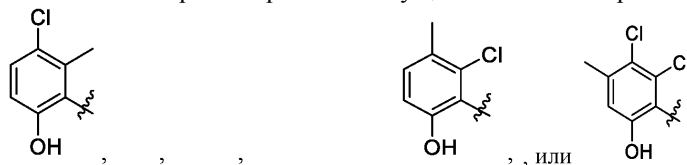
В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H, галоген или алкил. В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, X_1 может представлять собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H или алкил. В других вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой алкил.

В других вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H, Cl, или Me. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой галоген, или алкил. В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, X_2 может представлять собой галоген или алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой галоген. В других вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой Cl или Me. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H, галоген, или алкил,.. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H, Cl, или Me. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент имеет структуру



В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I выбирают из группы, состоящей из соединений 1-70, как показано ниже в табл. 1.

Сокращения.

ACN	Ацетонитрил
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
CDI	Карбонилдиимидазол
DCM	Дихлорметан
DIPA	Диизопропиламин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMF	Диметилформаид
EA	Этилацетат
EDCI	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
HATU	<i>N</i> -[(диметиламино)(3 <i>H</i> -1,2,3-триазоло(4,4- <i>b</i>)пиридин-3-илокси)метилен]- <i>N</i> -метилметанаминиум гексафторфосфат
HBTU	2-(1 <i>H</i> -Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурониум гексафторфосфат
HOBT	1-Гидроксибензотриазол
IPA	Изопропанол
PE	Петролейный эфир
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран

Способы получения.

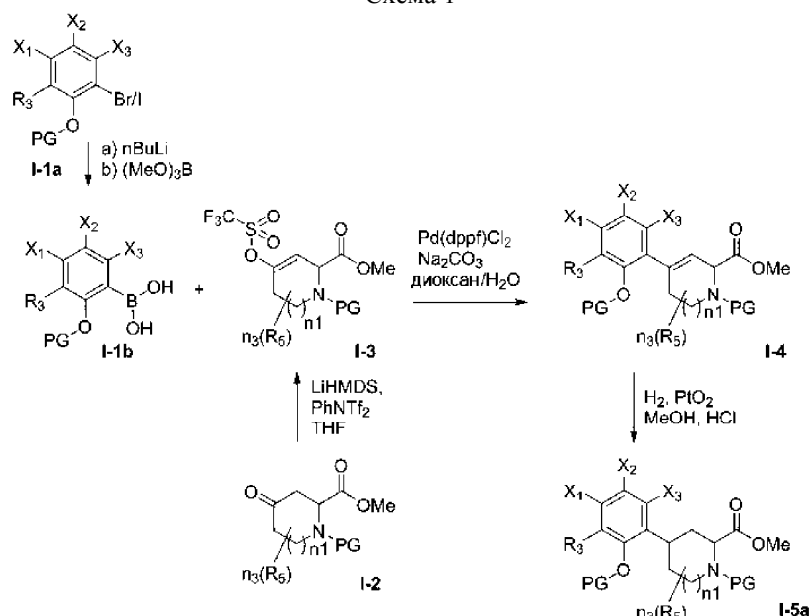
Ниже приведены общие схемы синтеза для получения соединений, описанных в настоящем изобретении. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных технологических приемов, которые может использовать специалист в данной области для получения соединений, раскрытых в данном изобретении. Специалистам в данной области техники должны быть очевидны различные способы. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или по очередности с получением целевого(ых) соединения(й). Все документы, процитированные в данном изобретении, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Например, следующие реакции являются иллюстрациями, но не ограничениями для получения некоторых исходных материалов и соединений, раскрытых в настоящем документе.

Приведенные ниже схемы 1-6 описывают синтетические подходы, которые можно использовать для синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, например, соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Специалисты в данной области техники могут предусмотреть различные модификации этих способов для достижения результатов, подобных результатам изобретений, приведенных ниже. В приведенных ниже вариантах осуществления изобретения путь синтеза описан с использованием в качестве примеров соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Общие синтетические подходы, описанные на схемах 1-6, и примеры, описанные ниже в разделе "Примеры", иллюстрируют способы, используемые для получения соединений, описанных в настоящем документе.

Соединения I-1a и I-2, как показано непосредственно ниже на схеме 1, можно получить любым способом, известным в данной области, и/или они являются коммерчески доступными. Как показано на схеме 1, R_G относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH или аминогруппы. В данном изобретении определены другие заместители. Как показано на схеме 1, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть синтезированы из соответствующего замещенного бром- или йодбензола I-1a, который превращается в соответствующую бороновую кислоту I-1b путем металлирования, например, с *n*-бутиллитием и реакцией с триалкилборатом, таким как триметилборат. Кетоэфир I-2 взаимодействует с основанием, таким как гексаметилдисилазид лития и *N*-фенилтрифлиimid, с образованием трифторметансульфоната енола I-3. Связывание I-3 с бороновой кислотой I-1b в присутствии катализатора, такого как 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладий(II) (Pd(dppf)Cl₂), дает циклический амин I-4. Гидрирование I-4 над катализатором, таким как оксид платины, дает эфир насыщенного циклического амина I-5a. Затем защитные группы в соединении I-5a можно удалить с получением соединения формулы I, и такое соеди-

нение со свободной фенольной группой OH и/или свободным азотом при необходимости может также превращаться в другие соединения формулы I с помощью методов, известных в данной области техники.

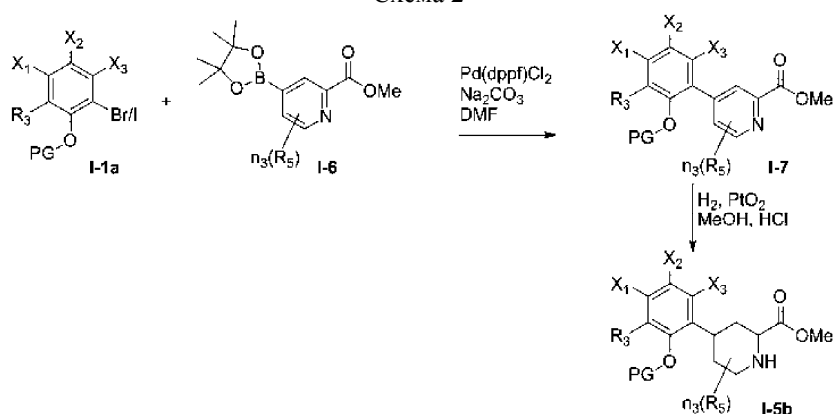
Схема 1



Соединения I-1a и I-6, как показано непосредственно ниже на схеме 2, можно получить любым способом, известным в данной области, и/или они являются коммерчески доступными. Как показано на схеме 2, PG относится к защитной группе.

Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH. В данном изобретении определены другие заместители. Как показано на схеме 2, в некоторых вариантах осуществления изобретения раскрыты здесь соединения, где $n_1 = 1$, могут быть получены альтернативным путем. Йод- или бромбензол Ia-1 связывается с пиридинборонатным эфиром I-6 в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, с образованием 4-арилпиридина I-7. Гидрирование I-7 над катализатором, таким как оксид платины, дает 4-арилпиперидин I-5b. Защитные группы в соединении I-5b затем могут быть удалены с получением соединения формулы I, и такое соединение со свободной фенольной группой OH и/или свободными азотсодержащими группами при необходимости может быть также превращено в другие соединения формулы I с помощью способов, известных в данной области техники.

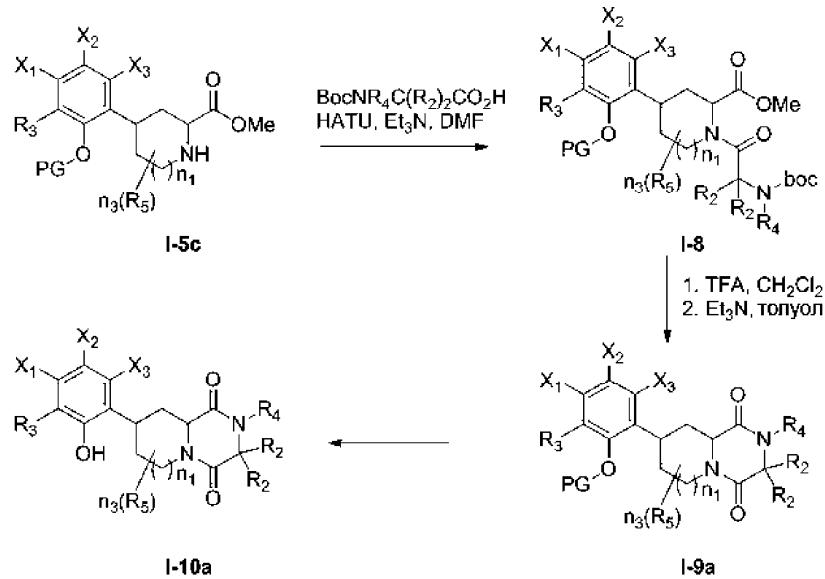
Схема 2



Как показано на схеме 3, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH. В данном изобретении определены другие заместители. Как показано непосредственно ниже на схеме 3, раскрыты здесь соединения, в которых R₄ представляет собой H или низший алкил, можно получить из сложных эфиров пиперидина I-5b или I-5c, которые можно получить из I-5a путем селективного удаления защитной группы при атоме азота. Сложный эфир циклического амина I-5b или I-5c связываются с соответствующим образом защищенной аминокислотой с помощью связующего реагента, такого как EDC/HOBt, HBTU или HATU, с образованием амида I-8. Одним примером пригодной аминозащитной группы при атоме азота является трет-бутилоксикарбонил (t-butyl oxycarbonyl, boc).

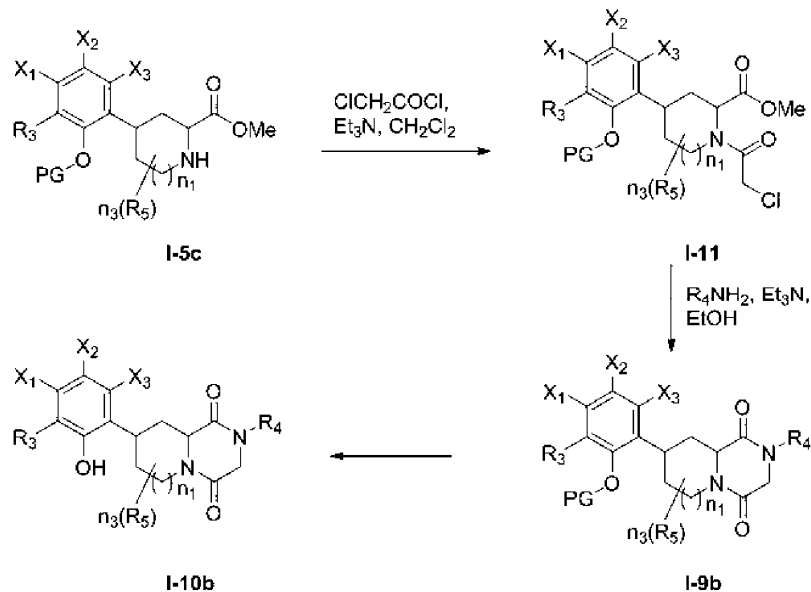
Удаление аминозащитной группы с помощью TFA с последующим нагреванием с основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как толуол, приводит к циклизации в дикетопиперазин I-9a. Удаление фенольной защитной группы дает I-10a.

Схема 3



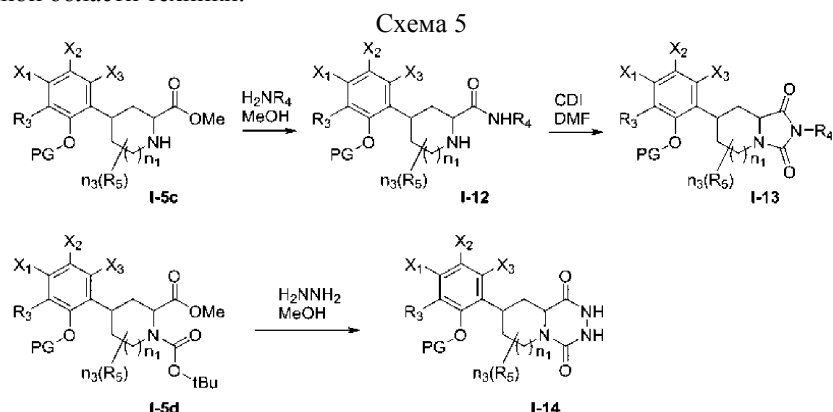
Как показано на схеме 4, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH. В данном изобретении определены другие заместители. Близкий метод, применимый для более сложных групп R₄, приведен непосредственно ниже на схеме 4. Реакция аминоэфира I-5c с хлорацетилхлоридом и основанием, таким как триэтиламин, дает хлорацетамид I-11. Обработка I-11 амином R₄NH₂ и в качестве основания, такого как триэтиламин, и нагревание в растворителе, таком как этанол, дает N-замещенный дикетопиперазин I-9b, который превращается в I-10b путем удаления фенольной защитной группы.

Схема 4

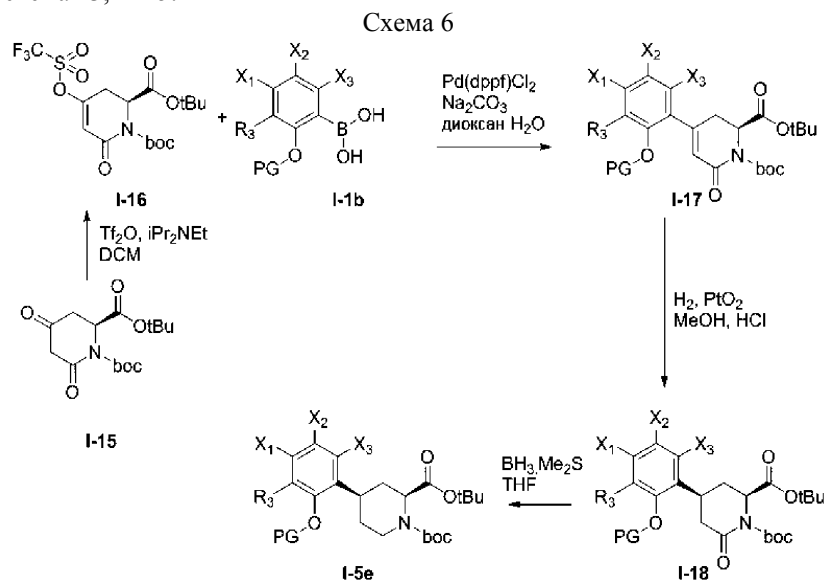


Как показано на схеме 5, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH. В данном изобретении определены другие заместители. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, где Y либо отсутствует, либо представляет собой азот, могут быть синтезированы способами, показанными непосредственно ниже на схеме 5. Как показано на схеме 5, для соединений, раскрытых в настоящем изобретении, где Y отсутствует, реакция аминоэфира I-5c с амином R₄NH₂ при нагревании в метаноле дает амид I-12. Обработка амида I-12 карбонилдиимидазолом (carbonyl diimidazole, CDI) в DMF приводит к циклизации в имидазолинион I-13. Для раскрытых здесь соединений, в которых Y представляет собой азот, реакция Boc-защитного аминоэфира I-5d с гидратом гидразина

непосредственно дает триаколидиндион I-14. Защитные группы в соединениях I-13 и I-14 затем можно удалить с получением соединений формулы I, и такие соединения со свободной фенольной группой OH при необходимости могут быть далее превращены в другие соединения формулы I с помощью методов, известных в данной области техники.



Как показано на схеме 6, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для применения в качестве защитных групп для OH. В данном изобретении определены другие заместители. Стереоконтролируемый синтез промежуточного соединения 5d для получения хирального промежуточного соединения 5e приведен непосредственно ниже на схеме 6. Как показано на схеме 6, энантимерно чистый пиперидон I-15 можно синтезировать из защищенной L-аспарагиновой кислоты и кислоты Мелдрума по методу, описанному в *Org. Syn.*, 2008, 85, 147, а затем превратить в енолтрифлат I-16 обработкой ангидридом трифторметансульфокислоты и основанием в соответствии с методиками, описанными в *Syn. Lett.*, 2009, 71-74. Енолтрифлат I-16 связывается с бороновой кислотой I-1b с помощью палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, с получением I-17. Гидрирование I-17 над катализатором, таким как оксид платины, дает пиперидинон I-18 преимущественно в виде 2S,4S энантиомера и восстановление амида с помощью комплекса боран-метилсульфид дает энантимерно чистый I-5e, который можно использовать в синтезах, приведенных на схемах 3, 4 и 5.



Реакции, описанные выше на схемах I-6, можно проводить в соответствующем растворителе. Соответствующие растворители включают, но не ограничиваются ими, ацетонитрил, метанол, этанол, дихлорметан, DMF, THF, MTBE или толуол. Реакции, описанные на схемах I-6, можно проводить в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота или аргона, или реакцию можно проводить в герметичной трубке. Реакционную смесь можно нагреть в микроволновой печи или нагреть до повышенной температуры. Пригодные для этой цели повышенные температуры включают, но не ограничиваются ими, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120°C или более высокую температуру или температуру кипения с обратным холодильником/кипения используемого растворителя. Или же реакционную смесь можно охладить в холодной бане при температуре ниже комнатной, например, 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78 или -90°C. Реакция может быть завершена удалением растворителя или разделением фазы органического растворителя с одной или несколькими водными фазами, каждая из которых при необходимости содержит NaCl,

NaHCO₃ или NH₄Cl. Растворитель в органической фазе можно удалить путем выпаривания при пониженном вакууме и полученный остаток можно очистить с помощью колонки с силикагелем или ВЭЖХ.

Фармацевтические композиции.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно из соединений, как это описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы I, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция находится в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композицию можно вводить субъекту любым подходящим способом введения, включая, помимо прочего, пероральный и парентеральный.

Фраза "фармацевтически приемлемый носитель", используемая в данном документе, означает фармацевтически приемлемый материал, состав или нейтральный наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого фармацевтического агента из одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не губительный для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. Термин "носитель" обозначает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым активный ингредиент комбинируется для содействия применению. Компоненты фармацевтических композиций также способны смешиваться с соединениями по настоящему изобретению и друг с другом таким образом, чтобы не возникало взаимодействия, которое существенно ухудшило бы желаемую фармацевтическую эффективность.

Как указано выше, некоторые варианты данных фармацевтических агентов можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в этом смысле относится к относительно нетоксичным солям соединений, описанных в настоящем изобретении, с неорганическими и органическими кислотами. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и, таким образом, выделения образованной соли. Типичные представители солей включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтиллат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат и лаурилсульфонатные соли и т.п. (см, например, Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

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

В других случаях соединения, описанные в данном изобретении, могут содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этих случаях относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения основания к соединениям, описанным в данном изобретении. Эти соли также можно получить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты с соответствующим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Ти-

пичные представители солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п. Типичные представители органических аминов, используемых для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п. См., например, Berge et al. (supra).

Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида и полибутиленоксида, а также красители, средства для устранения прилипания, средства для нанесения покрытия, подсластители, ароматизаторы и вкусовые добавки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

Составы, описанные в данном изобретении, включают составы, пригодные для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы в целях удобства могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое оказывает терапевтическое действие. Как правило, из 100% это количество составляет от примерно 1% до примерно 99% активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5% до примерно 70%, наиболее предпочтительно от примерно 10% до примерно 30%.

Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения соединения, описанного в настоящем изобретении, с носителем и, при необходимости, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, составы получают путем однородного и равномерного объединения соединения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или теми и другими, и затем, при необходимости, формирование продукта.

Составы, описанные в изобретении, пригодные для перорального введения, могут быть в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), 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 инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь), и/или в качестве жидкостей для полоскания рта и т.п., каждый из которых содержит заданное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, в качестве активного ингредиента. Соединение, описанное в настоящем изобретении, можно также вводить в виде болуса, электуария или пасты.

В твердых лекарственных формах, описанных в изобретении, для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих: наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; увлажнителями, такими как глицерин; разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и натрия крахмала гликолята; добавками, замедляющими процесс растворения, такими как парафин; ускорителями впитывания, такими как соединения четвертичного аммония; смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и сополимер полиэтиленоксида и полибутиленоксида; абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и окрашивающими добавками. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных компонентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, при необходимости с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить с использованием связывающего вещества (например, желатина или гидроксипропилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечносшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Таблетки и другие твердые дозированные лекарственные формы фармацевтических композиций, описанные в данном изобретении, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, при необходимости могут иметь риск или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области создания фармацевтических составов. Они

также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента с использованием, например, гидроксibuтилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемой кривой высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Данные композиции при необходимости также могут содержать средства, придающие непрозрачность, и могут быть такой композицией, что они высвобождают активный(ые) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, при необходимости отсроченным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости с одним или несколькими из вышеописанных вспомогательных компонентов.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения описанных в изобретении соединений включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышное, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут применяться циклодекстрины, например, гидроксibuтил- β -циклодекстрин.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные лекарственные вещества, такие как увлажняющие средства, эмульгирующие вещества и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые агенты, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие средства, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакант и их смеси.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения, описанного в данном изобретении, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения, описанного в данном изобретении, могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи кроме соединения, описанного в данном изобретении, могут содержать вспомогательные компоненты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения, описанного в данном изобретении, в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования фармацевтических агентов в соответствующей среде. Для увеличения проникновения фармацевтических агентов, описанных в изобретении, через кожу также могут быть использованы усилители поглощения. Скорость такого потока можно контролировать либо благодаря наличию мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо дисперсии соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции, описанные в данном изобретении, пригодные для парентерального введения, включают одно или несколько соединений, описанных в изобретении, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями; или стерильные порошки, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты или растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

В некоторых случаях для продления действия препарата желательно замедлить всасывание препарата при подкожном или внутримышечном введении. Этого можно достичь путем применения жидкой

суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость всасывания лекарственного препарата зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Или же, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается растворением или суспендированием лекарственного препарата в масляном носителе. Один из подходов к инъекциям веществ замедленного всасывания включает использование сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида, где носитель является жидким при комнатной температуре и затвердевает при температуре тела.

Лекарственные формы для инъекций пролонгированного действия изготавливают путем формирования микрокапсульных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Составы для инъекций пролонгированного действия также получают путем включения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

Когда соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят в качестве фармацевтических препаратов людям и животным, их можно давать в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно от 0,5% до 90%) активного ингредиента совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять в комбинированных терапиях, то есть соединения и фармацевтические композиции можно вводить до, после или одновременно с одним или несколькими другими нужными терапиями или медицинскими процедурами. Конкретная комбинация терапий (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированном режиме должна учитывать совместимость нужных лекарственных средств и/или процедур и желаемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Также следует понимать, что используемые методы лечения могут достигать нужного эффекта при одном и том же расстройстве (например, соединение, описанное в данном изобретении, можно вводить одновременно с другими противоопухолевыми средствами).

Соединения, раскрытые в изобретении, можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Соединения могут применяться для лечения состояний, связанных с артритом, у млекопитающих (например, людей, сельскохозяйственных и домашних животных), скаковых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, которые могут переносить соединения.

Изобретение также относится к фармацевтической упаковке или набору, включающему один или несколько контейнеров, наполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций, описанных в изобретении. При необходимости одновременно с таким(и) контейнером(ами) может иметься информация в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, где информация отражает одобрение агентством по производству, применению или продаже для применения лекарства человеком.

Введение субъекту.

В еще одном аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют избирательность в блокировании калиевых каналов Kv1.3 с минимальным побочным подавлением активностей или без них в отношении других калиевых каналов или в отношении кальциевых или натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, не блокируют каналы hERG и, следовательно, обладают оптимальными профилями безопасности для сердечно-сосудистой системы.

Некоторые аспекты изобретения включают введение субъекту эффективного количества композиции для достижения определенного результата лечения. Таким образом, низкомолекулярные композиции, применимые в соответствии со способами настоящего изобретения, могут быть составлены любым способом, пригодным для фармацевтического применения.

Составы, описанные в изобретении, вводят в виде фармацевтически приемлемых растворов, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферные агенты, консерванты, совместимые носители, вспомогательные лекарственные вещества и, при необходимости, другие терапевтические ингредиенты.

Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, приводящим к поглощению соединения соответствующими клетками-мишенями. "Введение" фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению можно осуществить любым способом, известным специалисту в данной области. Конкретные способы введения включают, но не ограничиваются ими, пероральный, трансдермальный (например, через пластырь), парентеральную инъекцию

(подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутрибрюшинную, интратекальную и т. д.) или относящийся к слизистой оболочке (интраназальный, интратрахеальный, ингаляционный, интаректальный, интравагинальный и т.д.). Инъекция может быть болюсной (струйной) или непрерывной инфузией.

Например, фармацевтические композиции согласно изобретению часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Их также можно вводить интраназальным способом, с помощью ингаляции, местно, перорально или в виде имплантатов; возможно даже ректальное или вагинальное применение. Подходящими жидкими или твердыми формами лекарственных препаратов являются, например, водные или солевые растворы для инъекций или ингаляций, микроинкапсулированные, инкохлеированные, покрытые на микроскопических частицах золота, содержащиеся в липосомах, небулизированные, аэрозоли, пеллеты для введения в кожу или высушенные на остром предмете для скарификации в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с пролонгированным высвобождением активных соединений, в приготовлении которых, как описано выше, обычно используют вспомогательные компоненты и добавки и/или вспомогательные вещества, такие как разрыхлители, связывающие вещества, покрывающие агенты, способствующие набуханию вещества, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители или солюбилизаторы. Фармацевтические композиции пригодны для применения в различных системах доставки лекарств. Краткий обзор существующих способов доставки лекарств см. в Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, которая включена в данный документ в качестве ссылки.

Концентрация соединений, входящих в состав композиций, используемых в способах, описанных в изобретении, может варьироваться от примерно 1 нМ до примерно 100 мкМ. Считается, что эффективные дозы находятся в диапазоне от примерно 10 пкмоль/кг до примерно 100 мкмоль/кг.

Фармацевтические композиции предпочтительно получают и вводят в виде унифицированных доз. Однократные жидкие дозы представляют собой флаконы или ампулы для инъекций или другого парентерального введения. Однократные твердые дозы представляют собой таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут быть необходимы различные дозы в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (т.е. профилактической или лечебной), характера и тяжести недомогания, возраста и массы тела пациента. Введение данной дозы можно осуществлять как однократным введением в виде индивидуальной одноразовой дозы или же несколькими меньшими одноразовыми дозами. Изобретение также рассматривает повторное и многократное введение доз через определенные промежутки с интервалом в днях, неделях или месяцах.

Композиции можно вводить сами по себе (в неразбавленном виде) или в форме фармацевтически приемлемой соли. При применении в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, а неприемлемые с фармацевтической точки зрения соли могут быть удобно использованы для получения их фармацевтически приемлемых солей. Такие соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, п-толуолсульфокислоты, винной, лимонной, метансульфокислоты, муравьиной, малоновой, янтарной, нафталин-2-сульфокислоты и бензолсульфокислоты. Также такие соли можно получить в виде солей щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли карбоновой кислоты.

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

Композиции, пригодные для парентерального введения, обычно включают стерильные водные препараты, которые могут быть изотоническими с кровью реципиента. К числу приемлемых носителей и растворителей относятся вода, раствор Рингера, фосфатно-солевой буфер и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Составы носителей, пригодные для подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутривенного и т. д. введений, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Соединения, используемые в изобретении, могут быть доставлены в виде смесей из более чем двух таких соединений. В дополнение к комбинации соединений смесь может дополнительно включать одно или несколько вспомогательных веществ.

Доступны различные пути введения. Конкретный выбранный способ будет, конечно, зависеть от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного состояния, подлежащего лечению, и дозировки, необходимой для терапевтической эффективности. Способы согласно данному изобретению, в сущности говоря, могут применяться на практике с использованием любого способа введения, приемлемого с медицинской точки зрения, что означает любой способ, кото-

рый дает эффективные уровни ответа, не вызывая клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения обсуждаются выше.

Композиции, в целях удобства, могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Все способы включают стадию объединения соединений с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. Как правило, композиции получают однородным и тщательным объединением соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

Другие системы доставки могут включать системы доставки с пролонгированным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединений, повышая удобство для пациента и врача. Многие типы систем контролируемой доставки доступны и известны специалистам в данной области. Они включают системы полимерных оснований, такие как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, полиамидоэфиры, сложные полиортоэфиры, полиоксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы вышеуказанных полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте U.S. Pat. No. 5,075,109. Системы доставки также включают непалимерные системы, которые представляют собой: липиды, включая стероидные спирты, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силиконовые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; прессованные таблетки с использованием традиционных связывающих веществ и вспомогательных компонентов; частично слитые имплантаты; и тому подобное. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими: (а) эрозийные системы, в которых агент согласно изобретению содержится в форме внутри матрицы, такие как те, которые описаны в патенте U.S. Pat. Nos. 4452775, 4675189 и 5736152, и (б) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с регулируемой скоростью из полимера, как описано в U.S. Pat. Nos. 3854480, 5133974 и 5407686. Кроме того, могут использоваться аппаратные системы доставки на основе насоса, некоторые из которых адаптированы для имплантации.

Анализы для определения эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные здесь соединения тестируют на предмет их активности в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на предмет электрофизиологии их калиевых каналов Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, как описано в настоящем документе, тестируют на предмет электрофизиологии их hERG.

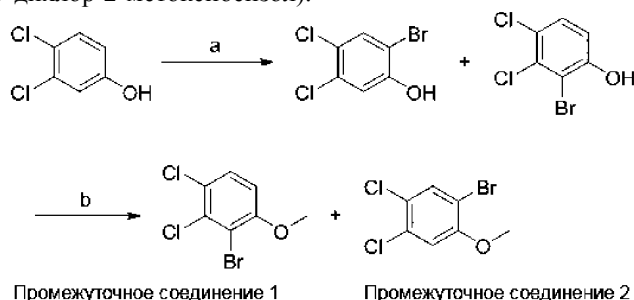
Эквиваленты.

Приведенные ниже типичные примеры предназначены для иллюстрации изобретения, и не претендуют, не должны истолковываться, как ограничивающие объем изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многие другие его варианты осуществления, в дополнение к показанным и описанным в данном изобретении, станут очевидными для специалистов в данной области из полного содержания этого документа, включая приведенные ниже примеры и ссылки на научную и патентную процитированную здесь литературу. Кроме того, следует понимать, что содержание этих процитированных ссылок включено в настоящее изобретение посредством ссылки, чтобы помочь проиллюстрировать уровень технологии. Следующие примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения и рекомендации, которые можно приспособить к практике данного изобретения в его различных вариантах осуществления и их эквивалентах.

Примеры

Примеры 1-5 описывают различные промежуточные соединения, используемые в синтезе типичных представителей соединений формулы I, раскрытых в настоящем документе.

Пример 1. Промежуточное соединение 1 (2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензол) и промежуточное соединение 2 (1-бром-4,5-дихлор-2-метоксибензол).



Стадия а.

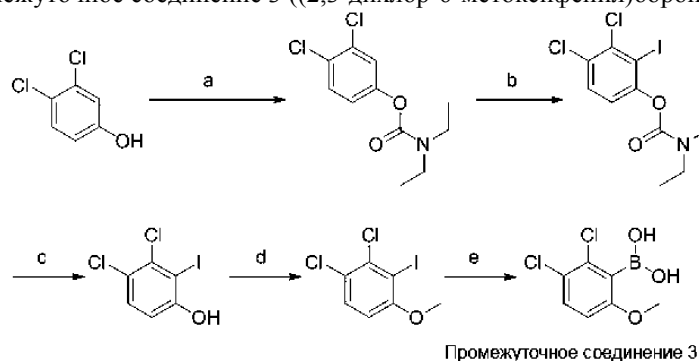
К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (100,00 г, 613,49 ммоль) в DCM (1000 мл) по каплям добавляли Br₂ (98,04 г, 613,49 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию останавливали насыщенным

водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали EA (6×400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×400 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (100 г, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии напрямую без дополнительной очистки.

Стадия b.

К неочищенной смеси 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (32 г, 125,04 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (54,9 г, 396,87 ммоль, 3 экв.) в ACN (210 мл) добавляли по каплям MeI (16,5 мл, 116,05 ммоль, 2 экв.) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE с получением промежуточного соединения 1 (2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензол) (8,7 г, 25,7%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (дд, $J=9,0, 1,1$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H); и промежуточное соединение 2 (1-бром-4,5-дихлор-2-метоксибензол) (24,3 г, 71,77%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,64 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,91 (с, 3H).

Пример 2. Промежуточное соединение 3 ((2,3-дихлор-6-метоксифенил)бороновая кислота



Стадия a.

К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (120 г, 0,74 моль) в THF (400 мл) добавляли порциями NaOH (75 г, 1,88 моль) при комнатной температуре в атмосфере азота с последующим перемешиванием в течение 30 мин. К этому добавляли N,N-диэтилкарбамоилхлорид (150 г, 1,11 моль) в течение 40 мин с последующим перемешиванием в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в воду (1,5 л) и экстрагировали PE (2×800 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,4-дихлорфенил N,N-диэтилкарбамата в виде желтого масла (213 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI), рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262, 264 (3:2), найдено 262, 264 (3:2); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,8, 2,7$ Гц, 1H), 3,50-3,34 (м, 4H), 1,32-1,17 (м, 6H).

Стадия b.

К раствору DIPА (32 г, 0,32 моль) в THF (400 мл) по каплям добавляли n-BuLi (131 мл, 0,33 ммоль) при -65°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. К этому добавляли по каплям раствор 3,4-дихлорфенил N,N-диэтилкарбамата (77 г, 0,29 моль) в THF (200 мл) с последующим перемешиванием в течение 1 ч. К этому добавляли по каплям раствор I_2 (82 г, 0,32 моль) в THF (200 мл) в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали дополнительно 30 мин при -65°C . Реакцию останавливали прибавлением водного раствора NH_4Cl (300 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EA (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Три дополнительные порции (3×77 г 3,4-дихлорфенил N,N-диэтилкарбамата) подвергали реакции, обрабатывали и затем объединяли с предыдущей. Полученный остаток суспендировали в PE (500 мл) и затем фильтровали, получая 300 г 3,4-дихлор-2-йодфенил N,N-диэтилкарбамата. Фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (50/1), с получением еще 75 г чистого продукта. 3,4-дихлор-2-йодфенил N,N-диэтилкарбамат (375 г, 83% на 2 стадии) получали в виде почти белого твердого вещества: ЖХ-МС (ESI), рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{INO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388, 390 (3:2), найдено 388, 390 (3:2); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,55 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия c.

К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-йодфенил N,N-диэтилкарбамата (200 г, 0,52 моль) в EtOH (1,50 л) прибавляли NaOH (165 г, 4,1 моль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ледяной водой (1,5 л). Затем смесь подкисляли водным раствором HCl

(6 N) до pH 3. Полученную смесь экстрагировали EA (3×1 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (800 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3,4-дихлор-2-йодфенола в виде коричневого масла (202 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI), рассчитано для C₆H₃Cl₂I O [M-H]⁻: 287, 289 (3:2), найдено 287, 289 (3:2).

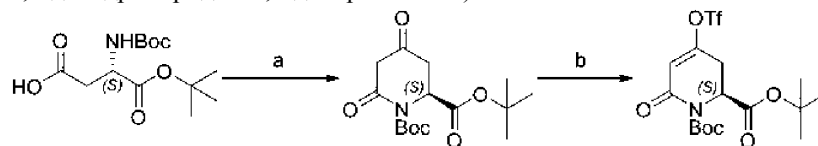
Стадия d.

К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-йодфенола (220 г, 0,76 моль) в DMF (700 мл) добавляли K₂CO₃ (210 г, 1,52 моль) и MeI (119 г, 0,84 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Другую партию (100 г 3,4-дихлор-2-йодфенола) подвергали реакции и объединяли с предыдущей. Полученную смесь разбавляли водой (5 л) при комнатной температуре. Полученную смесь затем экстрагировали EA (3×1 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (4×400 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в PE (300 мл) и затем фильтровали, получая 128 г целевого продукта. Фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью PE/EA (40/1), с получением дополнительных 64 г целевого продукта. 1,2-дихлор-3-йод-4-метоксибензол (192 г, 78% на 2 стадии) получали в виде светло-желтого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H).

Стадия e.

К раствору 1,2-дихлор-3-йод-4-метоксибензола (100 г, 0,33 моль) в THF (1,2 л) по каплям прибавляли i-PrMgCl (182 мл, 0,36 моль) при 0°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. По каплям прибавляли B(OMe)₃ (86 г, 0,83 моль) при 0°C. Затем реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч. Затем по каплям прибавляли водный раствор H₂SO₄ (5%, 500 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь экстрагировали EA (2×500 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (500 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали. Остаток перемешивали в DCM (200 мл) и затем фильтровали с получением промежуточного соединения 3 ((2,3-дихлор-6-метоксифенил)бороновой кислоты) в виде почти белого твердого вещества (55 г, 76%): ЖХ-МС (ESI) вычислено для C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₄ [M-H]⁻: 219, 221 (3:2), найдено 219, 221 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

Пример 3. Промежуточное соединение 4 (1,2-ди-трет-бутил (2S)-6-оксо-4-(трифторметансульфонилокси)-2,3-дигидропиридин-1,2-дикарбоксилат)



Промежуточное соединение 4

Стадия a.

К раствору (3S)-4-(трет-бутокси)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-оксобутановой кислоты (5,0 г, 17,28 ммоль) в DCM (70 мл) при 0°C прибавляли EDCI (4,97 г, 25,92 ммоль), DMAP (3,17 г, 25,92 ммоль) и кислоту Мельдрума (2,49 г, 17,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем промывали водным раствором KHSO₄ (30 мл).

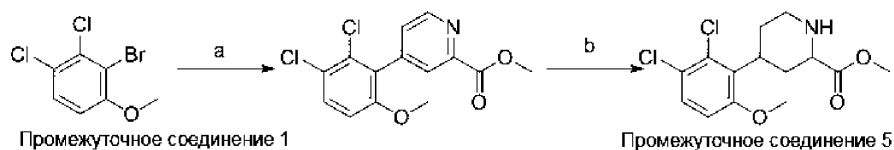
Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (170 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Полученную смесь охлаждали, промывали водным раствором KHSO₄ (60 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали DCM/PE (1/2, 25 мл) с получением 1,2-ди-трет-бутил (2S)-4,6-диоксопиридин-1,2-дикарбоксилата в виде почти белого твердого вещества (3 г, 55%): ЖХ-МС (ESI), рассчитано для C₁₅H₂₃NO₆ [M+H-100]⁺: 214, найдено 214; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,09 (дд, J=6,9, 2,2 Гц, 1H), 3,55 (д, J=19,5 Гц, 1H), 3,39 (д, J=19,4 Гц, 1H), 3,04 (дд, J=17,6, 2,2 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=17,6, 6,9 Гц, 1H), 1,57 (с, 9H), 1,48 (с, 9H).

Стадия b.

К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S)-4,6-диоксопиридин-1,2-дикарбоксилата (1,0 г, 3,19 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям прибавляли DIPEA (1,67 мл, 12,90 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. К этому по каплям прибавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,08 г, 3,83 ммоль) при 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 10 мл водного раствора NaHCO₃. Водную фазу экстрагировали DCM (10 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 4 (1,2-ди-трет-бутил (2S)-6-оксо-4-(трифторметансульфонилокси)-2,3-дигидропиридин-1,2-дикарбоксилат) в виде коричнево-

го твердого вещества (2,6 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{22}F_3NO_8S$ $[M+H]^+$: 446, найдено 446.

Пример 4. Промежуточное соединение 5 (метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилат)



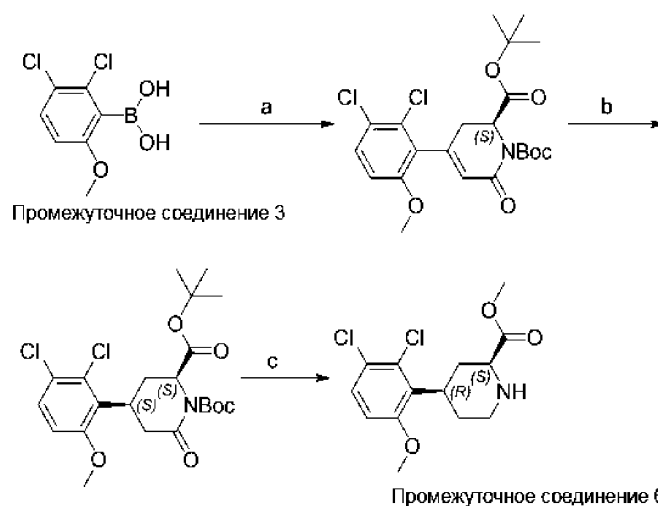
Стадия а.

К раствору 2-бром-3,4-дихлор-1-метоксибензола (промежуточное соединение 1, пример 1) (5 г, 0,02 ммоль, 1 экв.) и метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата (6,2 г, 0,02 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане и воде прибавляли Na_2CO_3 (6,2 г, 0,06 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (3,2 г, 0,2 экв.). После перемешивания в течение 3 ч при $80^\circ C$ в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (3:1) с получением метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата (1 г, 16,4%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$ $[M+H]^+$: 312, 314 (3:2), найдено 312, 314 (3:2). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,78 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,16 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,78 (с, 3H).

Стадия б.

К раствору PtO_2 (65,5 мг, 0,29 ммоль, 0,3 экв.) и метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) в MeOH порциями прибавляли HCl (6 М, 1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 дней при $30^\circ C$ в атмосфере водорода. Твердое вещество отфильтровывали и промывали MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 5 (метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата) (200 мг, 52,32%) в виде желтого масла: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ $[M+H]^+$: 318, 320 (3:2), найдено 318, 320 (3:2). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,47 (дд, $J=11,9, 3,0$ Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,76 (тд, $J=12,4, 2,9$ Гц, 1H), 2,45-2,27 (м, 2H), 1,90 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=13,1$ Гц, 1H).

Пример 5. Промежуточное соединение 6 (метил (2S,4R)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилат)



Стадия а.

К смеси 1,2-ди-трет-бутил (2S)-6-оксо-4-(трифторметансульфонилокси)-2,3-дигидропиридин-1,2-дикарбоксилата (промежуточное соединение 4, пример 3) (2,52 г, неочищенный), 2,3-дихлор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (промежуточное соединение 3, пример 2) (700 мг, 3,17 ммоль) и Na_2CO_3 (1,01 г, 9,51 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (5 мл) прибавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (130 мг, 0,16 ммоль) одной порцией при комнатной температуре. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували азотом 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 3 ч в атмосфере азота и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (30 мл) и промывали солевым раствором (2×15 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (5/1) с получением 1,2-ди-трет-бутил (2S)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-6-оксо-2,3-дигидропиридин-1,2-дикарбоксилата в виде светло-желтого пенообразного вещества (900 мг, 60%): ЖХ-

МС (ESI), рассчитано для $C_{22}H_{21}Cl_2N_7O_6$ $[M+H-100]^+$: 372, 374 (3:2), найдено 372, 374 (3:2); 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,94 (дд, $J=7,2$, 1,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,13 (д, $J=18,5$ Гц, 1H), 2,89 (д, $J=18,3$ Гц, 1H), 1,59 (с, 9H), 1,49 (с, 9H).

Стадия б.

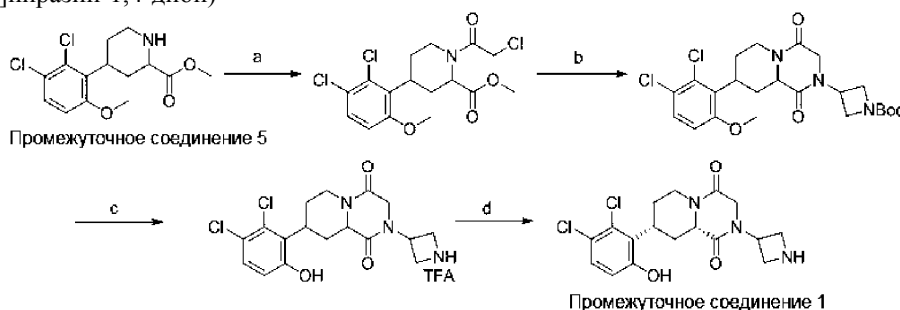
К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-6-оксо-2,3-дигидропиперидин-1,2-дикарбоксилата (900 мг, 1,91 ммоль) в EA (50 мл) и AcOH (0,50 мл) прибавляли PtO_2 (150 мг, 0,66 ммоль) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували 3 раза водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (1,5 атм) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (5/1) с получением 1,2-ди-трет-бутил (2S,4S)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-6-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата в виде бесцветного пенообразного вещества (550 мг, 61%): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{22}H_{29}Cl_2NO_6$ $[M+H-100]^+$: 474, 476 (3:2), найдено 474, 476 (3:2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,61 (дд, $J=8,7$, 7,2 Гц, 1H), 4,01-3,87 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,40-3,23 (м, 1H), 2,66-2,48 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,49 (с, 9H).

Стадия с.

К раствору 1,2-ди-трет-бутил (2S,4S)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-6-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (550 мг, 1,16 ммоль) в THF (10 мл) прибавляли $BH_3 \cdot Me_2S$ (0,21 мл, 2,11 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем по каплям добавляли 10 мл MeOH при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Далее прибавляли 6 мл водного раствора HCl (6 M). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением промежуточного соединения 6 (метил (2S,4R)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата) (125 мг, 34%) в виде бесцветного масла: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ $[M+H]^+$: 318, 320 (3:2), найдено 318, 320 (3:2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,38 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,69-3,53 (м, 1H), 3,47 (дд, $J=11,9$, 3,0 Гц, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,76 (тд, $J=12,4$, 2,9 Гц, 1H), 2,45-2,25 (м, 2H), 1,90 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=13,0$ Гц, 1H).

Примеры 6-8 описывают синтезы и/или характеристики типичных представителей соединений формулы I, раскрытых в настоящем документе.

Пример 6. Соединение 1 ((8R,9aS)-2-(азетидин-3-ил)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)октагидро-1-пиридо[1,2-а]пиазин-1,4-дион)



Стадия а.

К перемешиваемому раствору метил 4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 5, пример 4) (400 мг, 1,01 ммоль, 80%) и TEA (509 мг, 5,03 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (170 мг, 1,51 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем концентрировали с получением метил 1-(2-хлорацетил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (500 мг, неочищенный): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{18}Cl_3NO_4$ $[M+H]^+$: 394, 396 (1:1), найдено 394, 396 (1:1).

Стадия б.

К перемешиваемому раствору метил 1-(2-хлорацетил)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата (500 мг, 1,27 ммоль) и TEA (385 мг, 3,80 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата (327 мг, 1,90 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EA (20 мл). Раствор промывали солевым раствором (2×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением трет-бутил 3-[8-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1,4-диоксо-октагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил]азетидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневого масла (285 мг, 45%): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_5$ $[M+H]^+$: 498, 500 (3:2), найдено 498, 500 (3:2).

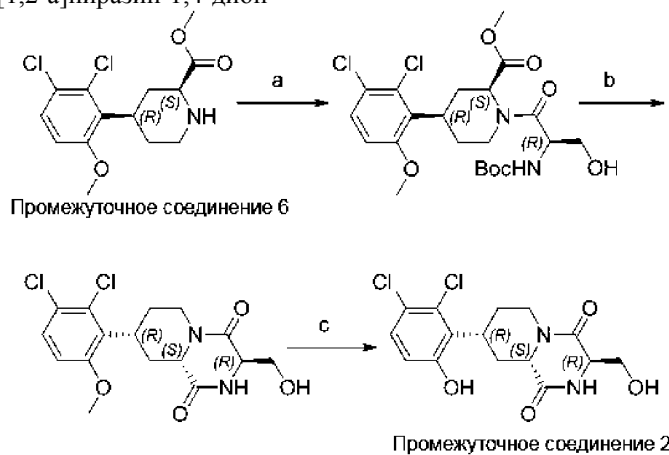
Стадия с.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-[8-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1,4-диоксо-октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пирозин-2-ил]азетидин-1-карбоксилата (285 мг, 0,29 ммоль, 80%) в DCM (5 мл) прибавляли VBr_3 (0,51 мл, 2,03 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Значение pH доводили до 7 прибавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и полученный раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: колонка Xselect CSH OBD 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 7% В до 25% В за 9 мин; детектор: UV 220 нм; время удерживания: 8,20 мин. Фракции, содержащие нужный продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(азетидин-3-ил)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пирозин-1,4-дион трифторуксусная кислота в виде почти белого твердого вещества (120 мг, 86%): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384, 386 (3:2), найдено 384, 386 (3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,04-4,95 (м, 1H), 4,75-4,60 (м, 1H), 4,30-4,04 (м, 3H), 3,98-3,83 (м, 2H), 3,82-3,58 (м, 3H), 2,87-2,71 (м, 1H), 2,61-2,40 (м, 2H), 2,14 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,64 (д, $J=13,2$ Гц, 1H).

Стадия d.

2-(Азетидин-3-ил)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пирозин-1,4-дион (120 мг, 0,31 ммоль) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex (0,2% IPA), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В за 21 мин; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 17,719 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1 ((8R,9aS)-2-(азетидин-3-ил)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пирозин-1,4-дион) в виде почти белого твердого вещества (30 мг, 25%): ЖХ-МС (ESI), вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384, 386 (3:2), найдено 384, 386 (3:2). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,02-4,93 (м, 1H), 4,75-4,63 (м, 1H), 4,29-4,04 (м, 3H), 4,04-3,90 (м, 2H), 3,87-3,67 (м, 3H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,60-2,40 (м, 2H), 2,15 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,63 (д, $J=13,2$ Гц, 1H).

Пример 7. Соединение 2 ((3R,8R,9aS)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидрокси-метил)-гексагидро-2Н-пиридо[1,2-а]пирозин-1,4-дион



Стадия а.

К перемешиваемому раствору (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропановой кислоты (97 мг, 0,47 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (113 мг, 0,59 ммоль) и НОВТ (80 мг, 0,59 ммоль) при комнатной температуре. Затем прибавляли TEA (119 мг, 1,18 ммоль) и метил (2S,4R)-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилат (промежуточное соединение 6, пример 5) (125 мг, 0,40 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 12 ч, затем выливали в H_2O (10 мл) и экстрагировали EA (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (3×5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% В до 60% В за 8 мин; детектор: UV 220 нм; время удерживания: 7.12. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (2S,4R)-1-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропаноил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата в виде светло-желтого пенообразного вещества (35 мг, 18%): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505, 507 (3:2), найдено 505, 507 (3:2).

Стадия b.

К перемешиваемому раствору метил (2S,4R)-1-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропаноил]-4-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пиперидин-2-карбоксилата (35 мг, 0,07 ммоль) в

DCM (1 мл) прибавляли TFA (0,5 мл, 6,73 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (3 мл). Затем прибавляли TEA (21 мг, 0,21 ммоль) и реакцию перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (3R,8R,9aS)-8-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-3-(гидроксиметил)-гексагидро-2H-пиридо[1,2-a]пирозин-1,4-диона в виде светло-желтого масла (80 мг, неочищенного): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M+H]^+$: 373, 375 (3:2), найдено 373, 375 (3:2).

Стадия с.

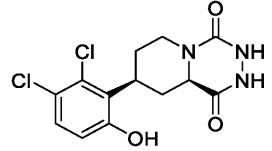
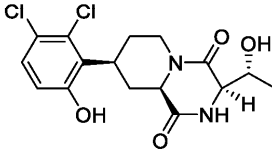
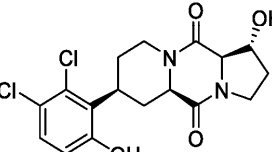
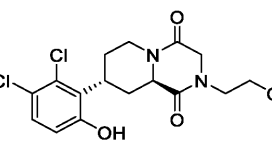
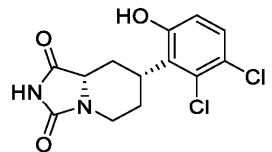
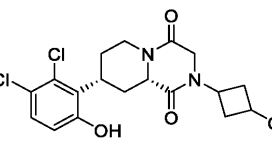
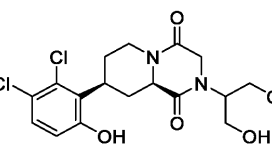
К перемешиваемому раствору (3R,8R,9aS)-8-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-3-(гидроксиметил)гексагидро-2H-пиридо[1,2-a]пирозин-1,4-диона (80 мг, неочищенный) в DCM (2 мл) прибавляли $VBBr_3$ (0,2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем по каплям прибавляли к 3 мл MeOH при 0°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD Prep Column, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 40% В за 7 мин; детектор: UV 220 нм; время удерживания: 6,58 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2 ((3R,8R,9aS)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидроксиметил)-гексагидро-2H-пиридо[1,2-a]пирозин-1,4-дион) в виде почти белого твердого вещества (12,3 мг): ЖХ-МС (ESI), рассчитано для $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_4$ $[M+H]^+$: 359, 361 (3:2), найдено 359, 361 (3:2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,14-3,96 (м, 3H), 3,75 (дд, J=11,0, 2,6 Гц, 2H), 2,78 (тд, J=13,2, 3,0 Гц, 1H), 2,59-2,41 (м, 2H), 2,26-2,15 (м, 1H), 1,66 (д, J=13,3 Гц, 1H).

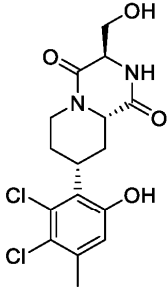
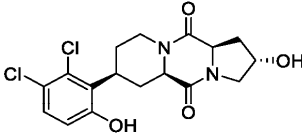
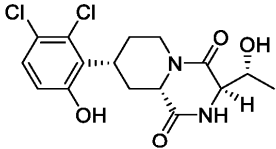
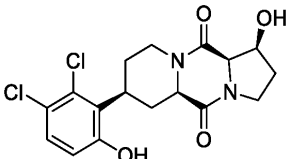
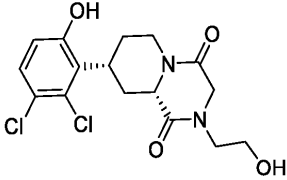
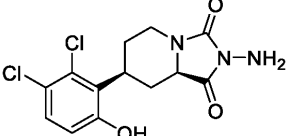
Пример 8. Следующие соединения были получены аналогично соединению 1 (пример 6) или соединению 2 (пример 7) и/или способом, известным в данной области.

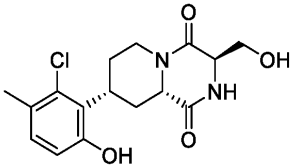
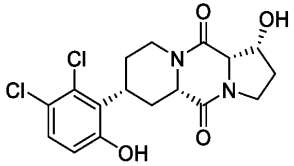
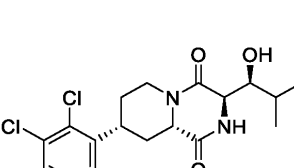
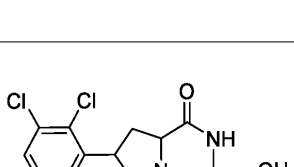
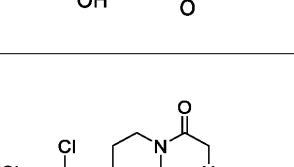
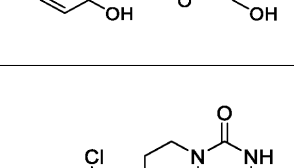
Таблица 1а

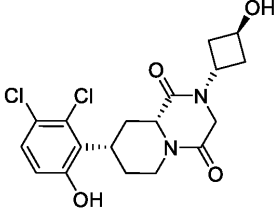
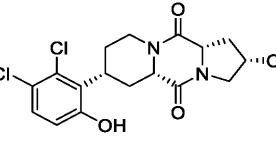
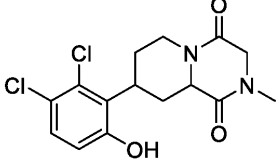
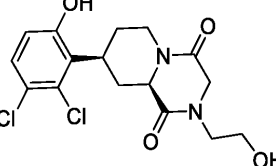
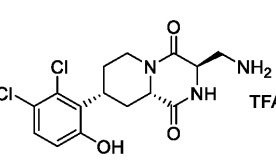
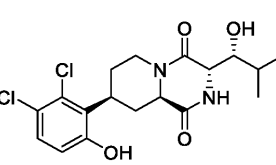
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
3		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1 <i>S</i>)-1-гидроксиэтил]-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 4,78–4,68 (м, 1 <i>H</i>), 4,32–4,23 (м, 1 <i>H</i>), 4,06 (дд, <i>J</i> = 12,2, 3,4 Гц, 1 <i>H</i>), 3,86–3,80 (м, 1 <i>H</i>), 3,78–3,66 (м, 1 <i>H</i>), 2,77 (тд, <i>J</i> = 13,3, 3,1 Гц, 1 <i>H</i>), 2,56–2,41 (м, 2 <i>H</i>), 2,27–2,19 (м, 1 <i>H</i>), 1,66 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1 <i>H</i>), 1,27 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3 <i>H</i>).
4		(3 <i>S</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метил-октагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 343, 345 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Гц, 1 <i>H</i>), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 4,74–4,63 (м, 1 <i>H</i>), 4,19–4,04 (м, 2 <i>H</i>), 3,87–3,73 (м, 1 <i>H</i>), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1 <i>H</i>), 2,64–2,40 (м, 2 <i>H</i>), 2,19–2,12 (м, 1 <i>H</i>), 1,68–1,59 (м, 1 <i>H</i>), 1,50 (дд, <i>J</i> = 11,1, 6,9 Гц, 3 <i>H</i>).
5		8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-[3-гидроксициклобутил]-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион, изомер 4	[M+H] ⁺ : 399, 401 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 5,16–5,00 (м, 1 <i>H</i>), 4,75–4,64 (м, 1 <i>H</i>), 4,42–4,32 (м, 1 <i>H</i>), 4,21–4,05 (м, 3 <i>H</i>), 3,85–3,70 (м, 1 <i>H</i>), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,1 Гц, 1 <i>H</i>), 2,66–2,38 (м, 4 <i>H</i>), 2,29–2,12 (м, 3 <i>H</i>), 1,74–1,56 (м, 1 <i>H</i>).
6		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидроксиметил)-2-метил-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 4,78–4,70 (м, 1 <i>H</i>), 4,08 (дд, <i>J</i> = 12,2, 3,4 Гц, 1 <i>H</i>), 4,05–4,02 (м, 1 <i>H</i>), 4,00–3,96 (м, 2 <i>H</i>), 3,80–3,63 (м, 1 <i>H</i>), 3,00 (с, 3 <i>H</i>), 2,78 (тд, <i>J</i> = 13,3, 3,2 Гц, 1 <i>H</i>), 2,54–2,39 (м, 2 <i>H</i>), 2,32–2,24 (м, 1 <i>H</i>), 1,70–1,61 (м, 1 <i>H</i>).
7		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-rel-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-(2-гидроксиэтил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[M+H] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1 <i>H</i>), 4,74–4,65 (м, 1 <i>H</i>), 4,33–4,09 (м, 3 <i>H</i>), 3,84–3,71 (м, 3 <i>H</i>), 3,59–3,47 (м, 2 <i>H</i>), 2,80 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1 <i>H</i>), 2,62–2,40 (м, 2 <i>H</i>), 2,21–2,13 (м, 1 <i>H</i>), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1 <i>H</i>).
8		9-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-декагидропиридо[1,2- <i>a</i>][1,4]дизаепин-1,5-дион	[M+H] ⁺ : 343, 345 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1 <i>H</i>), 6,75 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1 <i>H</i>), 4,59 (дд, <i>J</i> = 12,3, 4,0 Гц, 1 <i>H</i>), 4,07–3,94 (м, 1 <i>H</i>), 3,91–3,76 (м, 1 <i>H</i>), 3,73–3,61 (м, 1 <i>H</i>), 3,61–3,48 (м, 1 <i>H</i>), 3,46–3,36 (м, 1 <i>H</i>), 3,09–2,93 (м, 2 <i>H</i>), 2,80–2,68 (м, 1 <i>H</i>), 2,33–2,20 (м, 1 <i>H</i>), 1,91–1,77 (м, 2 <i>H</i>).

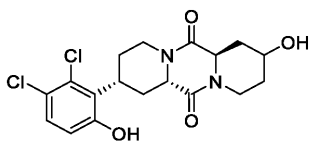
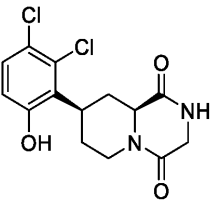
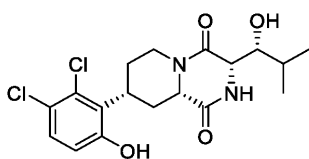
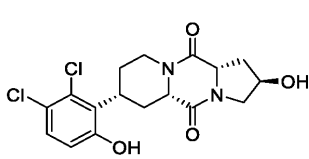
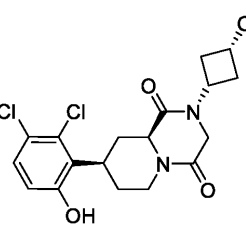
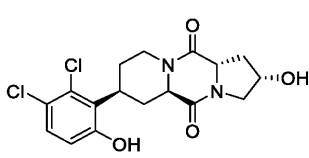
9		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-тетрагидроимидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-дион, диастереоизомер 1	[M+H] ⁺ : 315, 317 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,16 (дд, <i>J</i> = 13,3, 4,9 Гц, 1H), 4,10 (дд, <i>J</i> = 12,1, 4,4 Гц, 1H), 3,76–3,61 (м, 1H), 3,03 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,6 Гц, 1H), 2,50–2,34 (м, 2H), 2,04–1,95 (м, 1H), 1,67–1,57 (м, 1H).
10		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-2-(азетидин-3-ил)-8-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пиразин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[M+H] ⁺ : 384, 386 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,03–4,91 (м, 1H), 4,77–4,64 (м, 1H), 4,26–4,07 (м, 3H), 3,98–3,86 (м, 2H), 3,77–3,66 (м, 2H), 3,31–3,22 (м, 1H), 2,81 (тд, <i>J</i> = 13,1, 2,9 Гц, 1H), 2,45–2,34 (м, 1H), 1,98–1,86 (м, 1H), 1,84–1,56 (м, 2H).
11		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(3 <i>R</i>)-этилгексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пиразин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 357, 359 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,78–4,69 (м, 1H), 4,18–4,09 (м, 2H), 3,87–3,72 (м, 1H), 2,80 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,59–2,40 (м, 2H), 2,23–2,13 (м, 1H), 2,11–1,97 (м, 1H), 1,89–1,75 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 0,93 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).
12		(1 <i>S</i> ,5 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-гидроксигексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирроло[1,2- <i>d</i>]пиразин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион	[M+H] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,14 (с, 1H), 7,31 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,24 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 4,52–4,45 (м, 1H), 4,45–4,39 (м, 1H), 4,16–4,11 (м, 1H), 4,10–4,03 (м, 1H), 3,77–3,63 (м, 2H), 3,32–3,26 (м, 1H), 2,81–2,70 (м, 1H), 2,43–2,34 (м, 1H), 2,29–2,17 (м, 1H), 2,03–1,83 (м, 2H), 1,83–1,74 (м, 1H), 1,55–1,43 (м, 1H).
13		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидроксиметил)-2-метилгексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пиразин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,20 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76–4,68 (м, 1H), 4,09 (дд, <i>J</i> = 12,2, 2,8 Гц, 1H), 4,04–3,99 (м, 1H), 3,99–3,90 (м, 2H), 3,86–3,68 (м, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,92–2,73 (м, 2H), 2,57–2,42 (м, 1H), 2,11 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1,60 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H).
14		8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-[3-гидроксициклобутил]-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пиразин-1,4-дион, изомер 1	[M+H] ⁺ : 399, 401 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74–4,65 (м, 1H), 4,35–4,21 (м, 1H), 4,17–4,04 (м, 3H), 4,04–3,95 (м, 1H), 3,85–3,72 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,65–2,53 (м, 2H), 2,53–2,40 (м, 2H), 2,19–2,06 (м, 3H), 1,69–1,60 (м, 1H).

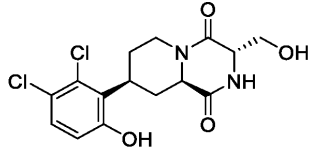
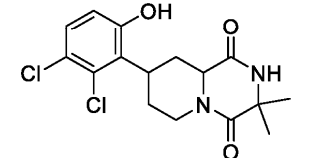
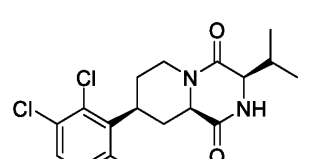
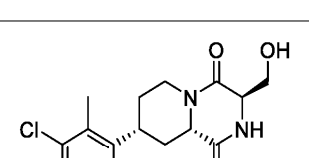
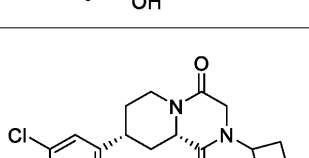
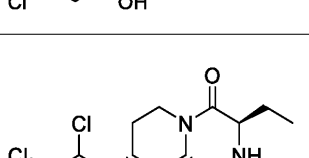
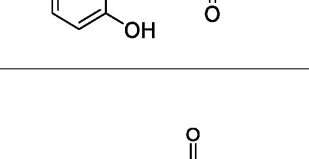
15		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-фенил)гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>d</i>][1,2,4]триазин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 330, 332 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,15 (уш.с, 1H), 10,13 (с, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,66 (дд, <i>J</i> = 11,5, 2,7 Гц, 1H), 3,50–3,36 (м, 1H), 3,13–3,01 (м, 1H), 2,73–2,56 (м, 2H), 2,49–2,42 (м, 1H), 2,37 –2,23 (м, 1H), 1,70–1,59 (м, 1H), 1,44–1,33 (м, 1H)
16		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-фенил)-3-[(1 <i>R</i>)-1-гидроксиэтил]гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,70 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,77–4,64 (м, 1H), 4,33–4,21 (м, 1H), 4,19–4,05 (м, 2H), 3,90–3,71 (м, 1H), 2,82–2,57 (м, 2H), 2,52–2,35 (м, 1H), 2,23–2,11 (м, 1H), 1,63 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 1,22 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H).
17		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-гидроксигексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирроло[1,2- <i>d</i>]пирозин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион, изомер 2	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,69–4,59 (м, 1H), 4,40 (к, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,15–4,03 (м, 1H), 3,94 (д, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 3,88–3,68 (м, 2H), 3,54–3,42 (м, 1H), 2,83 (тд, <i>J</i> = 13,0, 3,0 Гц, 1H), 2,62 (к, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,54–2,40 (м, 1H), 2,34–2,21 (м, 1H), 2,07–1,96 (м, 1H), 1,95–1,81 (м, 1H), 1,66–1,56 (м, 1H).
18		(8 <i>R</i> ,9 <i>aR</i>)-rel-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-фенил)-2-(2-гидроксиэтил)-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,23 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,72–4,66 (м, 1H), 4,31–4,09 (м, 2H), 3,89–3,67 (м, 4H), 3,68–3,46 (м, 3H), 2,77–2,67 (м, 1H), 2,62–2,48 (м, 1H), 2,26–2,14 (м, 1H), 1,82–1,69 (м, 1H).
19		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)тетрагидроимидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-дион, диастереоизомер 2	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 315, 317 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,24 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,62 (дд, <i>J</i> = 10,4, 6,4 Гц, 1H), 3,78–3,66 (м, 1H), 3,62–3,51 (м, 2H), 2,56–2,42 (м, 2H), 2,11–2,00 (м, 1H), 1,82–1,72 (м, 1H).
20		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-rel-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-фенил)-2-(3-гидроксицикло-бутил)-гексагидро-пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 399, 401 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74–4,66 (м, 1H), 4,33–4,23 (м, 1H), 4,18–4,04 (м, 3H), 4,04–3,95 (м, 1H), 3,85–3,71 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,66–2,53 (м, 2H), 2,53–2,39 (м, 2H), 2,20–2,05 (м, 3H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H).
21		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-фенил)-2-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 403, 405 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,75–4,64 (м, 1H), 4,51–4,32 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,18–4,10 (м, 1H), 3,91–3,69 (м, 5H), 2,81 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 2,64–2,41 (м, 2H), 2,25 –2,13 (м, 1H), 1,70–1,60 (м, 1H).

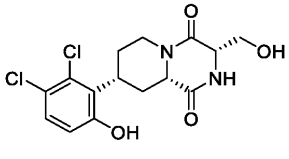
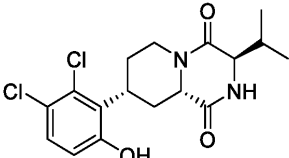
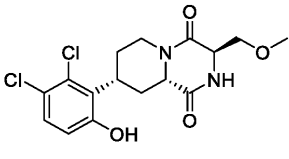
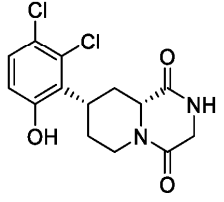
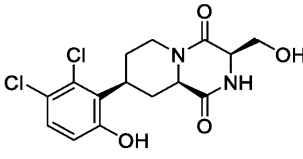
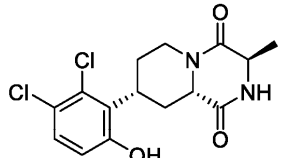
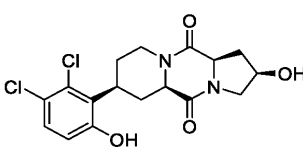
22		<p>(8<i>R</i>,9<i>aS</i>)-rel-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-4-метилфенил)-3-((3<i>R</i>)-гидроксиметил)-гексагидро-2<i>H</i>-пиридо[1,2-<i>a</i>]пирозин-1,4-дион</p>	<p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺: 373, 375 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,68 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,78–4,66 (м, 1H), 4,13–3,93 (м, 3H), 3,79–3,63 (м, 2H), 2,85–2,38 (м, 3H), 2,31 (д, <i>J</i> = 3,1 Гц, 3H), 2,26–2,08 (м, 1H), 1,62 (т, <i>J</i> = 15,1 Гц, 1H).</p>
23		<p>7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидроксигексагидро-1<i>H</i>-пиридо[1,2-<i>a</i>]пирроло[1,2-<i>d</i>]пирозин-5,11(5<i>aH</i>,11<i>aH</i>)-дион, изомер 1</p>	<p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺: 385, 387 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 4,77–4,69 (м, 1H), 4,58–4,45 (м, 2H), 3,95–3,80 (м, 1H), 3,80–3,64 (м, 3H), 3,55–3,35 (м, 1H), 2,90–2,74 (м, 1H), 2,56–1,99 (м, 4H), 1,93–1,79 (м, 1H).</p>
24		<p>(3<i>R</i>,8<i>R</i>,9<i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1<i>R</i>)-1-гидроксиэтил]гексагидро-2<i>H</i>-пиридо[1,2-<i>a</i>]пирозин-1,4-дион</p>	<p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺: 373, 375 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,72 (д, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H), 4,28–4,16 (м, 1H), 4,16–4,04 (м, 2H), 3,87–3,69 (м, 1H), 2,77 (т, <i>J</i> = 12,9 Гц, 1H), 2,59–2,38 (м, 2H), 2,20 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 1,65 (л, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 1,19 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 3H).</p>
25		<p>(1<i>S</i>,5<i>aR</i>,7<i>S</i>,11<i>aR</i>)-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-гидроксигексагидро-1<i>H</i>-пиридо[1,2-<i>a</i>]пирроло[1,2-<i>d</i>]пирозин-5,11(5<i>aH</i>,11<i>aH</i>)-дион</p>	<p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺: 385, 387 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,12 (с, 1H), 7,30 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,22 (д, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 4,61–4,51 (м, 1H), 4,43–4,38 (м, 1H), 4,10–4,01 (м, 2H), 3,81–3,69 (м, 1H), 3,53 (уш.с, 1H), 3,31–3,20 (м, 1H), 2,70–2,59 (м, 1H), 2,35–2,17 (м, 2H), 2,13–2,04 (м, 1H), 2,04–1,89 (м, 1H), 1,82–1,72 (м, 1H), 1,62–1,50 (м, 1H).</p>
26		<p>(8<i>R</i>,9<i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-(2-гидроксиэтил)-гексагидропиридо[1,2-<i>a</i>]пирозин-1,4-дион</p>	<p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺: 373, 375 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76–4,66 (м, 1H), 4,34–4,16 (м, 2H), 4,16–4,06 (м, 1H), 3,87–3,71 (м, 3H), 3,59–3,46 (м, 2H), 2,80 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,62–2,41 (м, 2H), 2,23–2,12 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H).</p>
27		<p>(7<i>S</i>,8<i>aR</i>)-2-амино-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-тетрагидроимидазо[1,5-<i>a</i>]пиридин-1,3(2<i>H</i>,5<i>H</i>)-дион</p>	<p>[<i>M</i>+<i>H</i>]⁺: 330, 332 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,21 (дд, <i>J</i> = 13,4, 5,1 Гц, 1H), 4,10 (дд, <i>J</i> = 12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,79–3,64 (м, 1H), 3,09 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,5 Гц, 1H), 2,51–2,34 (м, 2H), 2,08–1,98 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H).</p>

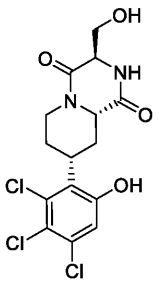
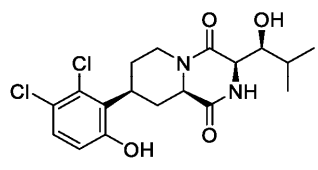
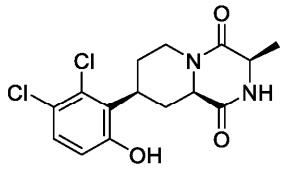
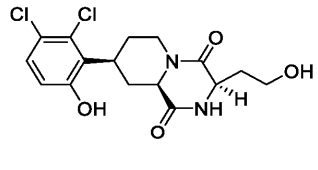
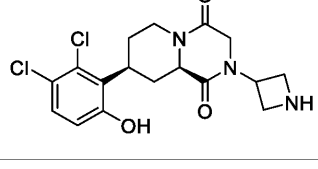
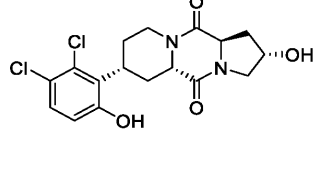
28		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-rel-8-(2-хлор-6-гидрокси-3-метилфенил)-3-((3 <i>R</i>)-гидроксиметил)-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 339, 341 (3:1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,01-6,92 (м, 1H), 6,66-6,57 (м, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,13-3,92 (м, 3H), 3,84-3,68 (м, 2H), 2,82-2,44 (м, 3H), 2,28 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 3H), 2,25-2,09 (м, 1H), 1,61 (т, <i>J</i> = 14,1 Гц, 1H).
29		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-гидроксигексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирроло[1,2- <i>d</i>]пирозин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион, изомер 1	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 4,42 (к, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,19-4,12 (м, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,78-3,63 (м, 2H), 3,55-3,43 (м, 1H), 2,84 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,3 Гц, 1H), 2,52-2,38 (м, 2H), 2,33-2,19 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,74-1,65 (м, 1H).
30		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1 <i>S</i>)-1-гидрокси-2-метилпропил]-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 401, 403 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,79-4,70 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 4,06 (дд, <i>J</i> = 12,2, 3,4 Гц, 1H), 3,80-3,64 (м, 1H), 3,58 (дд, <i>J</i> = 10,1, 1,5 Гц, 1H), 2,76 (тд, <i>J</i> = 13,3, 3,1 Гц, 1H), 2,55-2,42 (м, 2H), 2,28-2,19 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 1H), 1,66 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 1,06 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,97 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).
31		(3 <i>R</i>)-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидроксиметил)гексагидропирроло[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 345, 347 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,38 (с, 1H), 8,16 (д, <i>J</i> = 3,6 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,83 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,29 (т, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 4,39 (дд, <i>J</i> = 11,3, 6,4 Гц, 1H), 4,21-4,08 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,63-3,43 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,28-2,14 (м, 1H).
32		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 403, 405 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,85-3,71 (м, 5H), 2,81 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,0 Гц, 1H), 2,64-2,43 (м, 2H), 2,23 -2,13 (м, 1H), 1,67-1,57 (м, 1H).
33		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>d</i>][1,2,4]триазин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 330, 332 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,14 (уш.с, 1H), 10,12 (с, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 3,66 (дд, <i>J</i> = 11,4, 2,7 Гц, 1H), 3,48-3,36 (м, 1H), 3,08 (д, <i>J</i> = 11,8 Гц, 1H), 2,73-2,56 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 12,3 Гц, 1H), 1,44-1,34 (м, 1H).

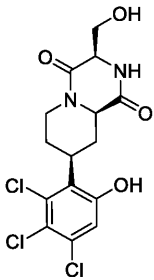
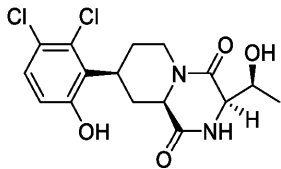
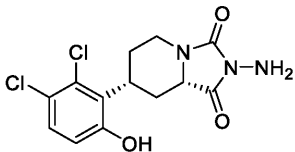
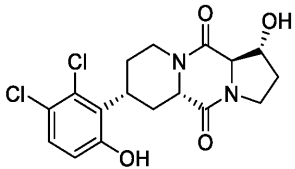
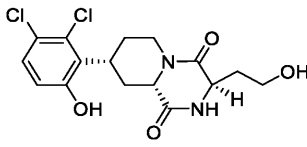
34		8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-[3-гидроксициклобутил]-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,4-дион, изомер 3	[M+H] ⁺ : 399, 401 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74-4,61 (м, 1H), 4,34-4,21 (м, 1H), 4,17-4,04 (м, 3H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,87-3,70 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,54-2,39 (м, 2H), 2,20-2,04 (м, 3H), 1,68-1,59 (м, 1H).
35		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидроксигексагидро-1H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пиазино[1,2- <i>d</i>]пиазин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-диона, изомер 4	[M+H] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,56-4,47 (м, 2H), 4,19-4,08 (м, 1H), 3,99-3,75 (м, 2H), 3,38 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 2,86 (тд, <i>J</i> = 13,0, 3,0 Гц, 1H), 2,66 (к, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,55-2,33 (м, 2H), 2,12-1,99 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H).
36		8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-метил-октагидро-1H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 343, 345 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,20-4,02 (м, 3H), 3,84-3,70 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 2,59-2,41 (м, 2H), 2,20-2,13 (м, 1H), 1,68 -1,58 (м, 1H).
37		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-(2-гидроксиэтил)-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74-4,66 (м, 1H), 4,34-4,15 (м, 2H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,86-3,68 (м, 3H), 3,60-3,46 (м, 2H), 2,80 (тд, <i>J</i> = 13,0, 3,0 Гц, 1H), 2,62-2,40 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H).
38		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-rel -3-((3 <i>R</i>)-аминометил)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-гексагидро-2H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,4-дион трифторуксусная кислота	[M+H] ⁺ : 358, 360 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,23 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,74 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 4,81-4,71 (м, 1H), 4,50-4,32 (м, 1H), 4,19-4,07 (м, 1H), 3,86-3,72 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,81 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,0 Гц, 1H), 2,67-2,40 (м, 2H), 2,29-2,10 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ -77,03.
39		(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1 <i>R</i>)-1-гидрокси-2-метилпропил]-гексагидро-2H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пиазин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 401, 403 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,70 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,06 -3,98 (м, 1H), 3,85-3,65 (м, 1H), 3,57 (дд, <i>J</i> = 10,0, 1,7 Гц, 1H), 2,92-2,66 (м, 2H), 2,56-2,42 (м, 1H), 2,09 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1,85-1,71 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,04 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,95 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).

40		(2 <i>R</i> ,6 <i>aR</i> ,12 <i>aS</i>)-2-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-8-гидроксиоктагидродипиридо[1,2- <i>a</i> :1',2'- <i>d</i>]пиперазин-6,12(2 <i>H</i> ,6 <i>aH</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 399, 401 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77–4,68 (м, 1H), 4,68–4,60 (м, 1H), 4,19–4,06 (м, 2H), 3,94–3,72 (м, 2H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,68 (тд, <i>J</i> = 13,4, 2,8 Гц, 1H), 2,62–2,55 (м, 1H), 2,55–2,40 (м, 2H), 2,24–2,14 (м, 1H), 2,05–1,95 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 1,50–1,28 (м, 2H).
41		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пиперазин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 329, 331 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76–4,65 (м, 1H), 4,16–4,06 (м, 1H), 4,06–3,98 (м, 2H), 3,85–3,69 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,62–2,38 (м, 2H), 2,21–2,11 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H).
42		(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1 <i>R</i>)-1-гидрокси-2-метилпропил]-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пиперазин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 401, 403 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,78–4,70 (м, 1H), 4,15–4,10 (м, 1H), 4,06 (дд, <i>J</i> = 12,2, 3,4 Гц, 1H), 3,80–3,62 (м, 1H), 3,61–3,55 (м, 1H), 2,76 (тд, <i>J</i> = 13,3, 3,1 Гц, 1H), 2,57–2,41 (м, 2H), 2,30–2,20 (м, 1H), 1,86–1,73 (м, 1H), 1,69–1,63 (м, 1H), 1,06 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,97 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).
43		(2 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aS</i>)-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидроксигексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пироло[1,2- <i>d</i>]пиперазин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,73–4,62 (м, 1H), 4,55–4,43 (м, 2H), 4,27–4,17 (м, 1H), 3,90 (дд, <i>J</i> = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 3,79–3,61 (м, 1H), 3,40 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 2,85 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,2 Гц, 1H), 2,56–2,33 (м, 3H), 2,32–2,22 (м, 1H), 2,12–2,01 (м, 1H), 1,75–1,62 (м, 1H).
44		8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-[3-гидроксициклобутил]-гексагидропиридо[1,2- <i>a</i>]пиперазин-1,4-дион, изомер 2	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 399, 401 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,73–4,65 (м, 1H), 4,33–4,21 (м, 1H), 4,17–4,03 (м, 3H), 4,03–3,93 (м, 1H), 3,85–3,70 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,65–2,54 (м, 2H), 2,53–2,39 (м, 2H), 2,20–2,02 (м, 3H), 1,67–1,60 (м, 1H).
45		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидроксигексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пироло[1,2- <i>d</i>]пиперазин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион, изомер 3	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76–4,64 (м, 1H), 4,57–4,44 (м, 2H), 4,27–4,18 (м, 1H), 3,90 (дд, <i>J</i> = 13,2, 5,1 Гц, 1H), 3,79–3,64 (м, 1H), 3,43–3,36 (м, 1H), 2,91–2,75 (м, 1H), 2,52–2,15 (м, 4H), 2,12–2,03 (м, 1H), 1,70 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H).

46		(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидрокси-метил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 359, 361 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,20 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77–4,67 (м, 1H), 4,13–4,04 (м, 1H), 4,04–3,95 (м, 2H), 3,87–3,66 (м, 2H), 2,77 (тд, <i>J</i> = 13,0, 2,9 Гц, 2H), 2,60–2,38 (м, 1H), 2,20–2,07 (м, 1H), 1,61 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H).
47		8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3,3-диметил-октагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 357, 359 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,71–4,65 (м, 1H), 4,13 (дд, <i>J</i> = 12,4, 3,1 Гц, 1H), 3,88–3,75 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 2,9 Гц, 1H), 2,64–2,41 (м, 2H), 2,19–2,10 (м, 1H), 1,68–1,60 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,50 (с, 3H).
48		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(3 <i>R</i>)-изопропил-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 371, 373 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,70 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77–4,69 (м, 1H), 4,14–4,07 (м, 1H), 3,95 (д, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 3,86–3,70 (м, 1H), 2,75 (тд, <i>J</i> = 13,0, 2,8 Гц, 1H), 2,65 (к, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,53–2,32 (м, 2H), 2,19–2,11 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 1,07 (д, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).
49		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-rel-8-(3-хлор-6-гидрокси-2-метилфенил)-3-((3 <i>R</i>)-гидрокси-метил)-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 339, 341 (3:1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,05 (дд, <i>J</i> = 8,7, 4,8 Гц, 1H), 6,59 (дд, <i>J</i> = 8,7, 3,6 Гц, 1H), 4,77–4,68 (м, 1H), 4,12–3,94 (м, 3H), 3,78–3,70 (м, 1H), 3,38–3,34 (м, 1H), 2,83–2,72 (м, 2H), 2,63–2,45 (м, 1H), 2,43 (д, <i>J</i> = 3,7 Гц, 3H), 2,22–2,07 (м, 1H), 1,60 (т, <i>J</i> = 12,1 Гц, 1H).
50		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-2-(азетидин-3-ил)-8-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 384, 386 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,01–4,88 (м, 1H), 4,77–4,66 (м, 1H), 4,25–4,09 (м, 3H), 3,97–3,87 (м, 2H), 3,80–3,70 (м, 2H), 3,30–3,24 (м, 1H), 2,81 (тд, <i>J</i> = 13,0, 2,9 Гц, 1H), 2,49–2,37 (м, 1H), 1,94–1,85 (м, 1H), 1,80–1,58 (м, 2H).
51		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидрокси-фенил)-3-(3 <i>R</i>)-этил-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 357, 359 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77–4,67 (м, 1H), 4,13–4,05 (м, 2H), 3,87–3,72 (м, 1H), 2,76 (тд, <i>J</i> = 13,1, 2,9 Гц, 1H), 2,62 (к, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,52–2,38 (м, 1H), 2,21–2,11 (м, 1H), 2,09–1,94 (м, 1H), 1,89–1,78 (м, 1H), 1,69–1,57 (м, 1H), 1,02 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).
52		(2 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,7 <i>R</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидрокси-гексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирроло[1,2- <i>d</i>]пирозин-5,11(5 <i>aH</i> , 11 <i>aH</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,69–4,61 (м, 1H), 4,52–4,44 (м, 1H), 4,36 (т, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 4,20–4,11 (м, 1H), 3,92–3,78 (м, 1H), 3,78–3,71 (м, 1H), 3,55–3,46 (м, 1H), 2,86 (тд, <i>J</i> = 13,0, 3,0 Гц, 1H), 2,72–2,56 (м, 2H), 2,55–2,39 (м, 1H), 2,15–1,97 (м, 2H), 1,62 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H).

53		(3 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидроксиметил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 359, 361 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,78–4,69 (м, 1H), 4,13–4,07 (м, 1H), 4,07–3,97 (м, 2H), 3,82–3,69 (м, 2H), 2,78 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,0 Гц, 1H), 2,58–2,39 (м, 2H), 2,25–2,16 (м, 1H), 1,70–1,60 (м, 1H).
54		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(3 <i>R</i>)-изопропил-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 371, 373 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,80–4,66 (м, 1H), 4,12 (дд, <i>J</i> = 12,2, 3,2 Гц, 1H), 3,97–3,91 (м, 1H), 3,86–3,68 (м, 1H), 2,78 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,1 Гц, 1H), 2,59–2,30 (м, 3H), 2,25–2,17 (м, 1H), 1,65 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 1,05 (д, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 0,92 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 3H).
55		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-rel-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-((3 <i>R</i>)-метоксиметил)-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,21 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76–4,64 (м, 1H), 4,17–4,02 (м, 2H), 3,91–3,66 (м, 2H), 3,63–3,51 (м, 1H), 3,40 (д, <i>J</i> = 17,4 Гц, 3H), 2,88–2,37 (м, 3H), 2,26–2,04 (м, 1H), 1,73–1,55 (м, 1H).
56		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 329, 331 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76–4,67 (м, 1H), 4,14–4,06 (м, 1H), 4,06–4,00 (м, 2H), 3,88–3,70 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,62–2,40 (м, 2H), 2,22–2,11 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H).
57		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(гидроксиметил)-гексагидро-4 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4(6 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 359, 361 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,20 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,78–4,70 (м, 1H), 4,08 (дд, <i>J</i> = 12,1, 2,8 Гц, 1H), 4,04–3,96 (м, 2H), 3,85–3,65 (м, 2H), 2,86–2,71 (м, 2H), 2,59–2,40 (м, 1H), 2,14 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1,68–1,55 (м, 1H).
58		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метил-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 343, 345 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74–4,66 (м, 1H), 4,19–4,07 (м, 2H), 3,87–3,72 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,61–2,39 (м, 2H), 2,20–2,12 (м, 1H), 1,69–1,59 (м, 1H), 1,49 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H).
59		(2 <i>R</i> ,5 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>aR</i>)-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидрокси-гексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирроло[1,2- <i>d</i>]пирозин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,65 (д, <i>J</i> = 13,3, 3,6 Гц, 1H), 4,53–4,45 (м, 1H), 4,29 (т, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 4,22–4,14 (м, 1H), 3,77–3,64 (м, 2H), 3,52 (дд, <i>J</i> = 12,5, 6,2 Гц, 1H), 2,86 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,3 Гц, 1H), 2,70–2,61 (м, 1H), 2,60–2,39 (м,

			2H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H).
60		(8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-3-((3 <i>R</i>)-гидроксиметил)-8-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)-гексагидро-2H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 393, 395, 397 (3:3:1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6,94 (с, 1H), 4,79–4,68 (м, 1H), 4,15–4,07 (м, 1H), 4,07–3,96 (м, 2H), 3,80–3,63 (м, 2H), 2,78 (тд, <i>J</i> = 13,2, 3,0 Гц, 1H), 2,54–2,37 (м, 2H), 2,27–2,18 (м, 1H), 1,73–1,61 (м, 1H).
61		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1 <i>S</i>)-1-гидрокси-2-метилпропил]-гексагидро-2H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 401, 403 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,20 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77–4,70 (м, 1H), 4,13 (с, 1H), 4,06 (дд, <i>J</i> = 12,2, 2,8 Гц, 1H), 3,86–3,66 (м, 1H), 3,60 (дд, <i>J</i> = 10,1, 1,7 Гц, 1H), 2,95–2,69 (м, 2H), 2,58–2,45 (м, 1H), 2,12 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1,85–1,71 (м, 1H), 1,61 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H), 1,06 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H), 0,97 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H).
62		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метил-гексагидро-2H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 343, 345 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,72–4,62 (м, 1H), 4,12–4,04 (м, 2H), 3,87–3,69 (м, 1H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 2,9 Гц, 1H), 2,66–2,37 (м, 2H), 2,22–2,11 (м, 1H), 1,69–1,60 (м, 1H), 1,52 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 3H).
63		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)-гексагидро-2H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,74–4,64 (м, 1H), 4,19–4,13 (м, 1H), 4,13–4,06 (м, 1H), 3,86–3,72 (м, 3H), 2,78 (тд, <i>J</i> = 12,9, 2,9 Гц, 1H), 2,60 (к, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,54–2,40 (м, 1H), 2,21–2,10 (м, 2H), 2,10–1,98 (м, 1H), 1,68–1,59 (м, 1H).
64		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-2-(азетидин-3-ил)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-октагидро-1H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[M+H] ⁺ : 384, 386 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,02–4,92 (м, 1H), 4,76–4,63 (м, 1H), 4,30–3,97 (м, 3H), 3,97–3,89 (м, 2H), 3,85–3,65 (м, 3H), 2,79 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,1 Гц, 1H), 2,65–2,40 (м, 2H), 2,21–2,08 (м, 1H), 1,69–1,56 (м, 1H).
65		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-2-гидроксигексагидро-1H-пиридо[1,2- <i>a</i>]пироло[1,2- <i>d</i>]пирозин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион, изомер 2	[M+H] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,23 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,61–4,55 (м, 2H), 4,48 (т, <i>J</i> = 4,7 Гц, 1H), 4,10–4,00 (м, 1H), 3,92 (дд, <i>J</i> = 13,2, 5,0 Гц, 1H), 3,79–3,67 (м, 1H), 3,47–3,34 (м, 2H), 2,87–2,74 (м, 1H), 2,65–2,56 (м, 1H), 2,38 (дд, <i>J</i> = 13,0, 5,7 Гц, 1H), 2,25–2,14 (м, 1H), 2,09–1,99 (м, 1H), 1,73–1,63 (м, 1H).

66		(8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-3-((3 <i>R</i>)-гидроксиметил)-8-(2,3,4-трихлор-6-гидроксифенил)-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 393, 395, 397 (3:3:1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 6,93 (с, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 4,08 (дд, <i>J</i> = 12,2, 2,8 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,81-3,63 (м, 2H), 2,84-2,71 (м, 2H), 2,55-2,37 (м, 1H), 2,13 (д, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 1,61 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H).
67		(3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-[(1 <i>S</i>)-1-гидроксиэтил]гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,20 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,71 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,78-4,66 (м, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,94-3,66 (м, 2H), 2,95-2,70 (м, 2H), 2,61-2,44 (м, 1H), 2,11 (д, <i>J</i> = 12,7 Гц, 1H), 1,80-1,51 (м, 1H), 1,27 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 3H).
68		(7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-2-амино-7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-тетрагидроимидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-1,3(2 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 330, 332 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,21 (дд, <i>J</i> = 13,3, 5,0 Гц, 1H), 4,10 (дд, <i>J</i> = 12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,80-3,65 (м, 1H), 3,09 (тд, <i>J</i> = 12,9, 3,5 Гц, 1H), 2,50-2,36 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,2 Гц, 1H).
69		7-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-1-гидроксигексагидро-1 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирроло[1,2- <i>d</i>]пирозин-5,11(5 <i>aH</i> ,11 <i>aH</i>)-дион, изомер 3	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 385, 387 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,76-4,68 (м, 1H), 4,65 (т, <i>J</i> = 3,4 Гц, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,55-3,43 (м, 1H), 2,84 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,65-2,40 (м, 2H), 2,23-2,03 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 1H), 1,63 (д, <i>J</i> = 13,4 Гц, 1H).
70		(3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>aS</i>)-8-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-(2-гидроксиэтил)-гексагидро-2 <i>H</i> -пиридо[1,2- <i>a</i>]пирозин-1,4-дион	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 373, 375 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,22 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6,73 (д, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,26-4,15 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 3,88-3,65 (м, 3H), 2,74 (тд, <i>J</i> = 13,1, 3,0 Гц, 1H), 2,61-2,41 (м, 2H), 2,22-2,01 (м, 3H), 1,64 (д, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H).

Пример 9. Оценка активностей блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Этот анализ используется для оценки активностей раскрытых соединений в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Клеточная культура.

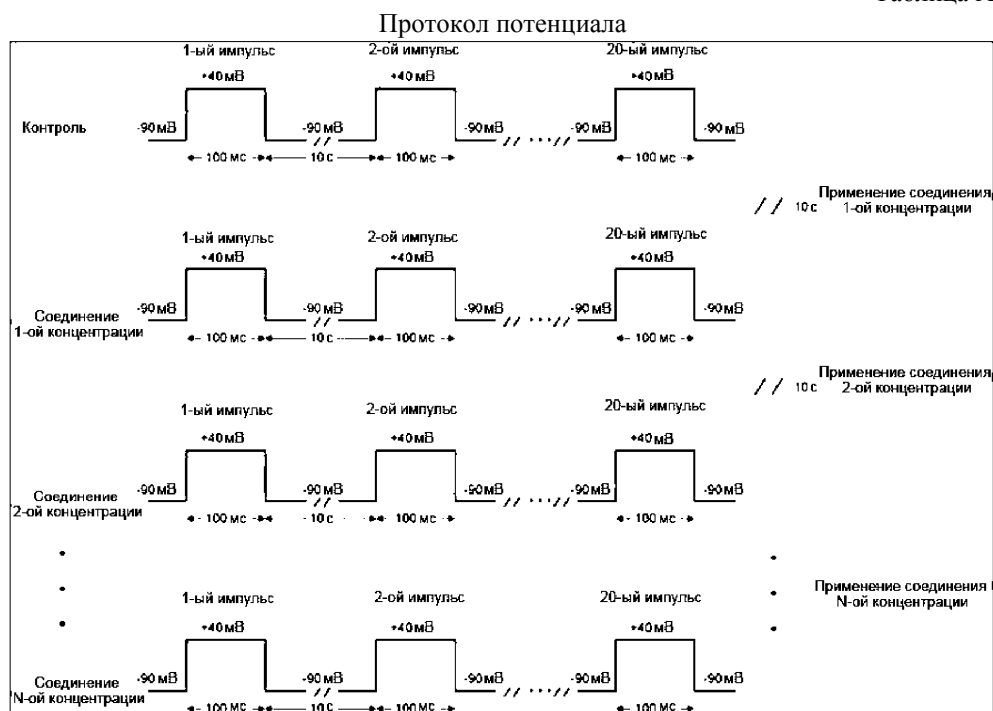
Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие Kv1.3, выращивали в среде DMEM, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, 1 mM пирувата натрия, 2 mM L-глутамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки выращивали в колбе для культивирования при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в термостате с контролем влажности.

Растворы.

Клетки промывали внеклеточным раствором, содержащим 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 mM KCl, 10 mM NaCl, 60 mM KF, 20 mM EGTA, 10 mM HEPES; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 mM. Исходные растворы соединений были свежеприготовлены внешним раствором до концентраций 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) присутствовало в 100 мкМ.

Протокол потенциалов.

Токи индуцировали с помощью деполяризующих импульсов длительностью 100 мс от -90 мВ (исходный потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности контрольных импульсов (без соединения) и с соединением для каждой применяемой концентрации этого соединения содержали 20 импульсов. Между последовательностями импульсов использовались 10-секундные перерывы (см. табл. А ниже).



Записи, получаемые методом патч-клампа (patch clamp), и применение соединения.

Записи цельноклеточных токов и применение соединений осуществлялись с помощью автоматизированной платформы для патч-клампа Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для сбора данных использовали усилитель для патч-клампа EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) вместе с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. Пассивные токи утечки вычитались в режиме онлайн с использованием процедуры P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). К одной и той же клетке последовательно применяли увеличивающиеся концентрации соединения без промывок между ними. Общее время инкубации соединения перед следующей последовательностью импульсов не превышало 10 секунд. Ингибирование пикового тока наблюдалось во время уравнивания соединения.

Анализ полученных данных.

AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC_{50} использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и величины пиков в присутствии соединения нормировались по отношению к контрольным значениям в отсутствие соединения. Используя Origin (OridinLab), IC_{50} получали из данных, соответствующих уравнению Хилла: $I_{\text{соединение}}/I_{\text{контроль}} = (100-A)/(1+([\text{соединение}]/IC_{50})^n)+A$, где величина IC_{50} представляет собой концентрацию, при которой ток ингибирования составляет половину от максимального, [соединение] представляет собой концентрацию примененного соединения, A представляет собой долю тока, которая не блокируется, и n представляет собой коэффициент Хилла.

Пример 10. Оценка активностей hERG.

Этот анализ используется для оценки ингибирующей активности раскрытых соединений в отношении канала hERG.

Электрофизиология hERG.

Этот анализ используется для оценки ингибирующей активности раскрытых соединений в отношении канала hERG.

Клеточная культура.

Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие hERG, выращивали в среде Хэма F-12 с глутамином, содержащей 10% инактивированной нагреванием FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, гигромицин (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл) Клетки выращивали в колбе для культивирования при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в термостате с контролем влажности.

Растворы.

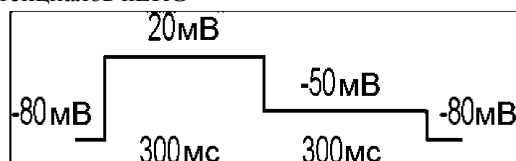
Клетки промывали внеклеточным раствором, содержащим 140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 5 мМ глюкозы, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 60 мМ KF, 20 мМ EGTA, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 мМ. Исходные растворы соединений были свежеприготовлены внешним раствором до концентраций 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ, 1 мкМ,

3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) присутствовало в 100 мкМ.

Протокол потенциалов.

Протокол потенциалов (см. табл. В) был разработан для имитации изменений потенциалов во время потенциала действия сердечной мышцы с деполяризацией в течение 300 мс до +20 мВ (аналогично фазе плато потенциала действия сердечной мышцы), реполяризацией в течение 300 мс до -50 мВ (индуцируя следовый ток) и окончательной стадией к исходному потенциалу -80 мВ. Частота импульсов составляла 0,3 Гц. Последовательности контрольных импульсов (без соединения) и с соединением для каждой примененной концентрации соединения содержали 70 импульсов.

Таблица В. Протокол потенциалов hERG



Записи, получаемые методом патч-клампа (patch clamp), и применение соединения.

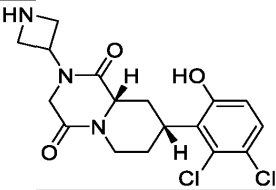
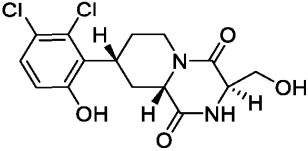
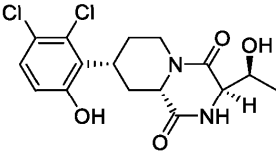
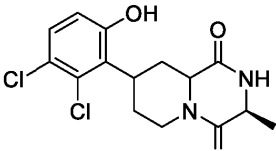
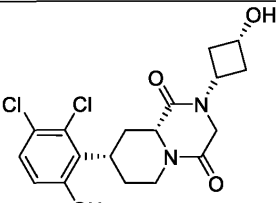
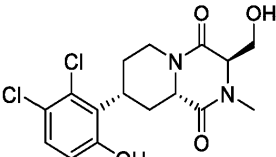
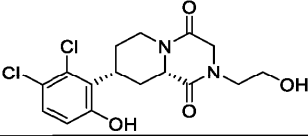
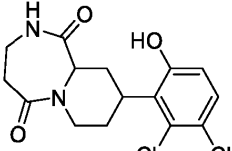
Записи цельноклеточных токов и применение соединений осуществлялись с помощью автоматизированной платформы для патч-клампа Patchliner (Nanion). Для сбора данных использовали усилитель для патч-клампа EPC 10 (НЕКА) вместе с программным обеспечением Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. К одной и той же клетке последовательно применяли увеличивающиеся концентрации соединения без промывок между ними.

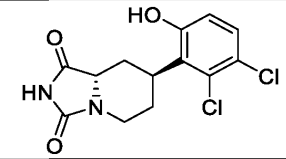
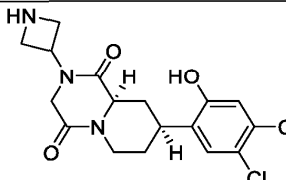
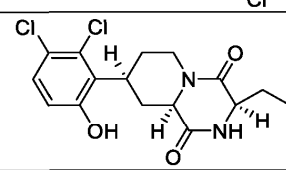
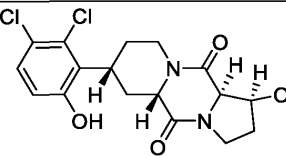
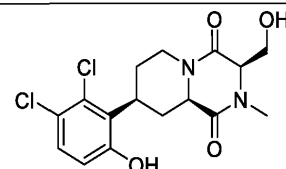
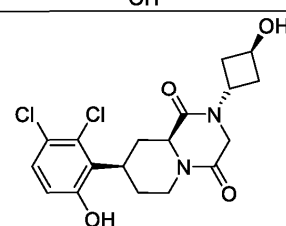
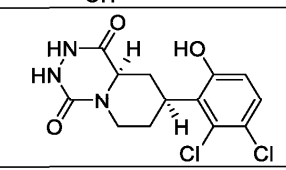
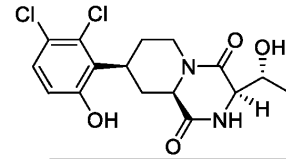
Анализ полученных данных.

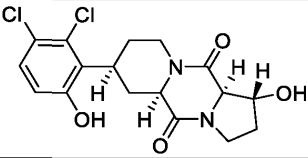
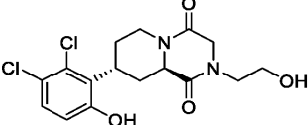
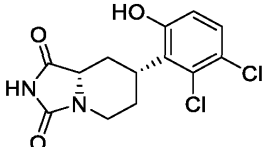
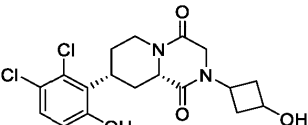
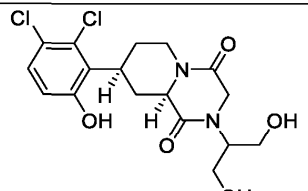
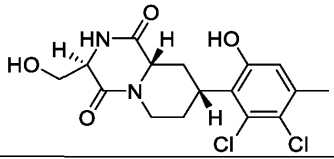
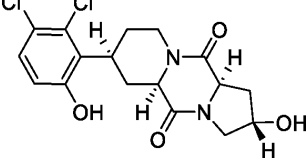
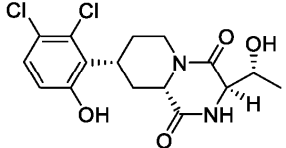
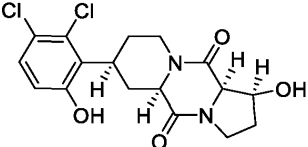
Значения AUC и PEAK получали с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC_{50} использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и PEAK в присутствии соединения нормировались по отношению к контрольным значениям в отсутствие соединения. Используя Origin (OriginLab), IC_{50} получали из данных, соответствующих уравнению Хилла: $I_{\text{соединение}}/I_{\text{контроль}} = (100 - A)/(1 + ([\text{соединение}]/IC_{50})^n) + A$, где величина IC_{50} представляет собой концентрацию, при которой ток ингибирования составляет половину от максимального, $[\text{соединение}]$ представляет собой концентрацию примененного соединения, A представляет собой долю тока, которая не блокируется, и n представляет собой коэффициент Хилла.

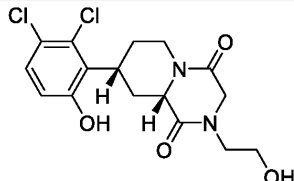
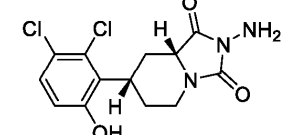
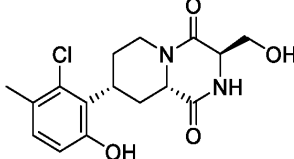
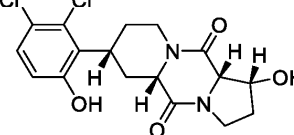
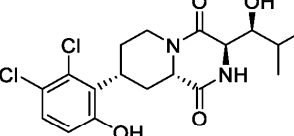
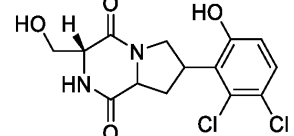
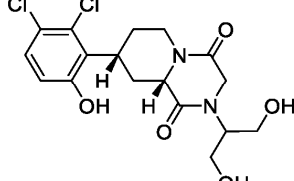
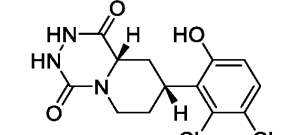
В табл. 1 представлены обобщенные результаты по ингибирующим активностям некоторых выбранных соединений, описанных в настоящем изобретении, в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG.

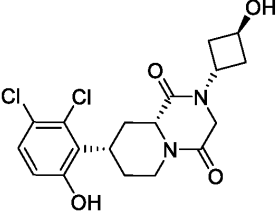
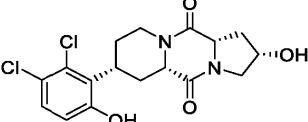
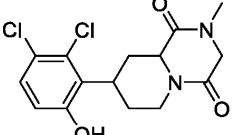
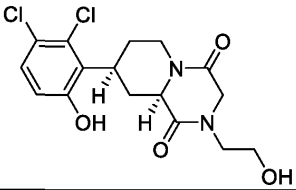
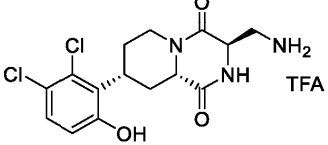
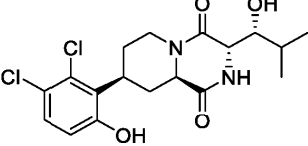
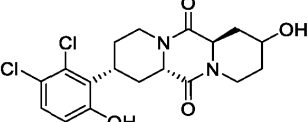
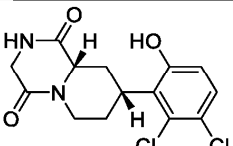
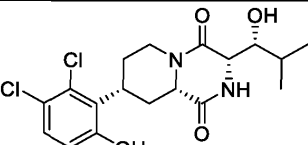
Значения IC_{50} (мкМ) некоторых примеров соединений по настоящему изобретению в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG

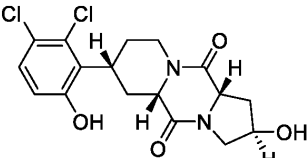
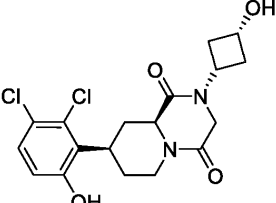
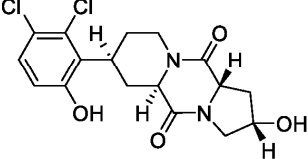
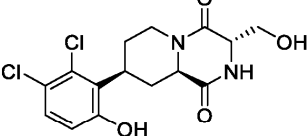
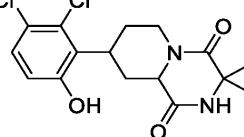
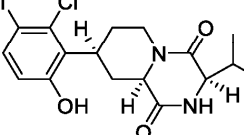
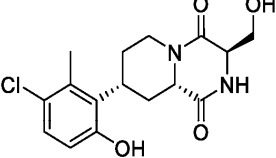
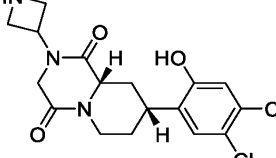
Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC_{50}	hERG IC_{50}
1		<1	>30
2		<1	>30
3		<1	>30
4		<10	*
5		<10	*
6		<1	>30
7		<1	>30
8		<1	>30

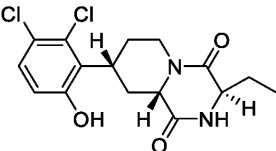
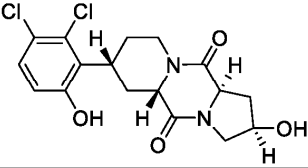
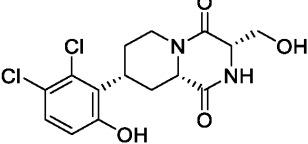
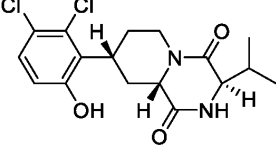
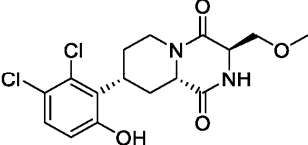
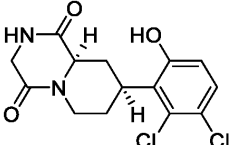
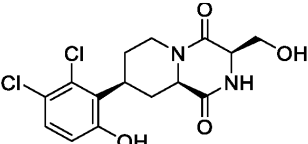
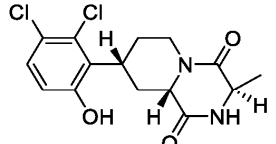
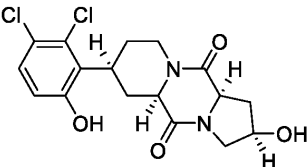
9		<1	>30
10		<10	*
11		<1	*
12		<1	>30
13		<30	*
14		<1	>30
15		<10	*
16		<10	*

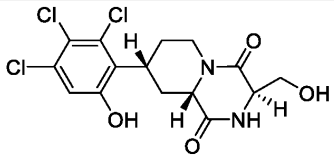
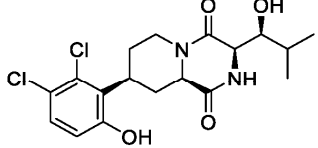
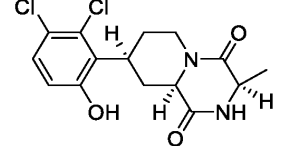
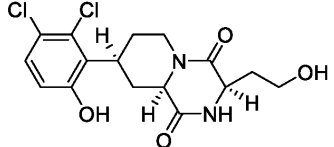
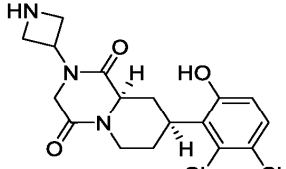
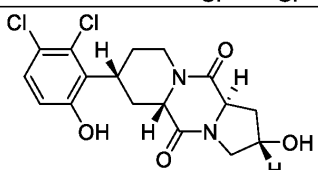
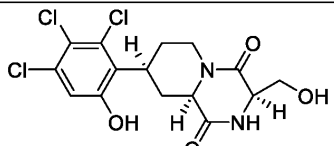
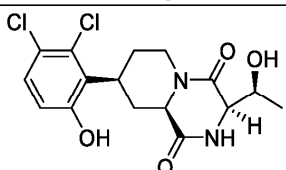
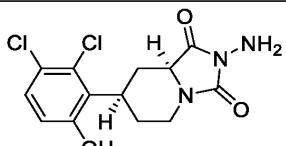
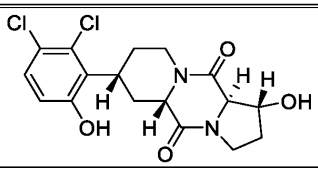
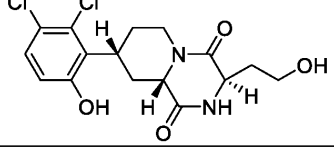
17		<1	*
18		<1	>30
19		<1	*
20		<1	>30
21		<10	*
22		<1	>30
23		<10	*
24		<1	>30
25		<10	*

26		<1	>30
27		<1	*
28		<1	*
29		<10	*
30		<1	>30
31		<1	*
32		<1	>30
33		<1	*

34		<10	*
35		<1	<30
36		<1	>30
37		<10	*
38		<1	*
39		<10	*
40		<1	*
41		<1	>30
42		<1	*

43		<10	*
44		<1	>30
45		<10	*
46		<10	*
47		<10	*
48		<10	*
49		<10	*
50		<1	>30

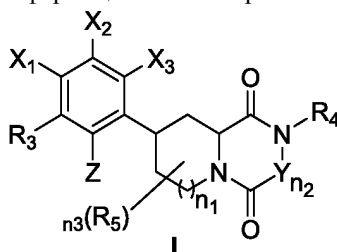
51		<30	*
52		<1	>30
53		<1	>30
54		<1	*
55		<1	>30
56		<10	*
57		<10	*
58		<1	>30
59		<10	*

60		<1	>30
61		<10	*
62		<10	*
63		<30	*
64		<1	>30
65		<1	<30
66		<10	*
67		<10	*
68		<1	>30
69		<1	*
70		<1	*

* Не проверено.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль



где Y в каждом случае независимо обозначает $C(R_2)_2$ или NR_1 ;

Z обозначает OH;

X_1 обозначает H, галоген или алкил;

X_2 обозначает галоген или алкил;

X_3 обозначает H, галоген или алкил;

R_1 в каждом случае обозначает H;

R_2 в каждом случае обозначает H; алкил, необязательно замещенный OH или NH_2 ; или гетероалкил;

R_3 обозначает H;

R_4 обозначает H; алкил, необязательно замещенный одним или двумя OH; моноциклический циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода в кольце, замещенный OH; насыщенный моноциклический 3-10-членный циклогетероалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный циклогетероалкил необязательно замещен OH; или NH_2 ;

R_5 в каждом случае обозначает H;

или же R_2 и R_4 и атомы углерода и азота, с которыми они связаны, взятые вместе, соответственно, образуют насыщенный моноциклический 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный гетероциклоалкил замещен OH;

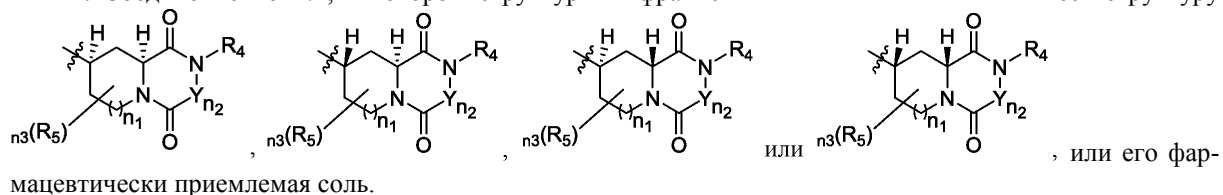
n_1 обозначает целое число от 0 до 1;

n_2 обозначает целое число от 0 до 1 и дополнительно, когда Y обозначает $C(R_2)_2$, n_2 обозначает целое число 2;

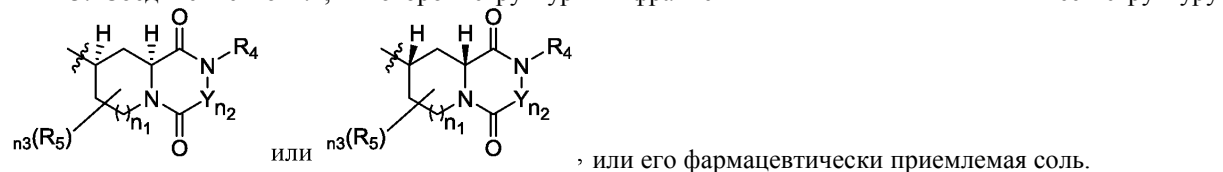
причем термин "алкил" относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 12 атомов углерода;

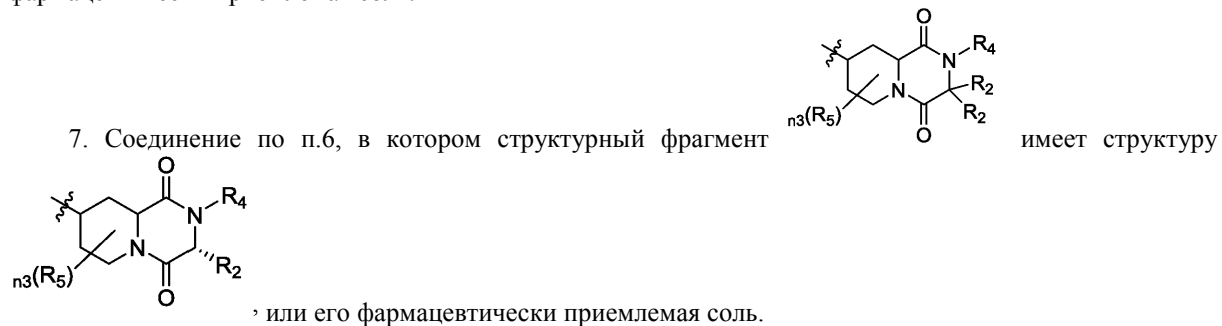
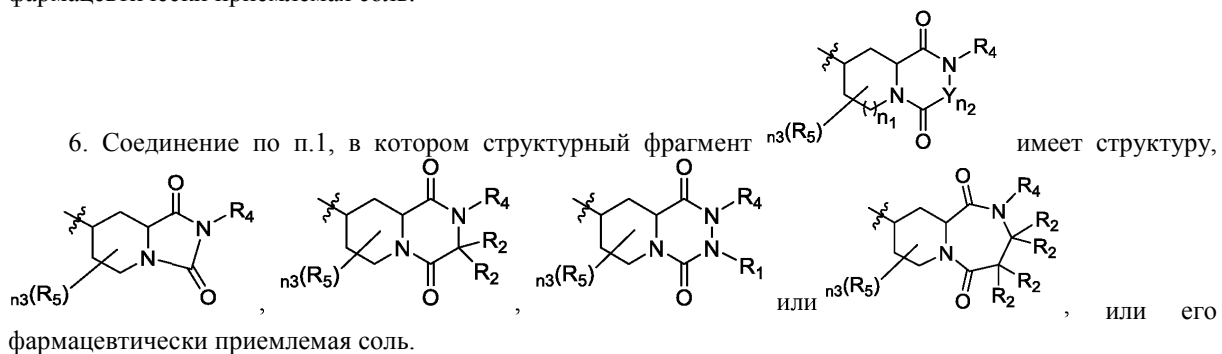
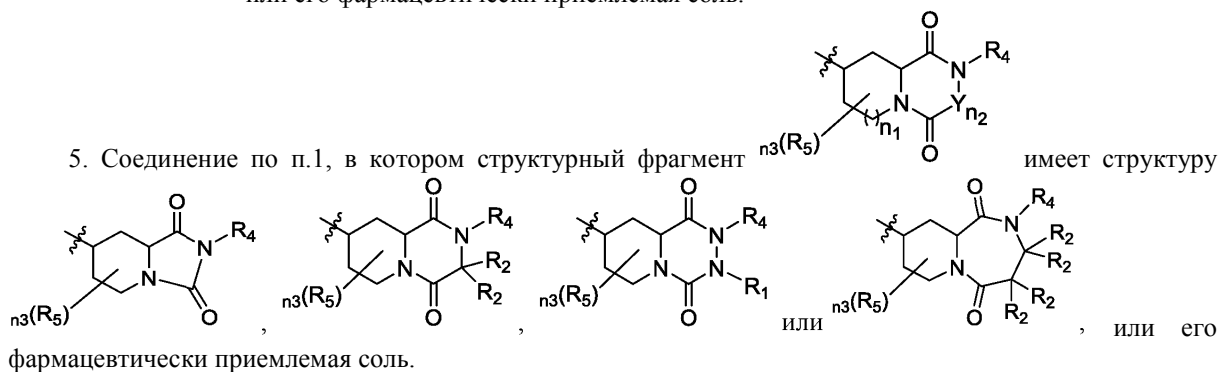
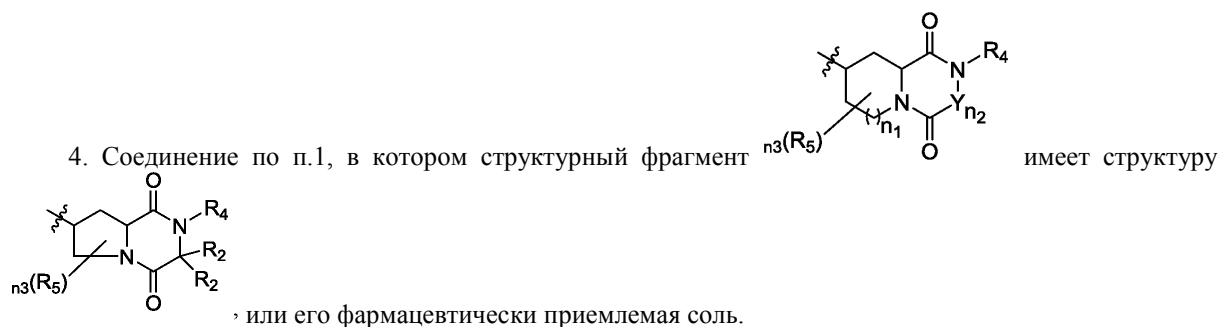
причем термин "гетероалкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, включающей от 2 до 12 атомов углерода, один из которых замещен гетероатомом O.

2. Соединение по п.1, в котором структурный фрагмент



3. Соединение по п.1, в котором структурный фрагмент

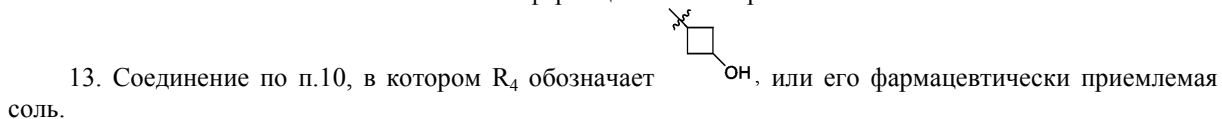
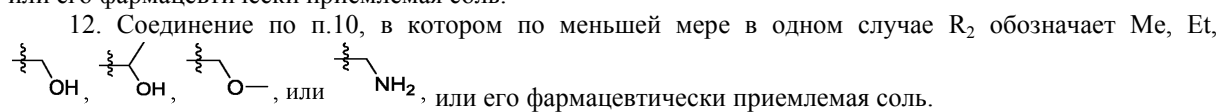
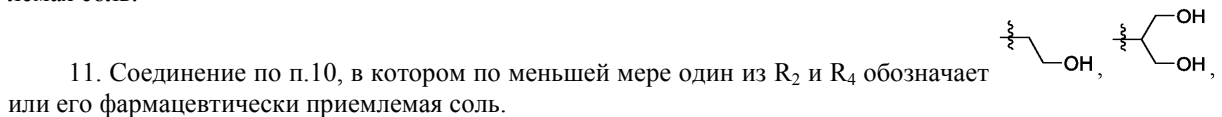




8. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R₁, и/или R₂, и/или R₄ обозначает H, алкил или циклоалкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.8, в котором R₁, и/или R₂, и/или R₄ обозначает H, Me, Et или изо-Pr, или его фармацевтически приемлемая соль.

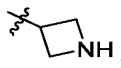
10. Соединение по п.8, в котором R₂ и/или R₄ обозначают алкил или циклоалкил, каждый из которых при необходимости замещен одним или несколькими OH или NH₂, или его фармацевтически приемлемая соль.



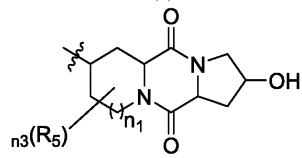
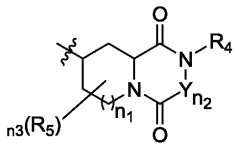
14. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R_2 и/или R_4 обозначает гетероалкил или циклогетероалкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

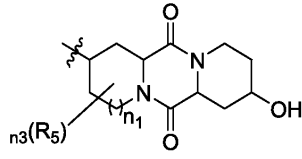
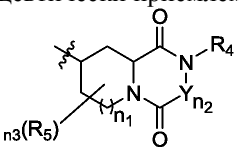
15. Соединение по любому из пп.1-6, в котором R_4 обозначает NH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.14, в котором R_4 обозначает циклогетероалкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.16, в котором R_4 обозначает , или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.1, в котором R_2 и R_4 и атомы углерода и азота, с которыми они связаны, соответственно, взятые вместе при необходимости образуют насыщенный моноциклический 3-10-членный гетероциклоалкил, содержащий в качестве гетероатома атом N, причем указанный гетероциклоалкил замещен OH, или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.18, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.19, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  , или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_1 обозначает H, галоген или Me, или его фармацевтически приемлемая соль.

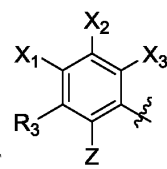
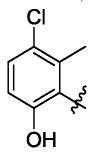
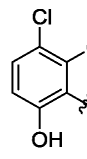
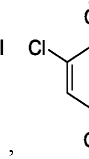
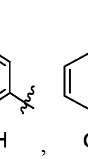
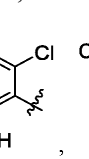
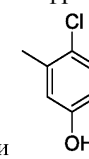
22. Соединение по п.21, в котором X_1 обозначает H или Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_2 обозначает Cl, или Me, или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23, в котором X_2 обозначает Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_3 обозначает H, Cl или Me, или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.25, в котором X_3 обозначает H или Cl, или его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по любому из пп.1-18, в котором структурный фрагмент  имеет структуру , , , , , или , или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по п.1, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-70, как показано в табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-28 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

30. Способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-28 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.29.

31. Способ по п.30, в котором вид млекопитающего относится к человеку.

