

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392366 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.23(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.03.29

(54) АРИЛГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ТИПА SHAKER KV1.3

(31) 63/168,056

(32) 2021.03.30

(33) US

(86) PCT/US2022/022230

(87) WO 2022/212296 2022.10.06

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

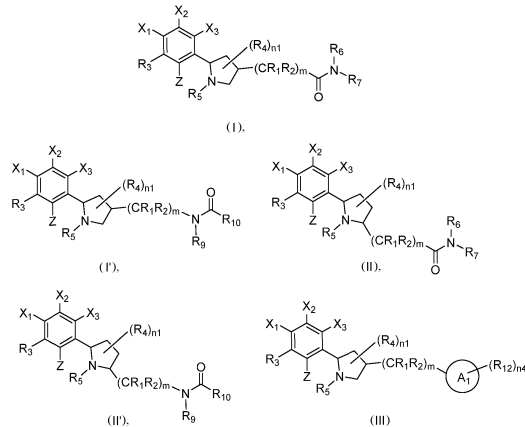
(72) Изобретатель:

Джиорданетто Фабрицио (US), Йенсен
Мортен Остергаард (DK), Джогини
Вишванатх (IN), Сноу Роджер Джон
(US)

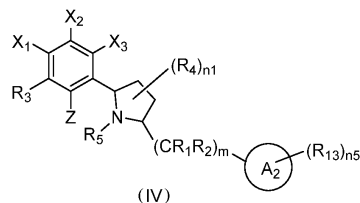
(74) Представитель:

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

(57) Описано соединение формул I-III



или IV



или его фармацевтически приемлемая соль, причем заместители такие, как определено в настоящем документе. Также описаны содержащие их фармацевтические композиции и способ их применения.

A1

202392366

202392366

A1

АРИЛГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ТИПА SHAKER Kv1.3

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/168,056, поданной 30 марта 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

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

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[0003] Все документы, процитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

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

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0005] Потенциал-управляемые калиевые (K⁺) каналы Kv1.3 экспрессируются в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), в центральной нервной системе и других тканях и регулируют большое число физиологических процессов, таких как высвобождение нейротрансмиттеров, частота сердцебиений, секреция инсулина и нейронная возбудимость. Каналы Kv1.3 могут регулировать мембранный потенциал, косвенно влияя на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти человека. Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами некоторых патологических состояний, включая рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При их активации эффекторные Т-клетки памяти повышают экспрессию канала Kv1.3. Среди В-клеток человека наивные В-клетки и ранние В-клетки памяти человека экспрессируют небольшое количество каналов Kv1.3, когда они находятся в состоянии покоя. Напротив, изотип-переключенные В-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3. Более того, каналы Kv1.3 поддерживают кальциевый гомеостаз, необходимый для активации клеток, опосредованной Т-клеточным рецептором, транскрипции генов и пролиферации (Panji, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет такие виды активности, как кальциевая сигнализация, продукция цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин 2) и клеточная пролиферация.

[0006] Аутоиммунные заболевания представляют собой группу расстройств, развивающихся в результате повреждения ткани, вызванного атакой со стороны собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать один орган, как, например, при рассеянном склерозе и сахарном диабете

1-го типа, или могут затрагивать множество органов, как, например, при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Лечение обычно является паллиативным, с применением противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, которые могут иметь тяжелые побочные эффекты. Потребность в более эффективных терапевтических средствах обусловила поиск препаратов, которые могут селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, которые, как известно, участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Считается, что такие ингибиторы могут облегчать симптомы аутоиммунных заболеваний, не ухудшая защитный иммунный ответ. Эффекторные Т-клетки памяти (ТЕМ) экспрессируют большое число каналов Kv1.3 и функционально зависят от них. Блокаторы каналов Kv1.3 парализуют ТЕМ *in vivo* в очагах воспаления и препятствуют их реактивации в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на подвижность наивных и центральных Т-клетках памяти в лимфатических узлах. Подавление функции указанных клеток посредством селективного блокирования каналов Kv1.3 обеспечивает возможность эффективной терапии аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

[0007] Рассеянный склероз («РС») обусловлен аутоиммунным повреждением центральной нервной системы («ЦНС»). Симптомы включают в себя мышечную слабость и паралич, которые могут существенно ухудшать качество жизни пациентов. РС быстро и непредсказуемо прогрессирует и неизбежно приводит к летальному исходу. Высокий уровень экспрессии каналов Kv1.3 также характерен для аутореактивных ТЕМ, полученных от пациентов с РС (Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099). В животных моделях РС было проведено успешное лечение с использованием блокаторов каналов Kv1.3.

[0008] Таким образом, соединения, которые являются селективными блокаторами каналов Kv1.3, представляют собой потенциальные терапевтические агенты, выступающие в качестве иммунодепрессантов или модуляторов иммунной системы. Канал Kv1.3 также рассматривают как терапевтическую мишень для лечения ожирения и усиления периферической чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Указанные соединения также могут быть использованы для предотвращения отторжения трансплантата и лечения иммунологических (например, аутоиммунных) и воспалительных расстройств.

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

[0010] Каналы Kv1.3 также играют роль в гастроэнтерологических расстройствах, включая воспалительные заболевания кишечника («ВЗК»), такие как язвенный колит («ЯК») и болезнь Крона. ЯК представляет собой хроническое ВЗК, характеризующееся чрезмерной инфильтрацией Т-клетками и продукцией цитокинов. ЯК может снижать качество жизни и приводить к опасным для жизни осложнениям.

Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4- и CD8-положительных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке у пациентов с ЯК связаны с продукцией провоспалительных соединений при активном ЯК. Считается, что каналы Kv1.3 служат маркером активности заболевания, а фармакологическая блокада может представлять собой новую иммуносупрессивную стратегию при ЯК. Существующие схемы лечения ЯК, включающие в себя кортикостероиды, салицилаты и агенты, действующие против ФНО- α , недостаточно эффективны у многих пациентов (Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). Болезнь Крона представляет собой тип ВЗК, которое может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона предположительно является результатом воспаления кишечника вследствие процесса, управляемого Т-клетками, инициированного обычно безопасными бактериями. Таким образом, ингибирование канала Kv1.3 может быть использовано для лечения болезни Крона.

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

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

[0013] Блокаторы каналов Kv1.3 также могут использоваться для облегчения патологических проявлений при сердечно-сосудистых расстройствах, таких как ишемический инсульт, при котором активированная микроглия существенно способствует вторичному развитию инфаркта.

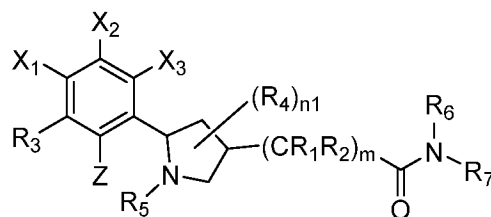
[0014] Экспрессия каналов Kv1.3 связана с регулированием пролиферации многих клеточных типов, апоптоза и выживания клеток. Указанные процессы являются первостепенными для прогрессирования рака. В данном контексте каналы Kv1.3, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать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

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

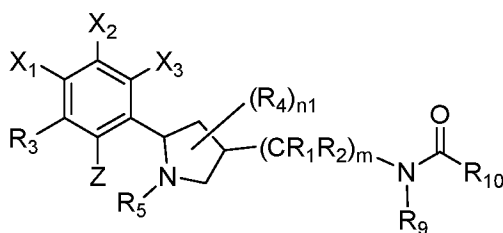
[0016] Таким образом, сохраняется потребность в разработке новых блокаторов канала Kv1.3 в качестве фармацевтических агентов.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

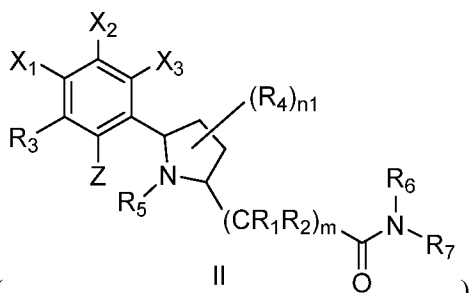
[0017] В одном аспекте описаны соединения, используемые в качестве блокаторов калиевых каналов,



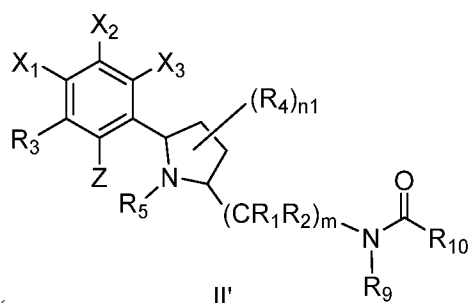
имеющие структуру формулы I (I),



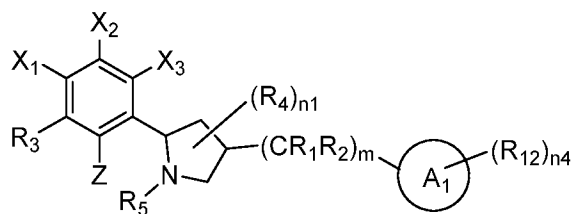
формулы I' (I'),



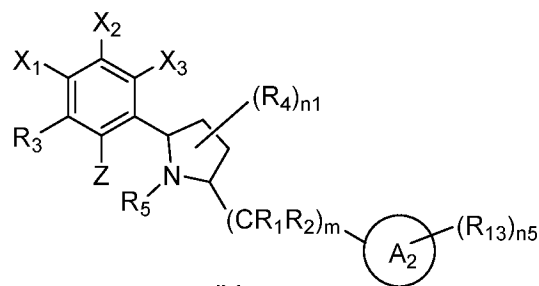
формулы II (II),



формулы II' (),

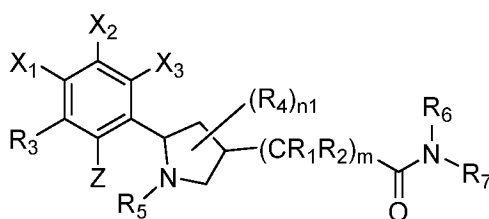


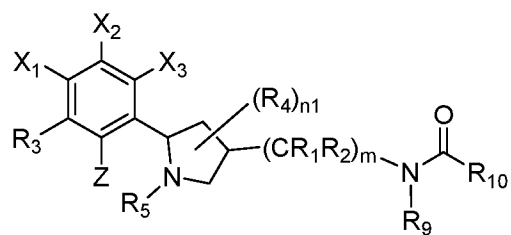
формулы III ()



или формулы IV (), причем в настоящем документе определены различные заместители. Соединения формулы I, I', II, II', III или IV, описанные в настоящем документе, могут блокировать калиевые (K^+) каналы Kv1.3 и могут применяться в лечении разнообразных состояний. В настоящем документе описаны также способы синтеза предложенных соединений. Фармацевтические композиции и способы применения указанных композиций, описанные в настоящем документе, пригодны для лечения патологических 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 расстройства, расстройства ЦНС, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства, болезни почек или их комбинации.

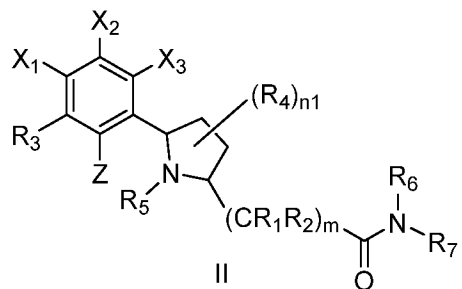
[0018] В одном аспекте описано соединение формулы I, I', II, II', III или IV или его фармацевтически приемлемая соль,





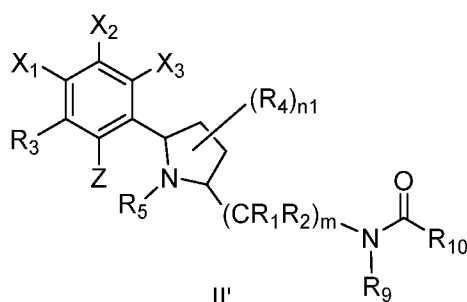
I'

;



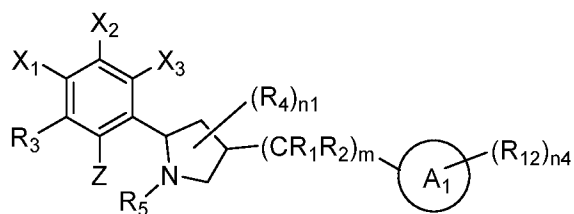
II

;



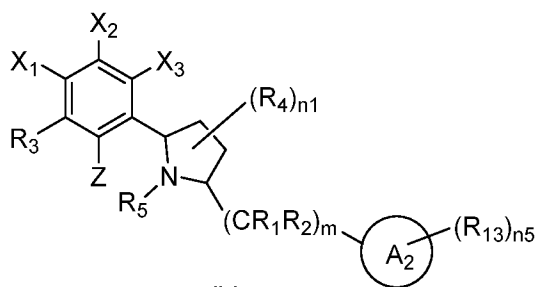
II'

;



III

;



IV

;

где

Z в каждом случае независимо представляет собой OR_a;

X₁ в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

X₂ в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

X₃ в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

или альтернативно X₁, и X₂, и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X₂, и X₃, и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b или NR_b(C=O)R_a;

R₂ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b или NR_b(C=O)R_a;

или альтернативно R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкил или насыщенный гетероцикл;

R₃ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b или NR_b(C=O)R_a;

R₄ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, (CR_aR_b)_{n2}OR_a или (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b;

или альтернативно две группы R₄ вместе с атомом (-ами) углерода, с которым (-и) они связаны, образуют 3–7-членный необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл;

R₅ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или SO₂R_a;

R₆ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

R₇ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

или альтернативно R₆ и R₇ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; причем гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈, (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ и оксо, если позволяет валентность;

R₉ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или SO₂R_a;

R₁₀ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

A₁ представляет собой арил или гетероарил;

A₂ представляет собой арил или гетероарил;

R₁₂ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a;

R₁₃ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, алкенил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S, арил или гетероарил; или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом углерода или азота, с которым они связаны, образуют циклоалкил или гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в X₁, X₂, X₃, A₁, A₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R_a или R_b, где это применимо, необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈, (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ и оксо, если позволяет валентность;

R₈ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или необязательно замещенный гетероцикл; или альтернативно две группы R₈ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

m в каждом случае независимо равно 1, 2 или 3;

p₁ в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3, если позволяет валентность;

p₂ в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3; и

p₄ представляет собой целое число от 0 до 3;

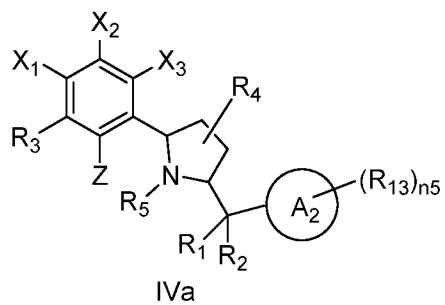
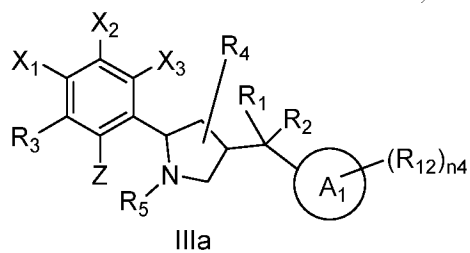
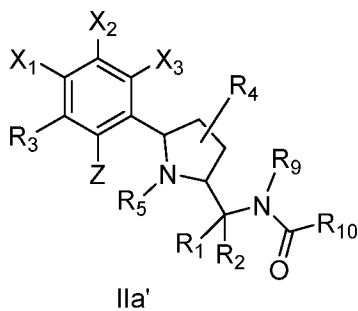
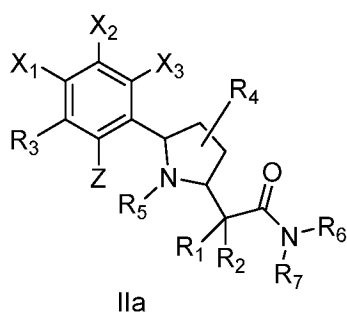
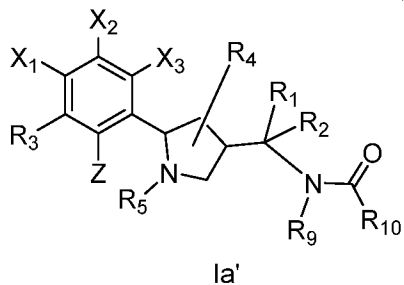
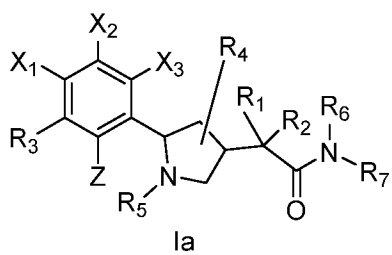
p₅ представляет собой целое число от 0 до 3.

[0019] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₄ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}OR_a; а R₅ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или насыщенный гетероцикл.

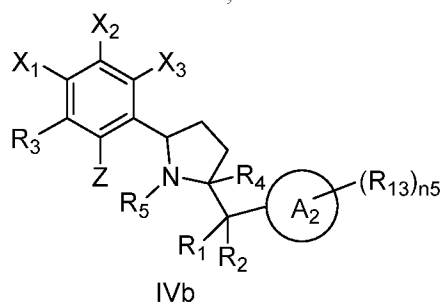
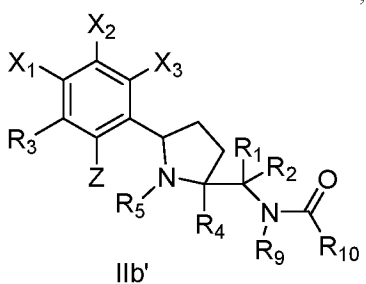
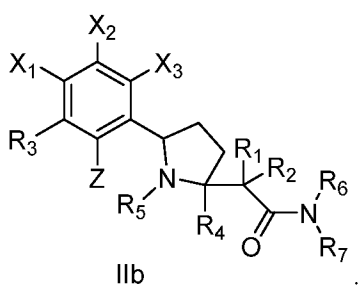
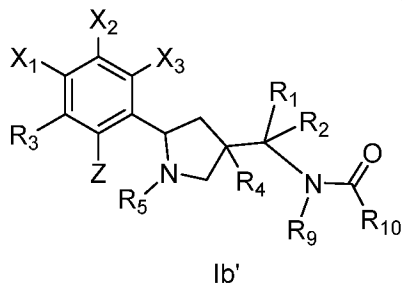
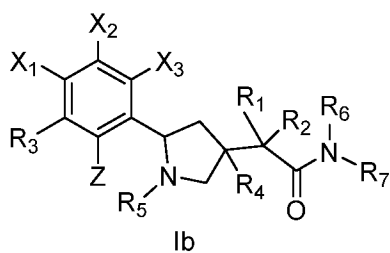
[0020] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, m в каждом случае независимо равно 2 или 3.

[0021] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях m равно 1.

[0022] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет структуру формулы Ia, Ia', IIa, IIa', IIIa или IVa:



[0023] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет структуру формулы Ib, Ib', IIb, IIb', IIIb или IVb:



[0024] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_4 представляют собой H, алкил, циклоалкил или OR_a .

[0025] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_4 представляют собой H или алкил.

[0026] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_4 представляют собой H или CH_3 .

[0027] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_4 представляют собой насыщенный гетероцикл, $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$ или $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$.

[0028] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях n_1 равно 1.

[0029] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях n_1 равно 0.

[0030] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или насыщенный гетероцикл.

[0031] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил или насыщенный гетероцикл.

[0032] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0033] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_5 в каждом случае независимо представляет собой H или CH_3 .

[0034] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 и R_2 в каждом случае независимо представляют собой циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $\text{NR}_b(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$.

[0035] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 и R_2 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, необязательно замещенный OR_8 , галоген, циклоалкил или фторированный алкил.

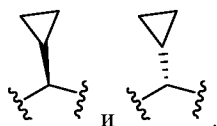
[0036] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 и R_2 в каждом случае независимо представляют собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или



[0037] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_1 и R_2 представляют собой H и H, H и Me, Me и Me, H и Et, Me и Et или Et и Et, H и CH_2OH , H и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, H и

CH_2OCH_3 , H и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ или H и

[0038] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент $-(\text{CR}_1\text{R}_2)_m-$ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,



[0039] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл; причем алкил, циклоалкил, гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OMe}$ и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$.

[0040] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил, причем алкил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и OH.

[0041] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_2OH$.

[0042] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; причем гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $NR_8(C=O)R_8$ и оксо, если позволяет валентность.

[0043] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, причем гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OH и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

[0044] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, 4-, 5- или 6-членный гетероцикл представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин или пиперазин.

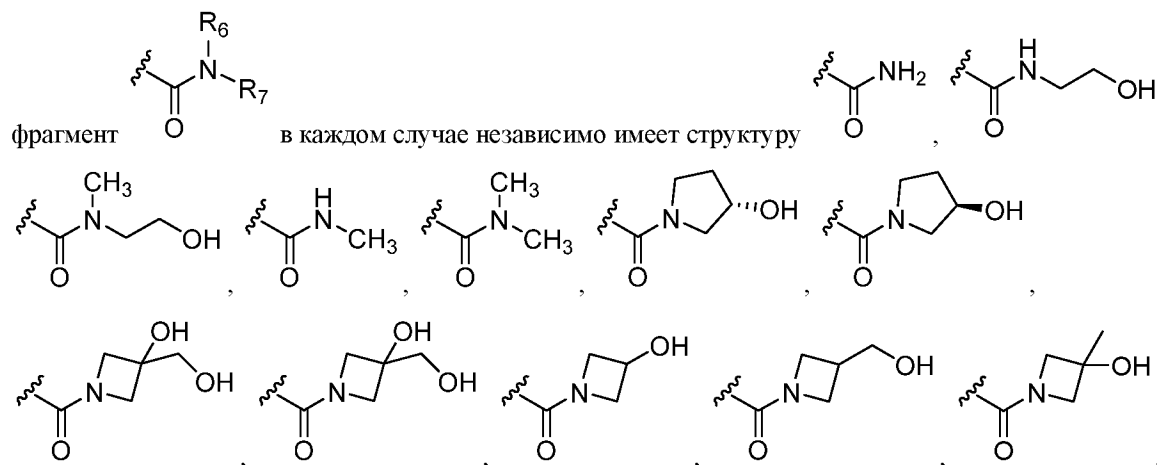
[0045] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, 4-, 5- или 6-членный гетероцикл замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из OH и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

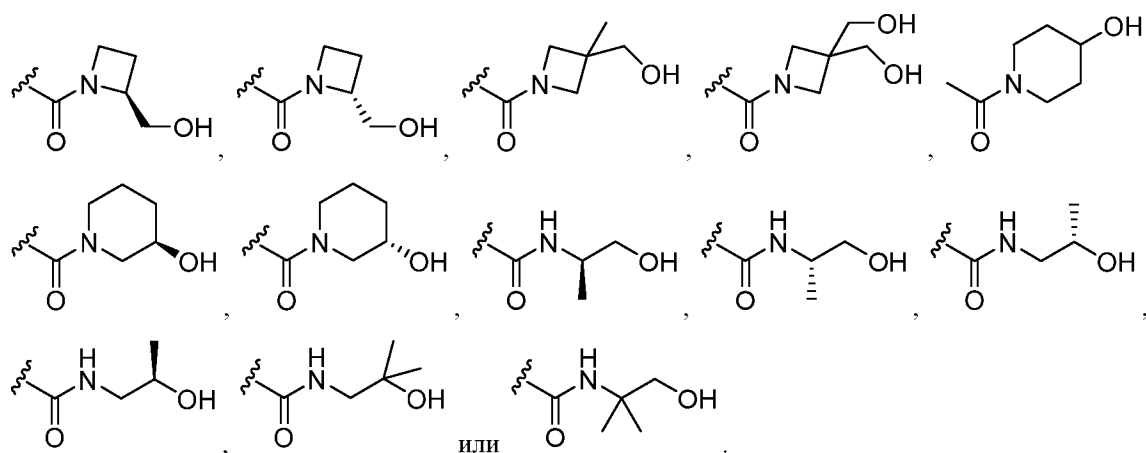
[0046] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют азетидин.

[0047] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин.

[0048] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой алкиларил или алкилгетероарил.

[0049] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный





[0050] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_9 в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил.

[0051] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_9 в каждом случае независимо представляет собой $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nNR_aR_b$, $(C=O)NR_aR_b$ или SO_2R_a .

[0052] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_9 в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0053] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_9 в каждом случае независимо представляет собой H или CH_3 .

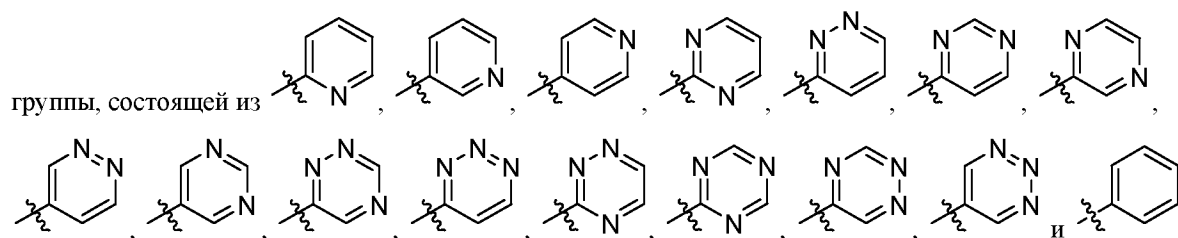
[0054] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл, причем алкил, циклоалкил, гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

[0055] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_{10} представляют собой алкил, причем алкил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и OH.

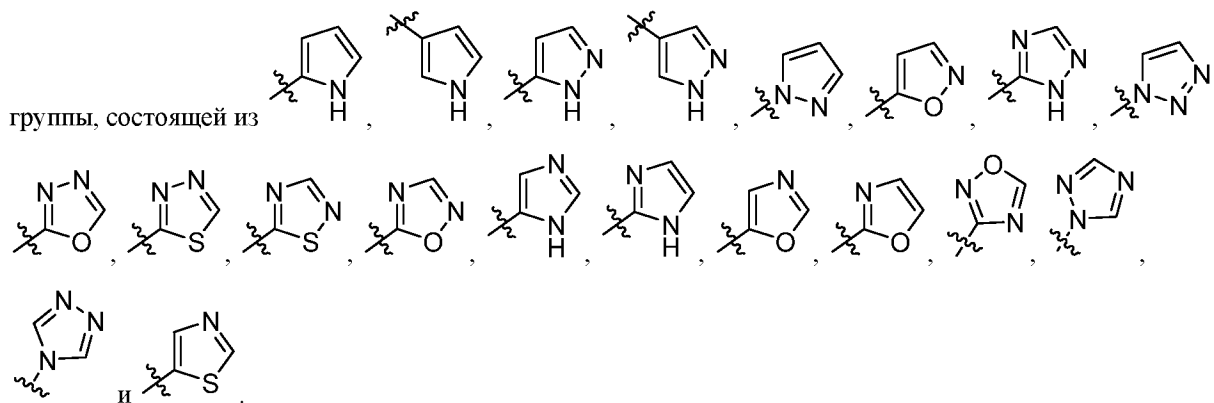
[0056] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{10} в каждом случае независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$.

[0057] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A_1 представляет собой 5- или 6-членный арил или гетероарил.

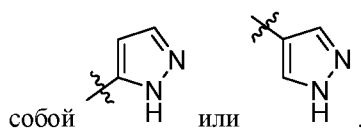
[0058] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A_1 выбран из



[0059] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A₁ выбран из



[0060] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A₁ представляет

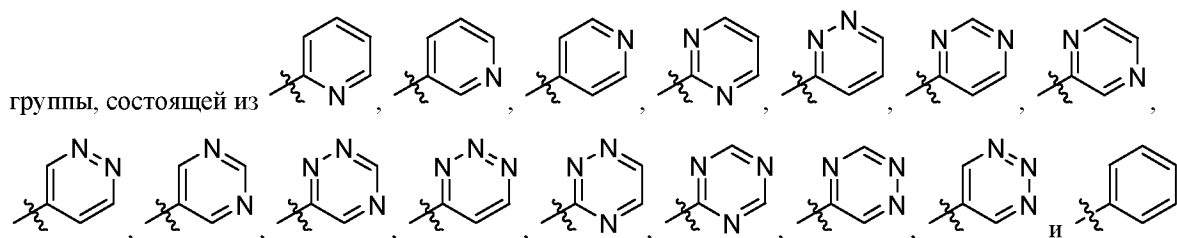


[0061] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₁₂ в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

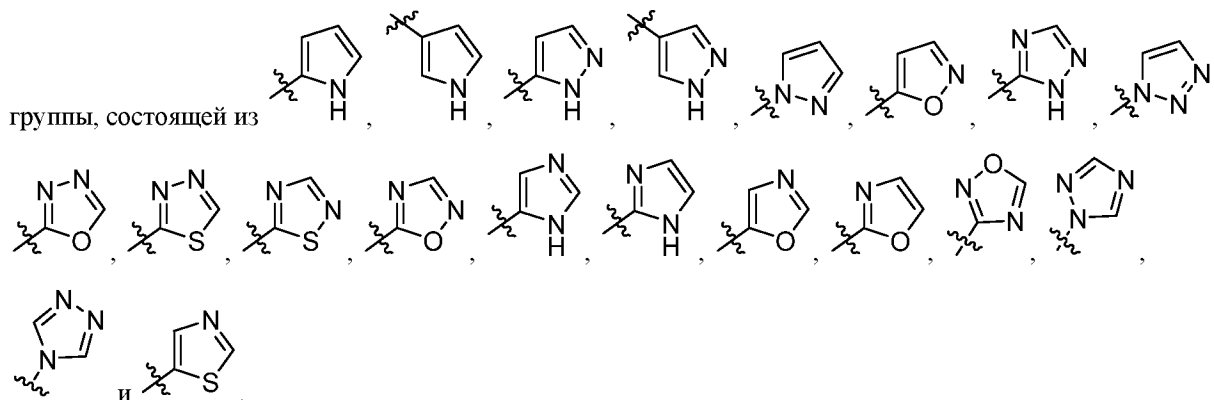
[0062] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R₁₂ представляют собой H.

[0063] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A₂ представляет собой 5- или 6-членный арил или гетероарил.

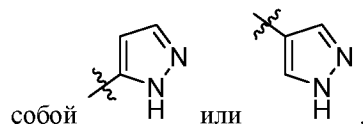
[0064] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A₂ выбран из



[0065] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A₂ выбран из



[0066] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, A_2 представляет



[0067] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_{13} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

[0068] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_{13} представляют собой H.

[0069] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z в каждом случае независимо представляет собой OH или $O(C_1-C_4$ алкил).

[0070] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z в каждом случае независимо представляет собой OMe, OEt или OH.

[0071] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях Z представляют собой OH.

[0072] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

[0073] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 .

[0074] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях X_1 представляют собой H.

[0075] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

[0076] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 .

[0077] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях X_2 представляют собой Cl.

[0078] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

[0079] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 .

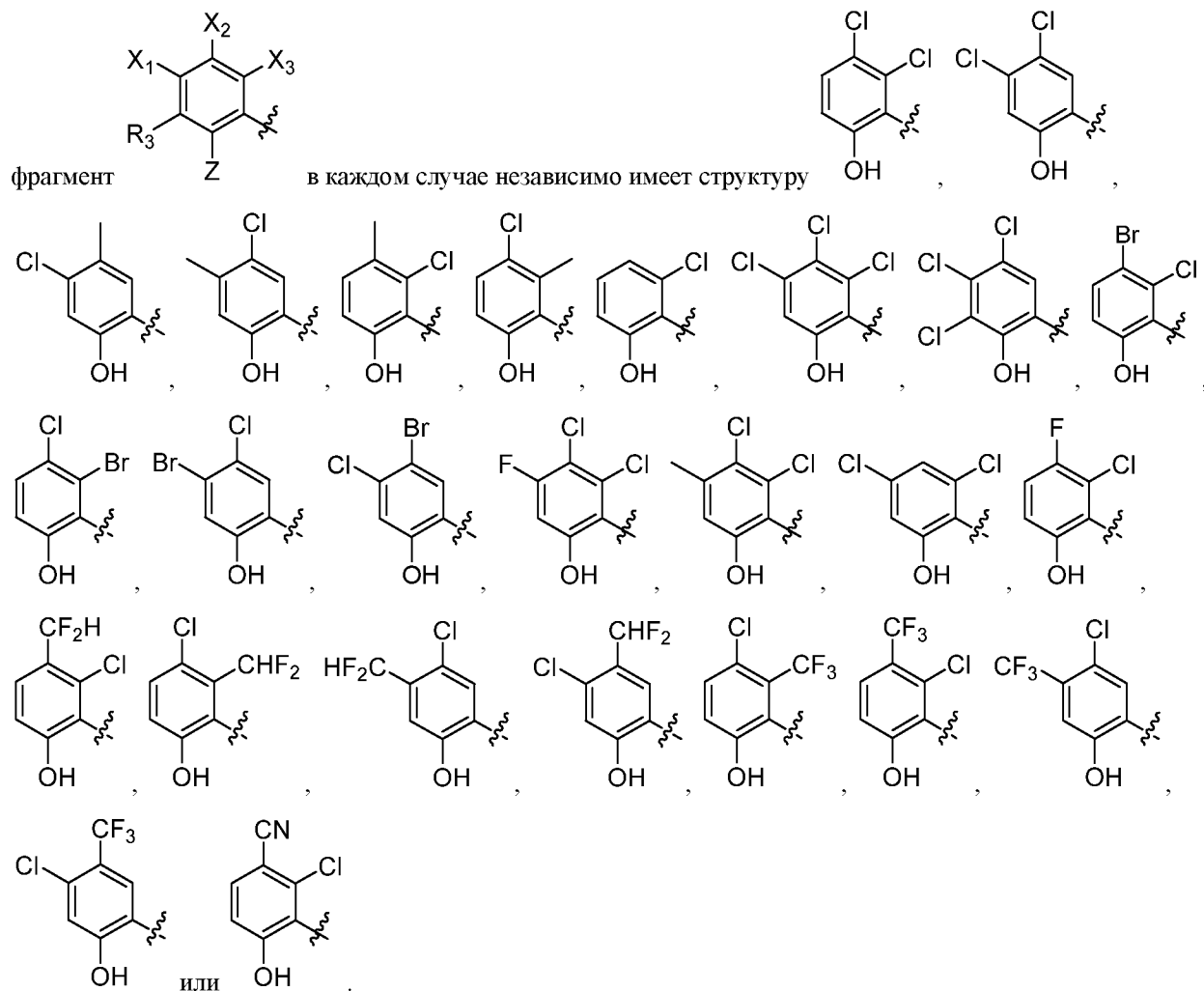
[0080] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях X_3 представляют собой Cl.

[0081] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$.

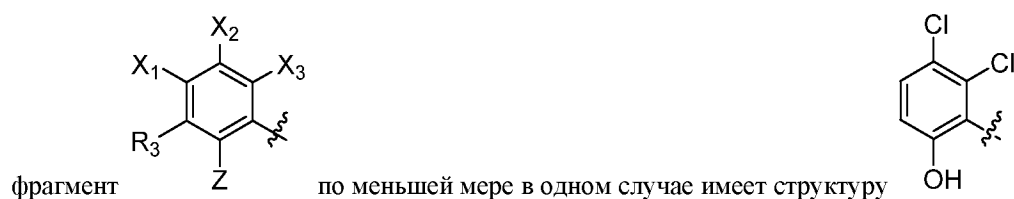
[0082] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

[0083] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в одном или более случаях R_3 представляют собой H.

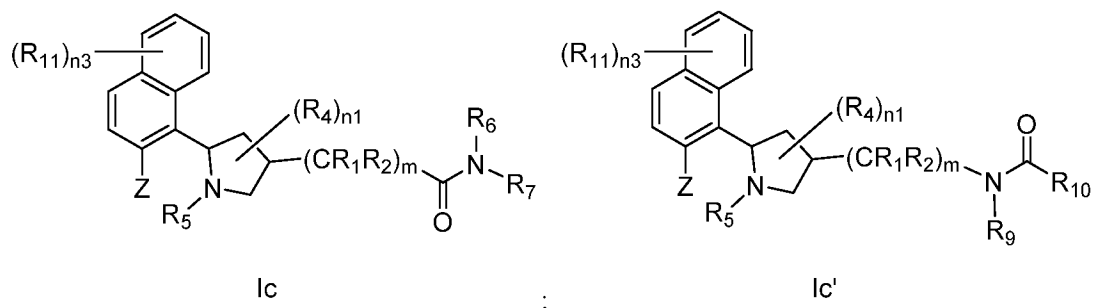
[0084] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный

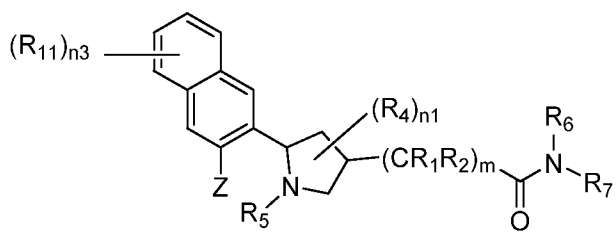


[0085] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный

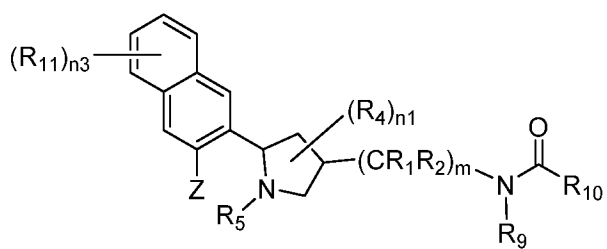


[0086] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет структуру формулы Ic, Ic', Id, Id', IIc, IIc', IIId, IIId', IIIc, IIIId, IVc или IVd:

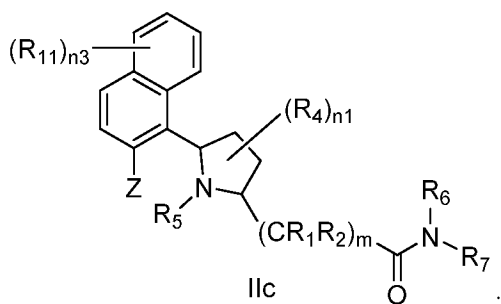




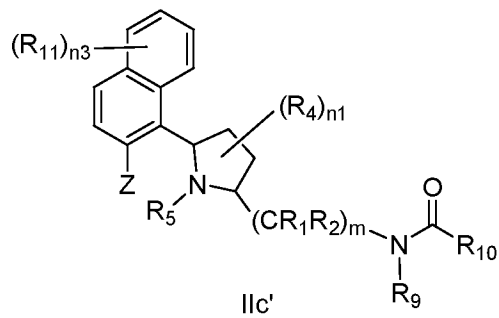
Id



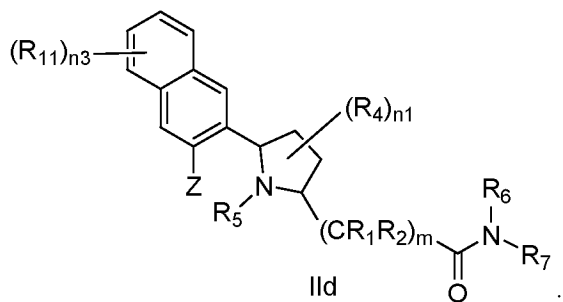
Id'



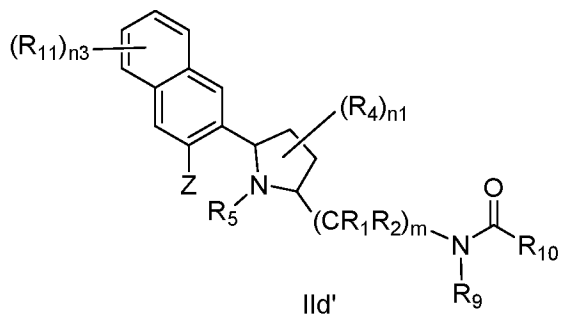
IIc



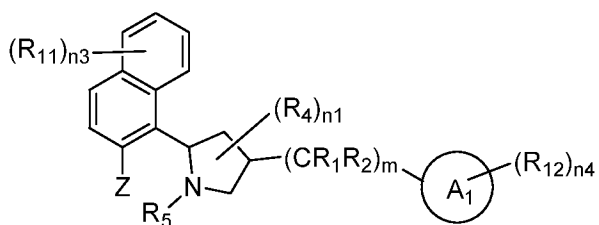
IIc'



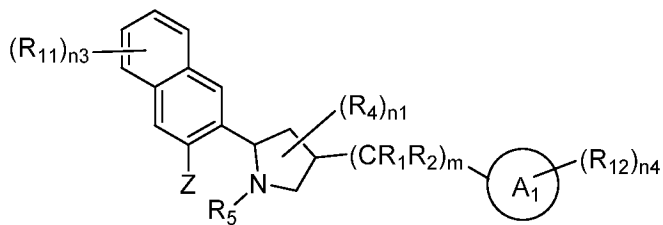
IIId



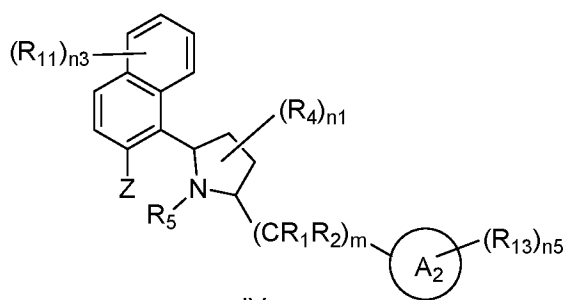
IIId'



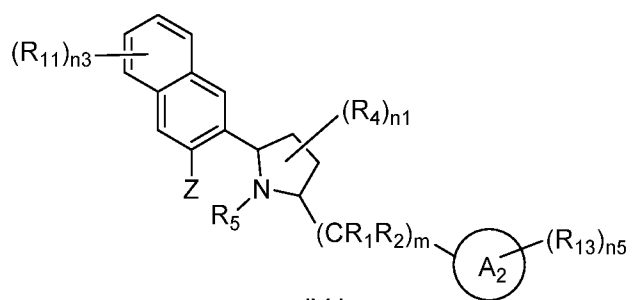
IIIc



IIIId



IVc



IVd

причем R_{11} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или алкил, и n_3 в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3.

[0087] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, n_3 в каждом случае независимо равно 0, 1 или 2.

[0088] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₁₁ в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0089] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R₁₁ представляет собой галоген.

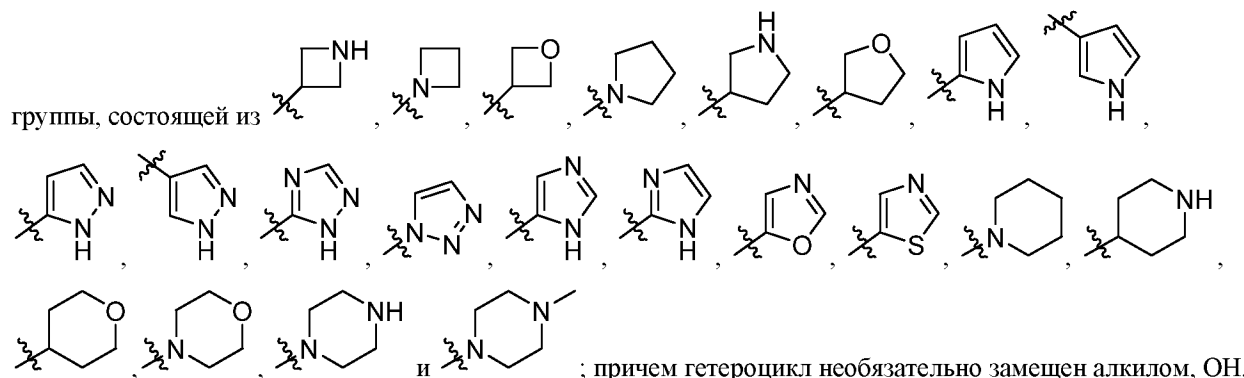
[0090] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае Z представляет собой OR_a.

[0091] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае Z представляет собой OH, OMe или OEt.

[0092] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае Z представляет собой OH.

[0093] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

[0094] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо представляет собой H, Me, Et, Pr или гетероцикл, выбранный из



; причем гетероцикл необязательно замещен алкилом, OH, оксо или (C=O)C₁₋₄-алкилом, если позволяет валентность.

[0095] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в



[0096] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S.

[0097] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₈ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеном или OH.

[0098] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₈ в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0099] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₈ в каждом случае независимо представляет собой H или Me.

[0100] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 31–79, как показано в таблице 7.

[0101] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1–15, как показано в таблице 1, соединений 16–30, как показано в таблице 2, соединений 1a–15a, как показано в таблице 3, соединений 16a–30a, как показано в таблице 4, соединений 1b–15b, как показано в таблице 5, и соединений 16b–30b, как показано в таблице 6.

[0102] В другом аспекте описана фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0103] В другом аспекте описан способ лечения состояния у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и болезни почек.

[0104] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.

[0105] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет 1-го типа.

[0106] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, расстройство центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0107] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, воспалительное расстройство представляет собой воспалительную кожную патологию, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную нейропатию.

[0108] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

[0109] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет 2-го типа.

[0110] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт.

[0111] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, болезнь почек представляет собой хроническое заболевание почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0112] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, болезни Альцгеймера, воспалительной кожной патологии, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного

колита, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0113] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, видом млекопитающих является человек.

[0114] В другом аспекте описан способ блокировки калиевого канала Kv1.3 у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0115] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, видом млекопитающих является человек.

[0116] Любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, можно надлежащим образом комбинировать с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе. Комбинация любого из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, с любыми другими вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, предполагается в явном виде. В частности, выбор одного или более вариантов осуществления для одной группы-заместителя можно надлежащим образом комбинировать с выбором одного или более конкретных вариантов осуществления для другой группы-заместителя. Такая комбинация может быть реализована в любом одном или более вариантах осуществления заявки, описанной в настоящем документе, или в любой формуле, описанной в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0117] Далее представлены определения терминов, использованных в настоящем описании. Первоначальное определение, представленное для группы или термина в настоящем документе, относится к указанной группе или термину во всем тексте данного описания в отдельности или в составе другой группы, если не указано иное. При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области техники.

[0118] Термины «алкил» и «алк» относятся к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь алкановому (углеводородному) радикалу, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры «алкильных» групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т. п. Термин «(C₁-C₄)алкил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь алкановому (углеводородному) радикалу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил и изобутил. «Замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае

таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах осуществления такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть необязательно замещенными.

[0119] Термин «алкенил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Примеры таких групп включают в себя этенил или аллил. Термин « C_2 – C_6 алкенил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, 2-метил(*E*)-бут-2-енил, 2-метил(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-диметилбут-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-пент-2-енил, (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-гекс-2-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-3-енил и (*E*)-гекс-1,3-диенил. «Замещенный алкенил» относится к алкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген, алкил, галогенированный алкил (т. е. алкильная группа, содержащая один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, такая как CF_3 или CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными.

[0120] Термин «алкинил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры группы включают в себя этинил. Термин « C_2 – C_6 алкинил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, такому как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил или гекс-3-инил. «Замещенный алкинил» относится к алкинильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген

(например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными.

[0121] Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. « C_3 – C_7 циклоалкил» относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. «Замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя спиро-сочлененные или конденсированные циклические заместители, в частности спиро-сочлененный циклоалкил, спиро-сочлененный циклоалкенил, спиро-сочлененный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0122] Термин «циклоалкенил» относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Примеры таких групп включают в себя циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т. п. Термин «замещенный циклоалкенил» относится к циклоалкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил,

циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя спиро-сочлененные или конденсированные циклические заместители, в частности спиро-сочлененный циклоалкил, спиро-сочлененный циклоалкенил, спиро-сочлененный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0123] Термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 5 ароматических колец, в особенности к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Если они содержат два или более ароматических кольца (бициклические и т. д.), то ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или могут быть конденсированными (например, нафтил, фенантренил и т. п.). Термин «конденсированное ароматическое кольцо» относится к молекулярной структуре, содержащей два или более ароматических кольца, причем два смежных ароматических кольца имеют два общих атома углерода. «Замещенный арил» относится к арильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя конденсированные циклические группы, в частности, конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0124] Термин «биарил» относится к двум арильным группам, связанным одинарной связью. Термин «бигетероарил» относится к двум гетероарильным группам, связанным одинарной связью. Аналогично,

термин «гетероарил-арил» относится к гетероарильной группе и арильной группе, связанным одинарной связью, а термин «арил-гетероарил» относится к арильной группе и гетероарильной группе, связанным одинарной связью. В определенных вариантах осуществления количество кольцевых атомов в гетероарильных и/или арильных кольцах использовано для указания размеров арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например, 5,6-гетероариларил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Аналогичным образом обозначены другие комбинации и размеры колец.

[0125] Термин «карбоцикл» или «углеродный цикл» относится к полностью насыщенному или частично насыщенному циклическому углеводородному группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце, или к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 5 ароматических колец, в особенности к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Термин «карбоцикл» включает в себя циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, определение которых приведено выше. Термин «замещенный карбоцикл» относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, те, которые описаны выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Примеры заместителей также включают в себя спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

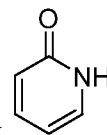
[0126] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к полностью насыщенному или частично или полностью ненасыщенному, включая ароматические (т. е. «гетероарильные»), циклическим группам (например, 3–7-членным моноциклическим, 7–11-членным бициклическим или 8–16-членным трициклическим кольцевым системам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом в кольце, содержащем по меньшей мере один атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может быть независимо насыщенным или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, причем гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованными. (Термин «гетероарилый» относится к гетероарильной группе, содержащей четвертичный атом азота и, следовательно, положительно заряженной.) Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы по любому гетероатому или атому углерода в кольце или кольцевой системе. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают в себя азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиолил, 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, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотенил и т. п. Примеры бициклических гетероциклических групп включают в себя индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[d][1,3]диоксолил, дигидро-2Н-бензо[1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, хиноуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[d]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, 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-оксохиназолинил), триазинилазепинил, тетрагидрохинолинил и т. п. Примеры трициклических гетероциклических групп включают в себя карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т. п.

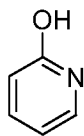
[0127] Термины «замещенный гетероцикл» и «замещенный гетероциклический» (например, «замещенный гетероарил») относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0128] Термин «оксо» относится к группе-заместителю $\overset{\text{O}}{\parallel}$, которая может быть присоединена к кольцевому атому углерода в карбоцикле или гетероцикле. Если оксо-группа заместителя присоединена к кольцевому атому углерода в ароматической группе, например, в ариле или гетероариле, то связи в ароматическом кольце могут быть перегруппированы для удовлетворения требованиям валентности.

Например, пиридин с 2-оксогруппой-заместителем может иметь структуру



, которая также



включает в себя ее таутомерную форму

[0129] Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру $-NHR'$, где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, как определено в настоящем документе. Примеры алкиламиногрупп включают в себя, без ограничений, метиламино, этиламино, *n*-пропиламино, *изо*пропиламино, циклопропиламино, *n*-бутиламино, *трет*-бутиламино, неопентиламино, *n*-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т. п.

[0130] Термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру $-NRR'$, где R и R' каждый независимо представляют собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, гетероцикл или замещенный гетероцикл, как определено в настоящем документе. В диалкиламино-фрагменте R и R' могут быть одинаковыми или разными. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя, без ограничений, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(*n*-пропил)амино, ди(*изо*пропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(*n*-бутил)амино, ди(*трет*-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(*n*-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т. п. В определенных вариантах осуществления R и R' соединены с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают в себя, без ограничений, азиридирил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазоллил, 1,2,4-триазоллил и тетразоллил.

[0131] Термины «галоген» или «гало» относятся к хлору, бром, фтору или йоду.

[0132] Термин «замещенный» относится к вариантам осуществления, в которых молекула, молекулярный фрагмент или группа-заместитель (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, описанная в настоящем документе) замещена одним или более заместителями, если это позволяет валентность, предпочтительно 1–6 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , 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 $NR_bP(=O)_2R_e$, причем 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 упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N , с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил,

циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых примерах заместителей такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть необязательно замещенными. Термин «необязательно замещенный» относится к вариантам осуществления, в которых молекула, молекулярный фрагмент или группа-заместитель (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, описанная в настоящем документе) может быть или не быть замещена вышеуказанными одним или более заместителями.

[0133] Если не указано иное, любой гетероатом с незаполненными валентностями считается содержащим атомы водорода в количестве, достаточном для заполнения валентностей.

[0134] Соединения настоящего изобретения могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Упоминание соединения настоящего изобретения следует понимать как включающее упоминание его солей, если не указано иное. Термин «соль (-и)» в данном контексте означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, если соединение настоящего изобретения содержит как основной фрагмент, такой как, без ограничений, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, без ограничений, фенол или карбоновая кислота, то могут быть образованы цвиттер-ионы («внутренние соли»), и они входят в термин «соль (-и)», используемый в настоящем документе. Предпочтительные фармацевтически приемлемые (т. е. нетоксичные, физиологически приемлемые соли), хотя другие соли также пригодны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы во время получения. Соли соединений настоящего изобретения могут быть получены, например, посредством приведения во взаимодействие соединения, описанного в настоящем документе, с определенным количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

[0135] Соединения настоящего изобретения, которые содержат основной фрагмент, такой как, без ограничений, амин, или пиридин, или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры аддуктов кислот с солями включают в себя ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой; например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроидиды, гидроксидэтансульфонаты (например, 2-гидроксидэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты (например, 2-нафталенсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т. п.

[0136] Соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотный фрагмент, такой как, без ограничений, фенол или карбоновая кислота, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Примеры солей оснований включают в себя 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), такие как бензатины,

дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с *N,N*-бис(дегидроабиетил)этилендиамином), *N*-метил-D-глюкамины, *N*-метил-D-гликамыды, трет-бутиламины, а также соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

[0137] В настоящем документе также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений изобретения. Термин «пролекарство» в данном контексте означает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению вследствие метаболических или химических процессов с образованием соединения настоящего изобретения или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений настоящего изобретения включают в себя, например, гидраты.

[0138] Соединения настоящего изобретения и их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, в форме амида или простого иминоэфира). Все такие таутомерные формы считаются частью настоящего изобретения. В настоящем документе любая изображенная структура соединения включает в себя его таутомерные формы.

[0139] Все стереоизомеры предложенных соединений (например, те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода в различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, считаются входящими в объем данного изобретения. Например, отдельные стереоизомеры соединений изобретения могут по существу не содержать других изомеров (например, в виде чистого или по существу чистого оптического изомера, имеющего определенную активность), или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми остальными или некоторыми другими стереоизомерами. Хиральные центры настоящего изобретения могут иметь *S*- или *R*-конфигурацию в соответствии с определением, указанным в рекомендациях Международного союза чистой и прикладной химии (IUPAC) от 1974 года. Рацемические формы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим методом, включая, без ограничений, обычные методы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0140] Соединения настоящего изобретения после их получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, которая имеет массовое содержание, равное или более 90%, например равное или более 95%, равное или более 99% соединений («по существу чистых» соединений), которую затем применяют или составляют в лекарственную форму так, как описано в настоящем документе. Такие «по существу чистые» соединения настоящего изобретения также считаются частью настоящего изобретения.

[0141] Предусмотрены все конфигурационные изомеры соединений настоящего изобретения, которые представлены в смеси или в чистой или по существу чистой форме. Определение соединений настоящего изобретения включает в себя как *цис*- (*Z*), так и *транс*- (*E*) алкеновые изомеры, а также *цис*- и *транс*-изомеры циклических углеводородных или гетероциклических колец.

[0142] В тексте описания группы и их заместители могут быть выбраны так, чтобы обеспечивать стабильные фрагменты и соединения.

[0143] В настоящем документе представлено более подробное описание определений конкретных функциональных групп и химических терминов. В контексте данного изобретения химические элементы обозначены в соответствии с периодической таблицей элементов по версии CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75-е изд., внутренняя обложка, а конкретные функциональные группы по существу имеют определения, описанные в указанном источнике. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и их реакционная способность описаны в *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

[0144] Определенные соединения настоящего изобретения могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Данное изобретение предусматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси как входящие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси считаются включенными в данное изобретение.

[0145] В соответствии с настоящим изобретением могут применяться изомерные смеси, содержащие любое из различных изомерных соотношений. Например, если объединены только два изомера, то данным изобретением предусмотрены смеси, содержащие изомерные соотношения 50 : 50, 60 : 40, 70 : 30, 80 : 20, 90 : 10, 95 : 5, 96 : 4, 97 : 3, 98 : 2, 99 : 1 или 100 : 0. Специалистам в данной области техники понятно, что аналогичные соотношения предусмотрены и для более сложных смесей изомеров.

[0146] Настоящее изобретение также включает в себя меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения настоящего изобретения, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. В объем данного изобретения входят соединения настоящего изобретения или их энантиомеры, диастереомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов. Некоторые соединения настоящего изобретения с изотопной меткой, например те, в которые внедрены такие радиоактивные изотопы как ^3H и ^{14}C , пригодны для анализов распределения лекарственного вещества и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и обнаружения. Дополнительно замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение требуемых доз, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах это может быть предпочтительно. Соединения с изотопной меткой обычно могут быть получены при осуществлении таких же способов, которые описаны на схемах и/или в примерах, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой.

[0147] Если, например, требуется определенный энантиомер соединения настоящего изобретения, то его можно получить асимметричным синтезом или дериватизацией с использованием хирального вспомогательного вещества, причем полученную диастереомерную смесь разделяют и отщепляют вспомогательную группу с получением чистых требуемых энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, то диастереомерные соли получают с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением полученных диастереомеров с помощью фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и с последующим выделением чистых энантиомеров.

[0148] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть замещены любым числом заместителей или функциональных фрагментов. Обычно термин «замещенный» с использованием предшествующего термина «необязательно» или без него, а также заместители, содержащиеся в формулах данного изобретения, относятся к замене водородных радикалов в данной структуре на радикал определенного заместителя. Если может быть замещено более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то в каждом положении заместители могут быть одинаковыми или различными. В настоящем документе термин «замещенный» включает в себя все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. В контексте данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем документе, которые удовлетворяют валентности указанных гетероатомов. Кроме того, данное изобретение никоим образом не ограничено допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных для лечения, например, пролиферативных расстройств. Термин «стабильные» в настоящем документе предпочтительно относится к соединениям, которые обладают достаточной стабильностью для обеспечения возможности производства и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени для их обнаружения, и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы быть пригодными для целей, подробно описанных в настоящем документе.

[0149] В настоящем документе термин «рак» и эквивалентный термин «опухоль» относятся к состоянию, при котором у субъекта в обнаруживаемом количестве присутствуют аномально воспроизводящиеся клетки организма-хозяина. Рак может представлять собой злокачественный или незлокачественный рак. Рак или опухоли включают в себя, без ограничений, рак желчных протоков; рак головного мозга; рак молочной железы; рака шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; рак эндометрия; рака пищевода; рак желудка; интраэпителиальные неоплазии; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак ротовой полости; рак яичника; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак прямой кишки; рак почки; саркомы; рак кожи; рак яичка; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания, отличные от рака, могут быть связаны с мутационным изменением компонента сигнальных путей Ras, и соединение, описанное в настоящем

документе, может быть использовано для лечения таких нераковых заболеваний. Такие заболевания, отличные от рака, могут включать в себя: нейрофиброматоз; синдром Leopard; синдром Нунан; синдром Легнуса; синдром Костелло; сердечно-кожно-лицевой синдром; наследственный фиброматоз десны I типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и капиллярную мальформацию — артериовенозную мальформацию.

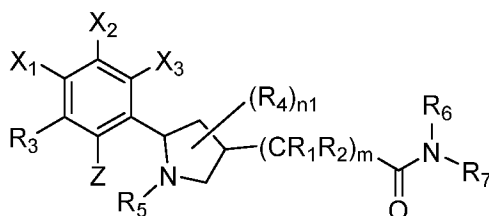
[0150] В настоящем документе термин «эффективное количество» относится к любому количеству, которое является необходимым или достаточным для достижения или ускорения требуемого результата. В некоторых случаях эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, которое является необходимым или достаточным для ускорения или достижения требуемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов как заболевание или патологическое состояние, подлежащее лечению, конкретный вводимый агент, размер субъекта или тяжесть заболевания или патологического состояния. Специалист в данной области техники может эмпирически определить эффективное количество конкретного агента без необходимости в излишних экспериментах.

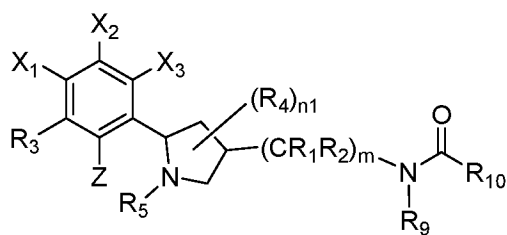
[0151] В настоящем документе термин «субъект» относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее или виды млекопитающих. В одном варианте осуществления субъектом является человек. В других вариантах осуществления субъект представляет собой позвоночное животное, не являющееся человеком, включая, без ограничений, других приматов, лабораторных животных, сельскохозяйственных животных, беговых лошадей, одомашненных животных и не одомашненных животных.

Соединения

[0152] Описаны новые соединения, используемые как блокаторы калиевого канала Kv1.3. Авторами данной заявки неожиданно обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, демонстрируют высокие свойства ингибирования калиевого канала Kv1.3. Дополнительно авторы данной заявки неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в настоящем документе, селективно блокируют калиевый канал Kv1.3 и не блокируют канал hERG и, следовательно, имеют требуемые профили безопасности в отношении воздействия на сердечно-сосудистую систему.

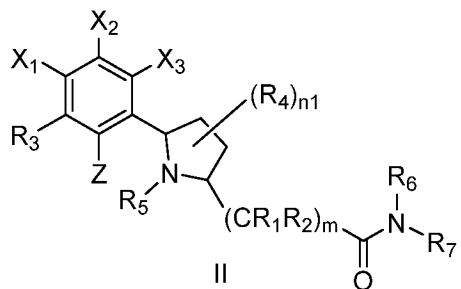
[0153] В одном аспекте описано соединение формулы I, I', II, II', III или IV или его фармацевтически приемлемая соль,





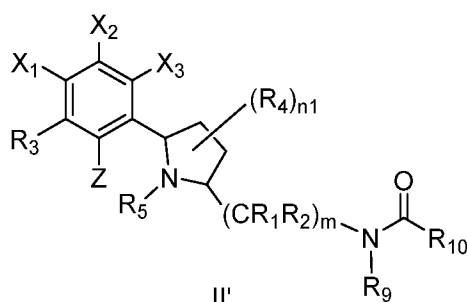
I'

;



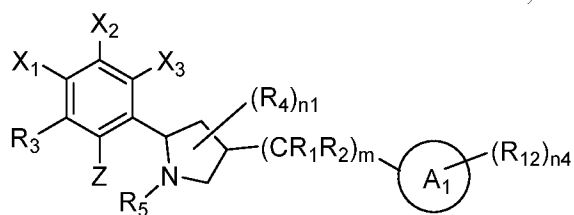
II

;



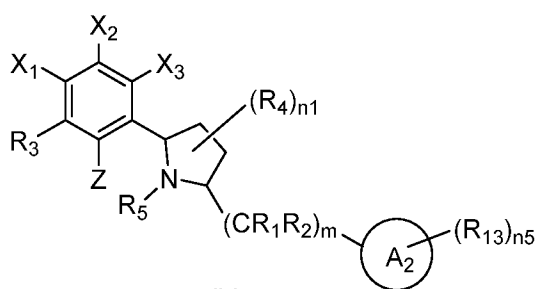
II'

;



III

;



IV

;

причем

Z в каждом случае независимо представляет собой OR_a ;

X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

X₃ в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

или альтернативно X₁, и X₂, и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X₂, и X₃, и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный арил;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b или NR_b(C=O)R_a;

R₂ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b или NR_b(C=O)R_a;

или альтернативно R₁ и R₂ вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкил или насыщенный гетероцикл;

R₃ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, NR_aR_b или NR_b(C=O)R_a;

R₄ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, галоген, CN, CF₃, OR_a, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, оксо, (C=O)R_a, O(C=O)R_a, (C=O)OR_a или (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b;

или альтернативно две группы R₄ вместе с атомом (-ами) углерода, с которым (-и) они связаны, образуют 3–7-членный необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл;

R₅ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или SO₂R_a;

R₆ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

R₇ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

или альтернативно R₆ и R₇ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; при этом гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈, (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ и оксо, если позволяет валентность;

R₉ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или SO₂R_a;

R₁₀ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

A₁ представляет собой арил или гетероарил;

A₂ представляет собой арил или гетероарил;

R₁₂ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a;

R₁₃ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, алкенил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S, арил или гетероарил, или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом углерода или азота, с которым они связаны, образуют циклоалкил или гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в X₁, X₂, X₃, A₁, A₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R_a или R_b, где это применимо, необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈, (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ и оксо, если позволяет валентность;

R₈ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или необязательно замещенный гетероцикл; или альтернативно две группы R₈ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

m в каждом случае независимо равно 0, 1, 2 или 3;

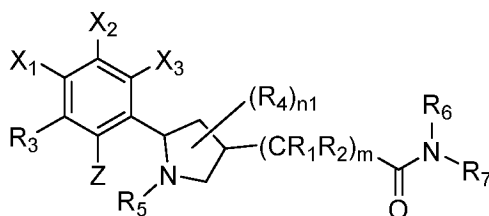
n₁ в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3, если позволяет валентность;

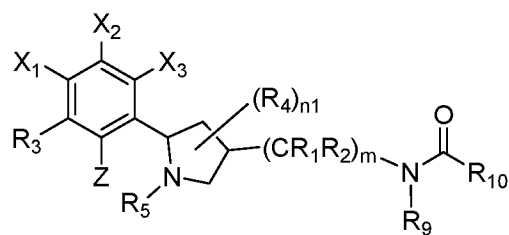
n₂ в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3;

n₄ представляет собой целое число от 0 до 3; и

n₅ представляет собой целое число от 0 до 3.

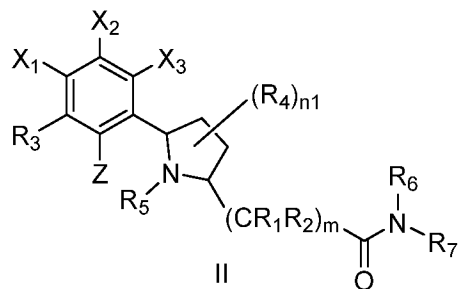
[0154] В другом аспекте описано соединение формулы I, I', II, II', III или IV или его фармацевтически приемлемая соль,





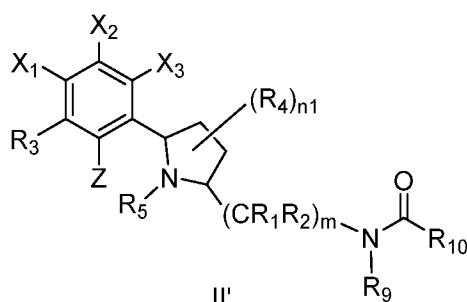
I'

;



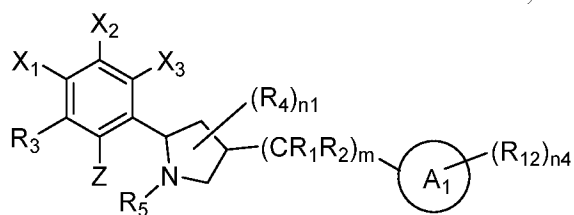
II

;



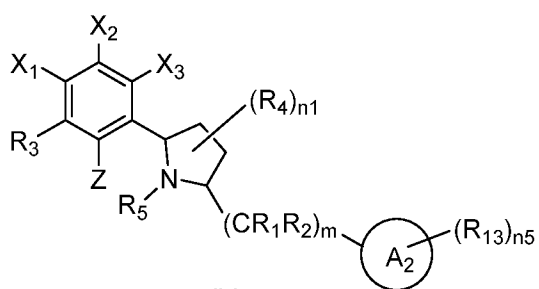
II'

;



III

;



IV

;

причем

Z в каждом случае независимо представляет собой OR_a ;

X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил,

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

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

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$;

или альтернативно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкил или насыщенный гетероцикл;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, $(CR_aR_b)_nOR_a$ или $(CR_aR_b)_nNR_aR_b$;

или альтернативно две группы R_4 вместе с атомом (-ами) углерода, с которым (-и) они связаны, образуют 3–7-членный необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nNR_aR_b$ или SO_2R_a ;

R_6 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

R_7 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

или альтернативно R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; при этом гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ и оксо, если позволяет валентность;

R_9 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nNR_aR_b$ или SO_2R_a ;

R_{10} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

A_1 представляет собой арил или гетероарил;

A₂ представляет собой арил или гетероарил;

R₁₂ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a;

R₁₃ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF₃, OCF₃, OR_a, SR_a, галоген, (CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)NR_aR_b, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}NR_b(C=O)R_a;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, алкенил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S, арил или гетероарил; или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом углерода или азота, с которым они связаны, образуют циклоалкил или гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в X₁, X₂, X₃, A₁, A₂, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R_a или R_b, где это применимо, необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR₈, -(CH₂)₀₋₂OR₈, N(R₈)₂, (C=O)R₈, (C=O)N(R₈)₂, NR₈(C=O)R₈ и оксо, если позволяет валентность;

R₈ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или необязательно замещенный гетероцикл; или альтернативно две группы R₈ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

m в каждом случае независимо равно 0, 1, 2 или 3;

p₁ в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3, если позволяет валентность;

p₂ в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3;

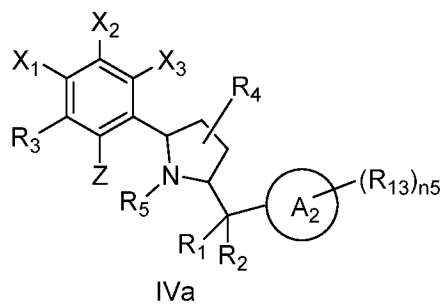
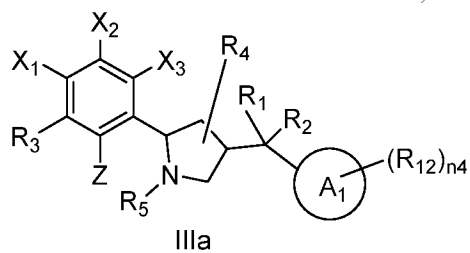
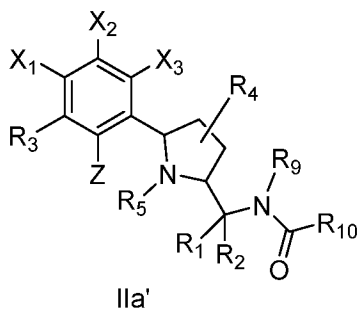
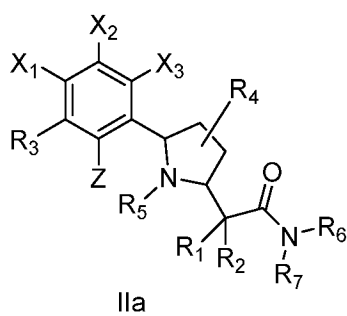
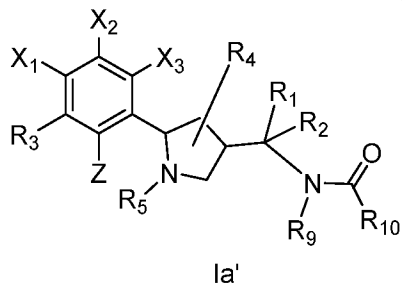
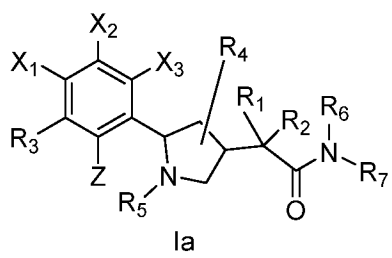
p₄ представляет собой целое число от 0 до 3; и

p₅ представляет собой целое число от 0 до 3.

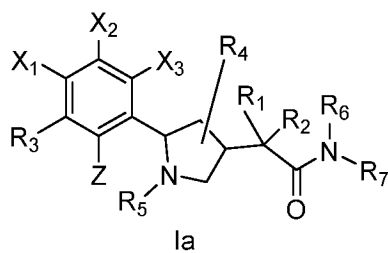
[0155] В некоторых вариантах осуществления R₄ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, (CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или (CR_aR_b)_{n2}OR_a; а R₅ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или насыщенный гетероцикл.

[0156] В некоторых вариантах осуществления m по меньшей мере в одном случае равно 0. В некоторых вариантах осуществления m в каждом случае независимо представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления m в каждом случае независимо равно 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления m в каждом случае независимо равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m по меньшей мере в одном случае равно 1. В некоторых вариантах осуществления m по меньшей мере в одном случае равно 2. В некоторых вариантах осуществления m по меньшей мере в одном случае равно 3.

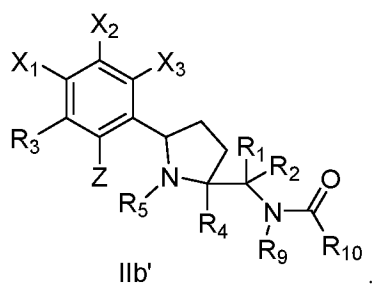
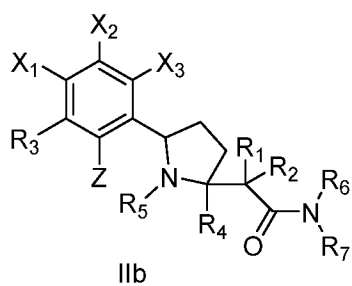
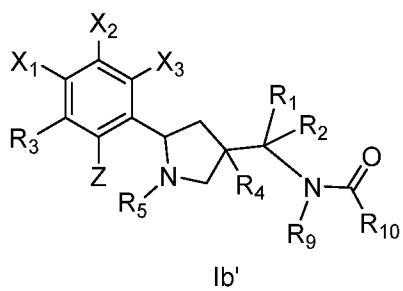
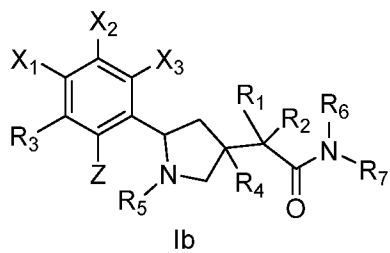
[0157] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы Ia, Ia', IIa, IIa', IIIa или IVa:

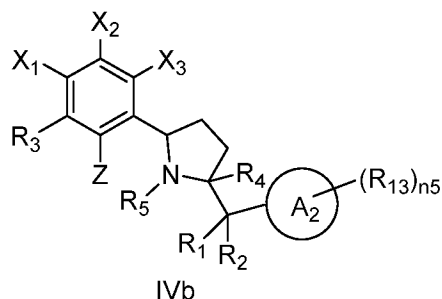
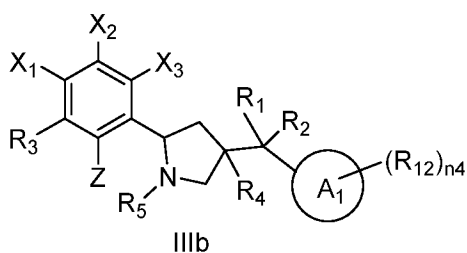


[0158] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы Ia:

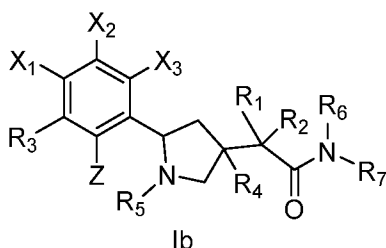


[0159] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы Ib, Ib', IIb, IIb', IIIb или IVb:





[0160] В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы Ib:

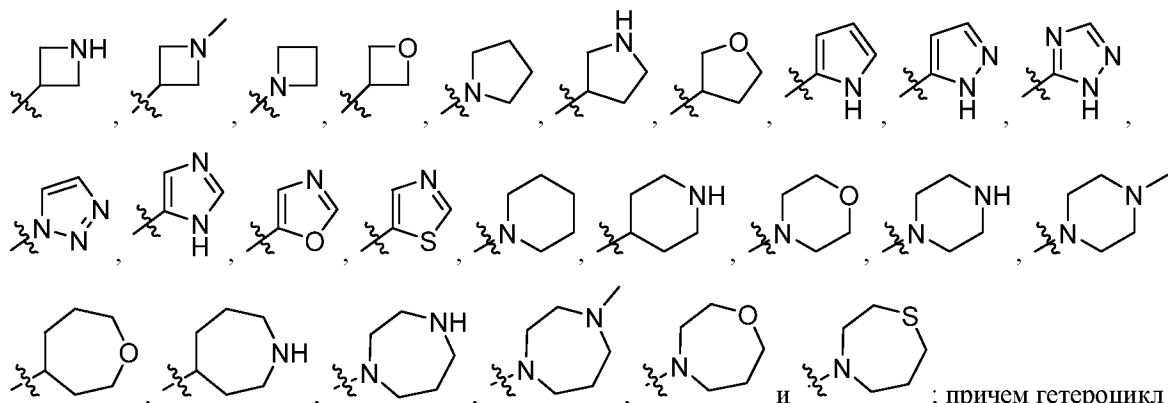


[0161] В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, CN, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, CF_3 или OR_a . В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, насыщенный гетероцикл, алкиларил, алкилгетероарил, $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, оксо, $(C=O)R_a$, $O(C=O)R_a$, $(C=O)OR_a$ или $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой оксо, $(C=O)R_a$, $O(C=O)R_a$ или $(C=O)OR_a$. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой H или алкил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкила включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *изобутил*, *втор-бутил*, пентил, гексил, гептил и октил. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой циклоалкил. Не имеющие ограничительного характера примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклопептил. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген. Не имеющие ограничительного характера примеры галогена включают в себя F, Cl, Br и I.

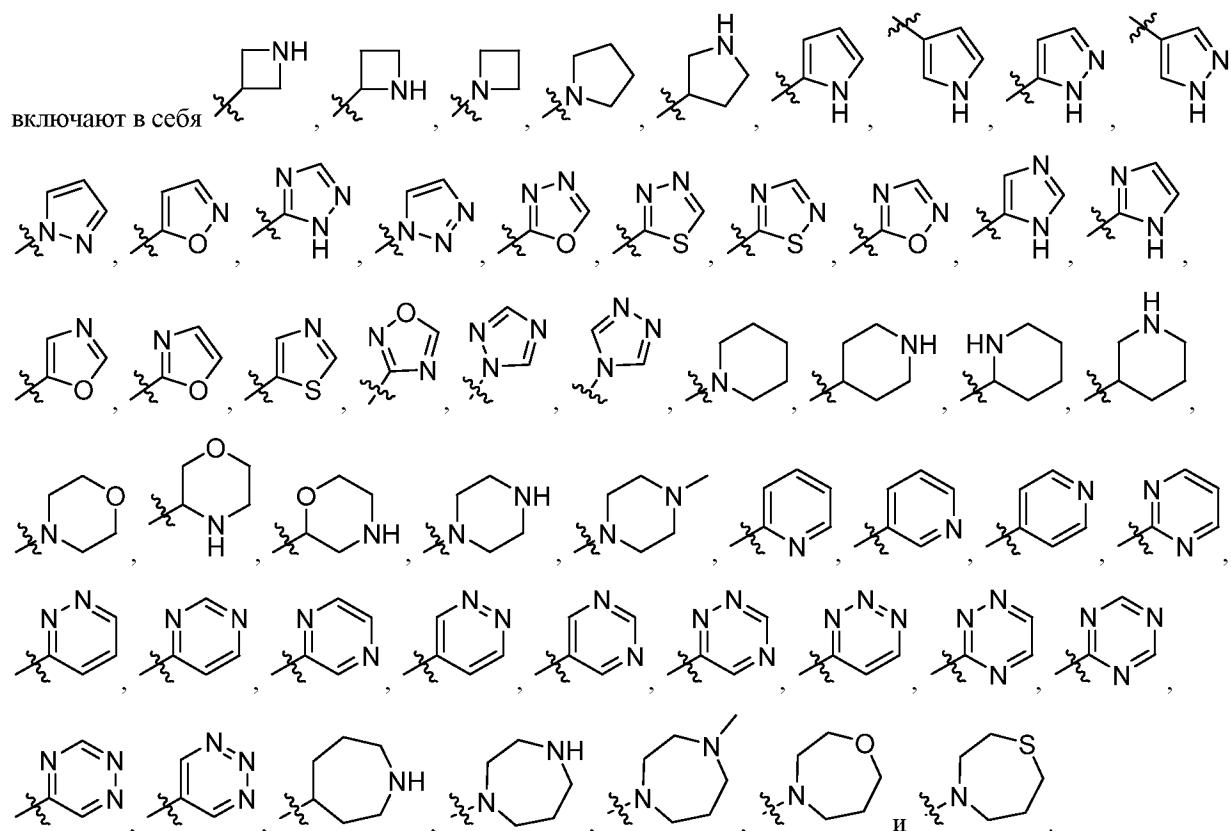
[0162] В некоторых вариантах осуществления R_4 в одном или более случаях представляют собой $(CR_aR_b)_{n2}OR_a$ или $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой $(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления R_4 в одном или более случаях представляют собой OR_a , NR_aR_b , $-CH_2OR_a$, $-CH_2NR_aR_b$, $-CH_2CH_2OR_a$ или $-CH_2CH_2NR_aR_b$.

[0163] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой NH_2 , CH_2NH_2 или $CH_2CH_2NH_2$. В других конкретных вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой OH , CH_2OH или CH_2NH_2 .

[0164] В других вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой необязательно замещенный 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В дополнительных вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



; причем гетероцикл необязательно замещен алкилом, OH , оксо или $(C=O)C_{1-4}$ алкилом, если позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления R_4 по меньшей мере в одном случае представляет собой N-содержащий гетероцикл, причем гетероцикл необязательно замещен алкилом, OH , оксо или $(C=O)C_{1-4}$ алкилом, если позволяет валентность. Не имеющие ограничительного характера примеры N-содержащего гетероцикла



R₄ по меньшей мере в одном случае представляет собой H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, *изо*-Pr, Bu, *изо*-Bu, *втор*-Bu или *трет*-Bu. В других конкретных вариантах осуществления R₄ по меньшей мере в одном случае представляет собой OH, NH₂, NHMe, NMe₂, NHEt, NMeEt, NEt₂ или оксо. В других конкретных вариантах осуществления R₄ по меньшей мере в одном случае представляет собой H, галоген, алкил, OH, NH₂, CN, CF₃ или OCF₃. В других конкретных вариантах осуществления R₄ по меньшей мере в одном случае представляет собой H, Me или Et.


[0167] В дополнительных вариантах осуществления две группы R₄ вместе с атомом (-ами) углерода, с которым (-и) они связаны, образуют 3–7-членный необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл.


[0168] В некоторых вариантах осуществления n₁ по меньшей мере в одном случае представляет собой целое число от 0 до 2. В некоторых вариантах осуществления n₁ по меньшей мере в одном случае равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n₁ по меньшей мере в одном случае равно 0. В некоторых вариантах осуществления n₁ в каждом случае независимо равно 1.

[0169] В некоторых конкретных вариантах осуществления n₁ по меньшей мере в одном случае равно 0, а R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой H или алкил. В некоторых конкретных вариантах осуществления n₁ по меньшей мере в одном случае равно 1, а R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой H или алкил.

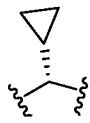
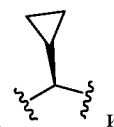
[0170] В некоторых вариантах осуществления R₅ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или SO₂R_a. В некоторых вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой H, алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой арил или гетероарил. В некоторых конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой (C=O)R_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a, (C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b или SO₂R_a. В некоторых конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой (C=O)R_a или (C=O)–(CR_aR_b)_{1–2}–OR_a. В некоторых конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой (C=O)–(CR_aR_b)_{1–2}–NR_aR_b или (C=O)NR_aR_b. В некоторых конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой (C=O)NR_aR_b, (C=O)CH₂NR_aR_b или (C=O)CH₂CH₂NR_aR_b. В некоторых конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой H. В других конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой метил. В других конкретных вариантах осуществления R₅ по меньшей мере в одном случае представляет собой этил.

[0171] В некоторых вариантах осуществления R₁ и R₂ в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, необязательно содержащий заместитель OR₈, галоген, циклоалкил или фторированный алкил. В некоторых конкретных вариантах осуществления R₁ и R₂ в каждом случае независимо

представляют собой H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃ или . В других конкретных вариантах осуществления R₁ и R₂ в каждом случае независимо представляют собой H и H, H и Me, Me и Me, H и Et, Me и Et, Et и Et, H и CH₂OH, H и CH₂CH₂OH, H и CH₂OCH₃, H и CH₂CH₂OCH₃ или H

и . В других вариантах осуществления структурный фрагмент –(CR₁R₂)_m– в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из –CH₂–, –CH(CH₃)–, –C(CH₃)₂–, –CH(CH₂CH₃)–, –

$\text{CCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,



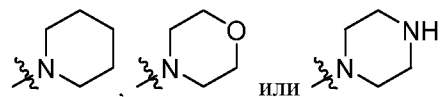
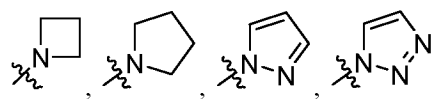
[0172] В некоторых вариантах осуществления R_1 или R_2 по меньшей мере в одном случае независимо представляют собой циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 или R_2 по меньшей мере в одном случае независимо представляют собой CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , NR_aR_b или $\text{NR}_b(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$.

[0173] В некоторых вариантах осуществления R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой циклоалкил или гетероцикл; причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OMe}$ и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил; причем алкил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OMe}$ и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. В некоторых вариантах осуществления R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой алкиларил или алкилгетероарил, причем алкиларил или алкилгетероарил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OMe}$ и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$.

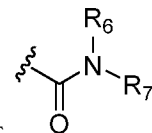
[0174] В некоторых вариантах осуществления R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; причем гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR_8 , $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}_8$, $\text{N}(\text{R}_8)_2$, $(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$, $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$, $\text{NR}_8(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ и оксо, если позволяет валентность.

[0175] В некоторых вариантах осуществления R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, причем гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OH и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$. Не имеющие ограничительного характера примеры 4-, 5- или 6-членного гетероцикла включают в себя азетидин, пирролидин, пиперидин и пиперазин. В некоторых конкретных вариантах осуществления 4-, 5- или 6-членный гетероцикл замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из OH и $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$. В некоторых конкретных вариантах

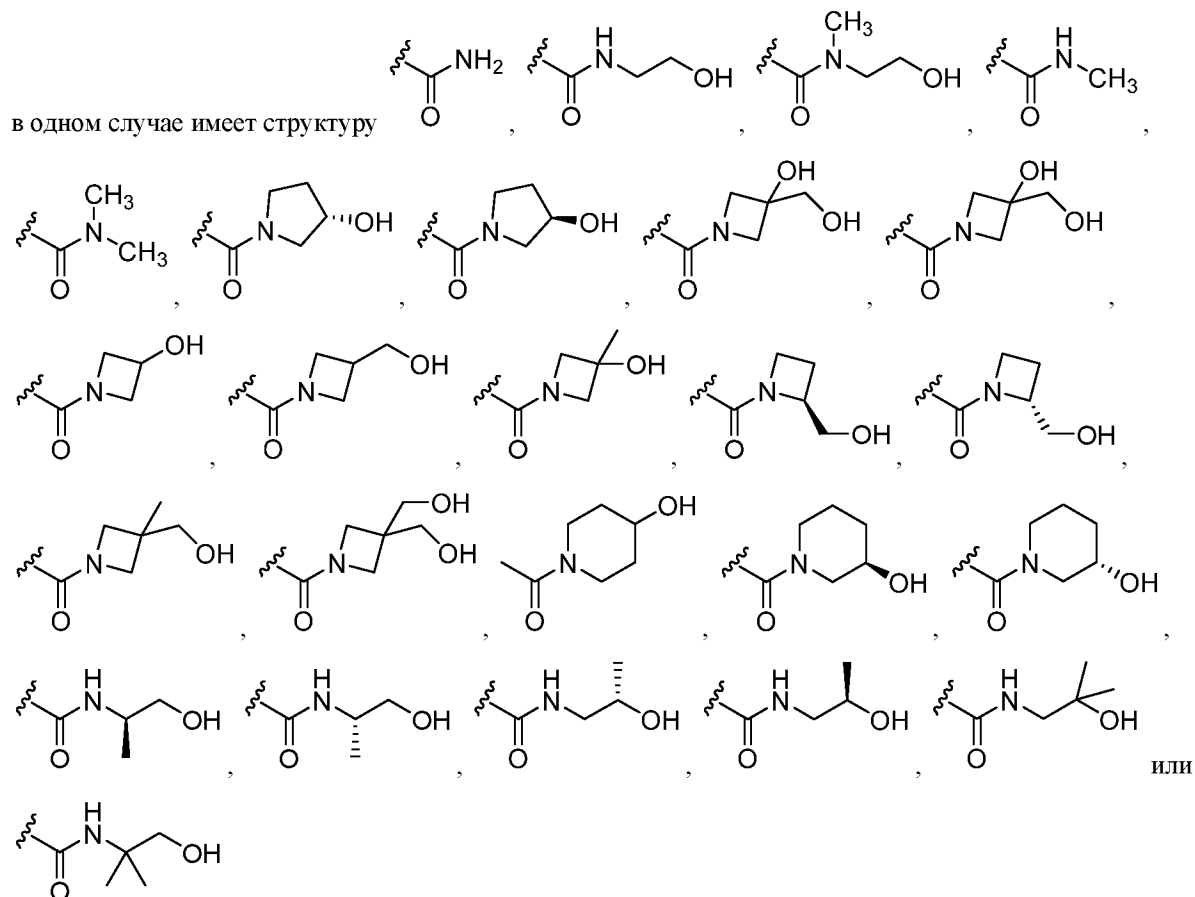
осуществления 4-, 5- или 6-членный гетероцикл представляет собой



[0176] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют азетидин, необязательно замещенный алкилом или ОН. В других конкретных вариантах осуществления R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин, необязательно замещенный алкилом или ОН. В других конкретных вариантах осуществления R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидин, необязательно замещенный алкилом или ОН.



[0177] В конкретных вариантах осуществления структурный фрагмент по меньшей мере

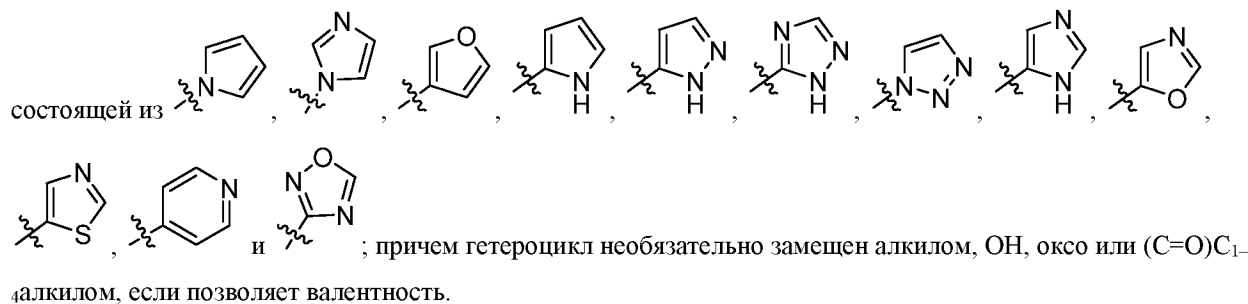


[0178] В некоторых вариантах осуществления R_9 в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_9 по меньшей мере в одном случае представляет собой $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nNR_aR_b$, $(C=O)NR_aR_b$ или SO_2R_a . В некоторых конкретных вариантах осуществления R_9 по меньшей мере в одном случае представляет собой Н или алкил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкила включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, *изобутил*, *втор-бутил*, пентил, гексил, гептил и октил. В других конкретных вариантах осуществления R_9 по меньшей мере в одном случае представляет собой Н или CH_3 .

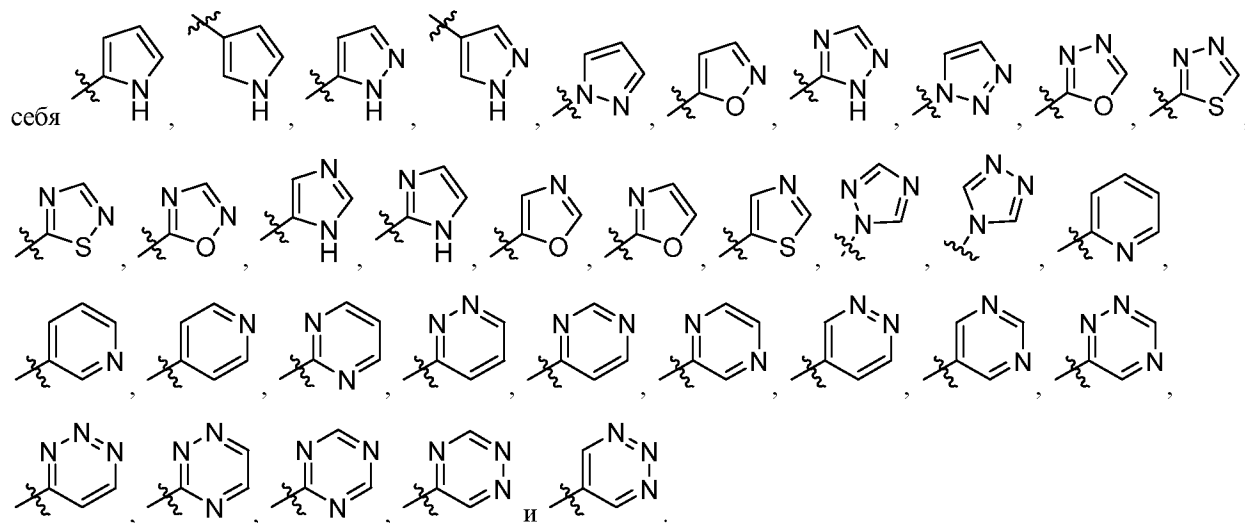
[0179] В вариантах осуществления R_{10} по меньшей мере в одном случае представляет собой циклоалкил или гетероцикл; причем циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, ОН, ОМе, $-(CH_2)_{1-2}ОМе$ и $-(CH_2)_{1-2}ОН$. В некоторых вариантах осуществления R_{10} по меньшей мере в одном случае

представляет собой H или алкил; причем алкил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ и $-(CH_2)_{1-2}OH$. В дополнительных вариантах осуществления R_{10} по меньшей мере в одном случае представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и OH. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{10} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$.

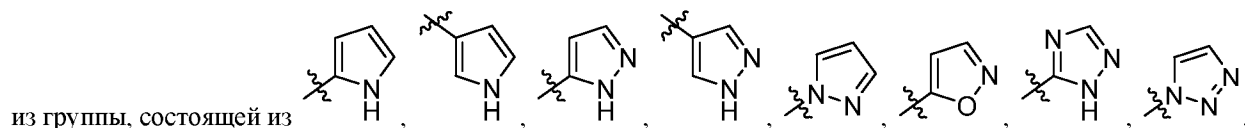
[0180] В некоторых вариантах осуществления A_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В дополнительных вариантах осуществления A_1 представляет собой гетероарил, выбранный из группы,

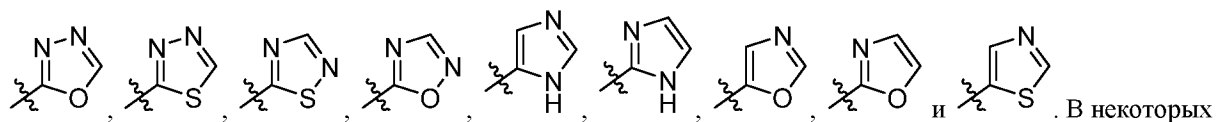


[0181] В некоторых вариантах осуществления A_1 представляет собой N-содержащий гетероарил, причем гетероарил необязательно замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$ алкилом, если позволяет валентность. Не имеющие ограничительного характера примеры N-содержащего гетероарила включают в

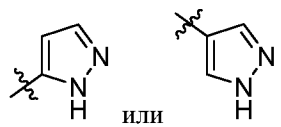


[0182] В некоторых вариантах осуществления A_1 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил или фенил. В некоторых вариантах осуществления A_1 представляет собой 5-членный гетероарил. A_1 выбран

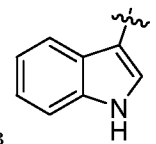




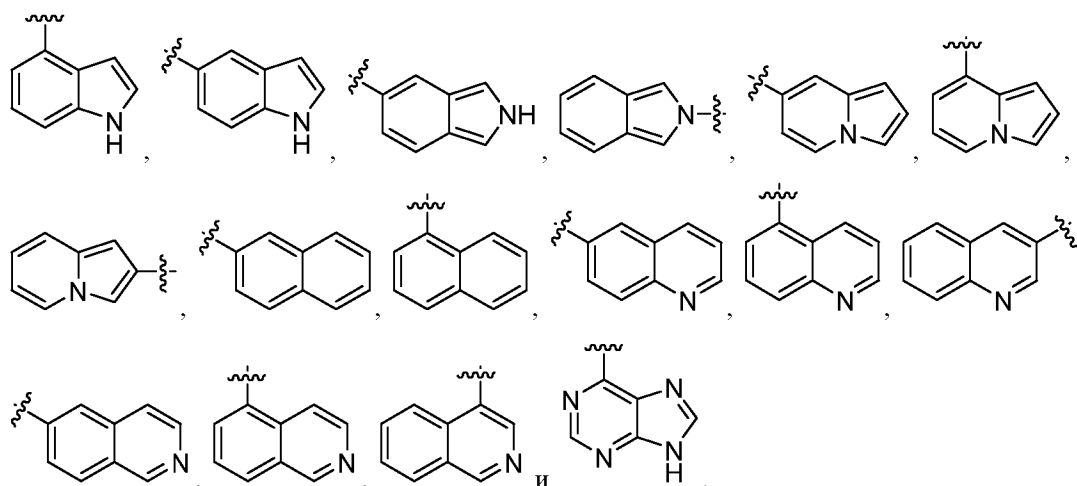
конкретных вариантов осуществления A_1 представляет собой



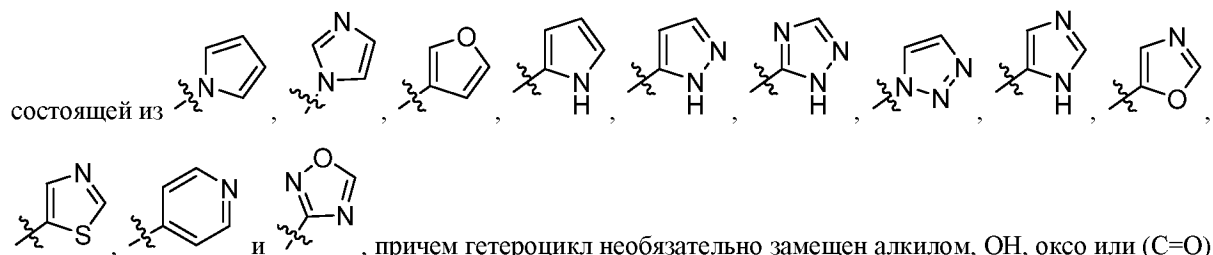
[0183] В некоторых вариантах осуществления A_1 представляет собой 7–11-членный или 8–16-членный трициклический арил или гетероарил. Не имеющие ограничительного характера примеры бициклических или трициклических колец включают в себя бифенил, нафтил, фенантренил, индолил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуropyридинил (такой как фуро[2,3-*c*]пиридинил, фуро[3,2-*b*]пиридинил] или фуро[2,3-*b*]пиридинил), карбазолил, фенантролинил, акридинил и фенантридинил.



[0184] В некоторых вариантах осуществления A_1 выбран из группы, состоящей из

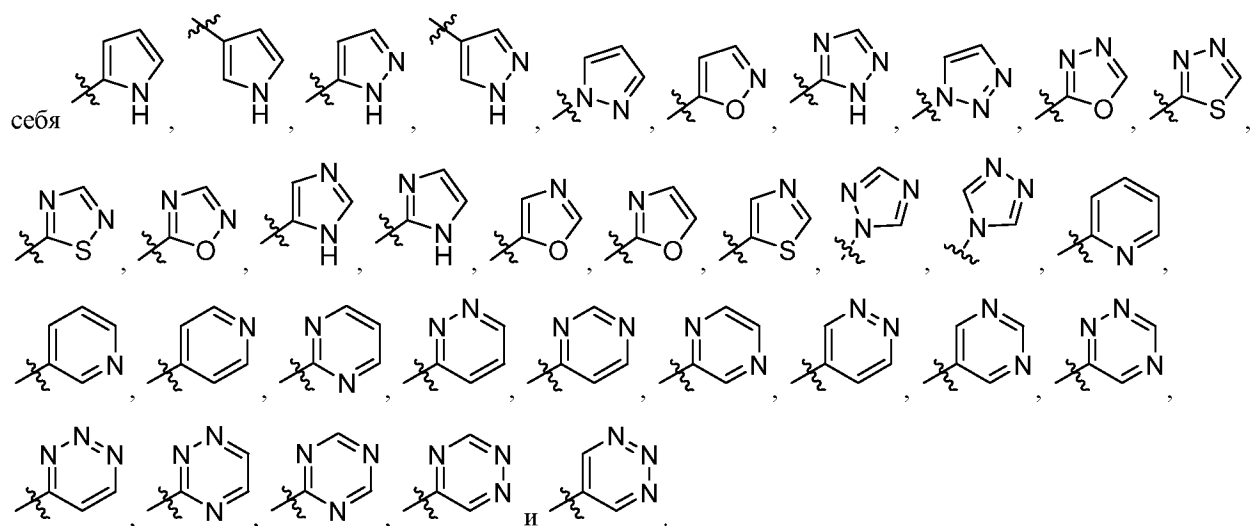


[0185] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В дополнительных вариантах осуществления A_2 представляет собой гетероарил, выбранный из группы,

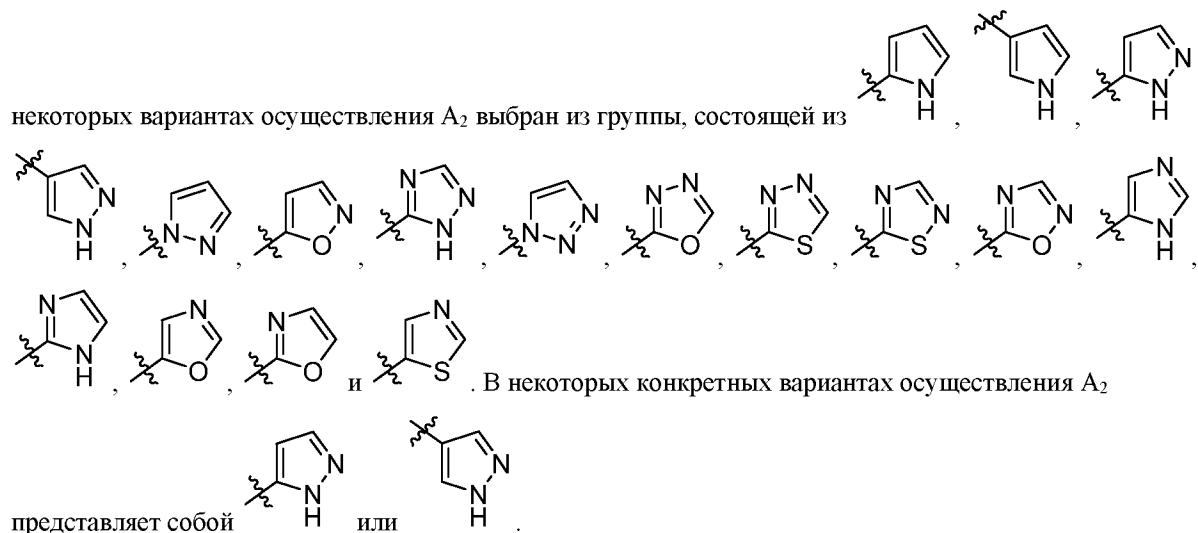


причем гетероцикл необязательно замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$ алкилом, если позволяет валентность.

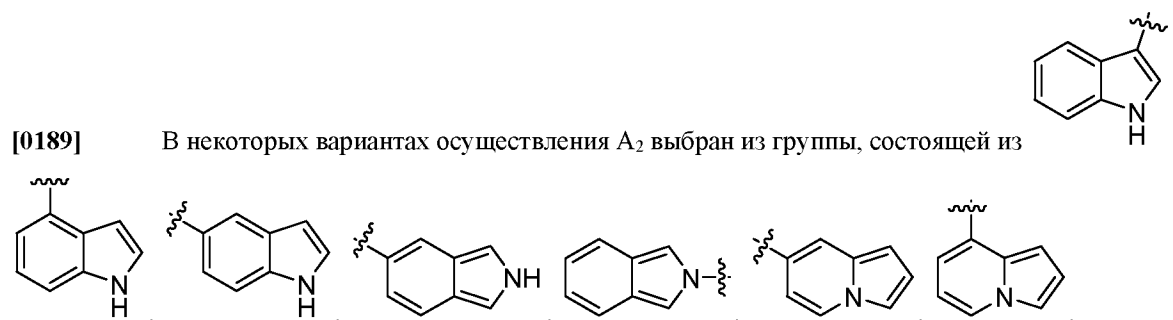
[0186] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой N-содержащий гетероарил, причем гетероарил необязательно замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$ алкилом, если позволяет валентность. Не имеющие ограничительного характера примеры N-содержащего гетероарила включают в

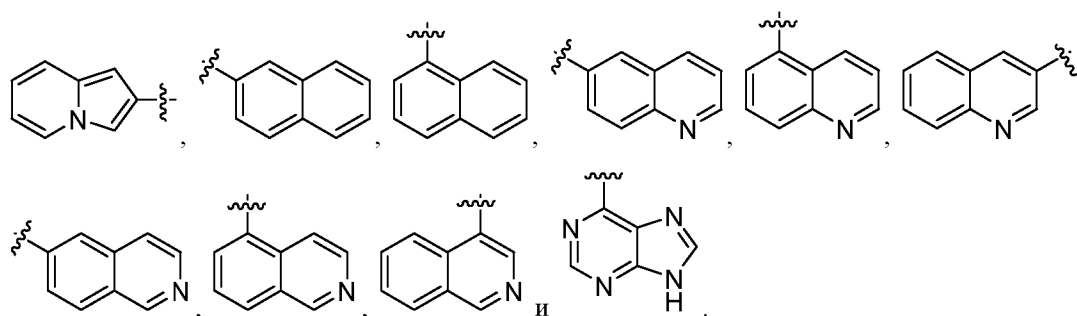


[0187] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл или фенил. В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой 5-членный гетероарил. В



[0188] В некоторых вариантах осуществления A_2 представляет собой 7–11-членный или 8–16-членный трициклический арил или гетероарил. Не имеющие ограничительного характера примеры бициклических или трициклических колец включают в себя бифенил, нафтил, фенантренил, индолил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, хромонил, кумаринил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуоропиридинил (такой как фуоро[2,3-*c*]пиридинил, фуоро[3,2-*b*]пиридинил) или фуоро[2,3-*b*]пиридинил), карбазолил, фенантролинил, акридинил и фенантридинил.





[0190] В некоторых вариантах осуществления R_{12} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CF_3 или галоген. В вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a . В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой OR_a , SR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой $(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_nNR_aR_b$, или $(CR_aR_b)_nNR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, Me, Et, *изо-Pr*, *n-Bu*, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 . В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{12} по меньшей мере в одном случае представляет собой H.

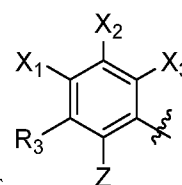
[0191] В некоторых вариантах осуществления R_{13} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CF_3 или галоген. В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a . В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой OR_a , SR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой $(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_nNR_aR_b$, или $(CR_aR_b)_nNR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, Me, Et, *изо-Pr*, *n-Bu*, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 . В некоторых конкретных вариантах осуществления R_{13} по меньшей мере в одном случае представляет собой H.

[0192] В некоторых вариантах осуществления n_4 представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_4 представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_4 равно 0. В некоторых вариантах осуществления n_4 равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n_4 равно 1.

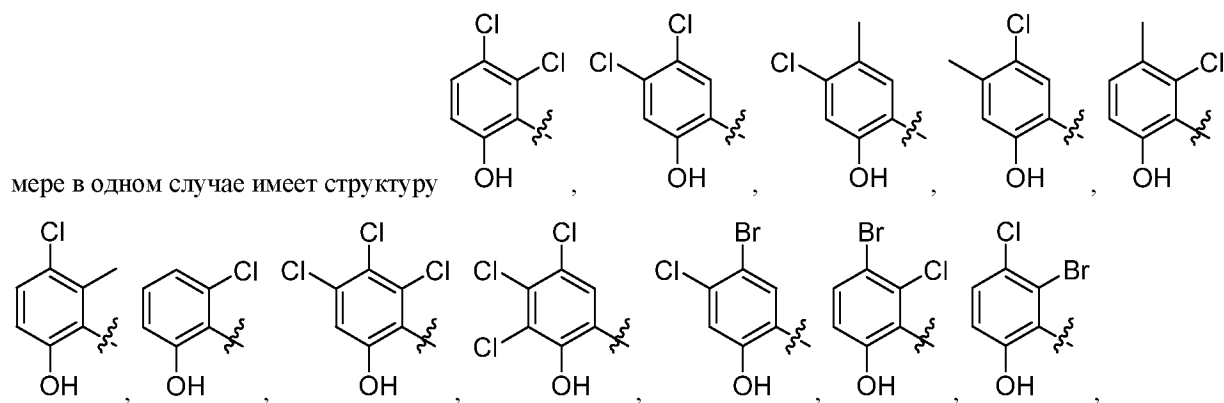
[0193] В некоторых вариантах осуществления n_5 представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_5 представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_5 равно 0. В некоторых вариантах осуществления n_5 равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n_5 равно 1.

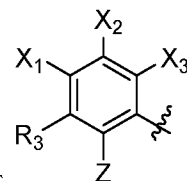
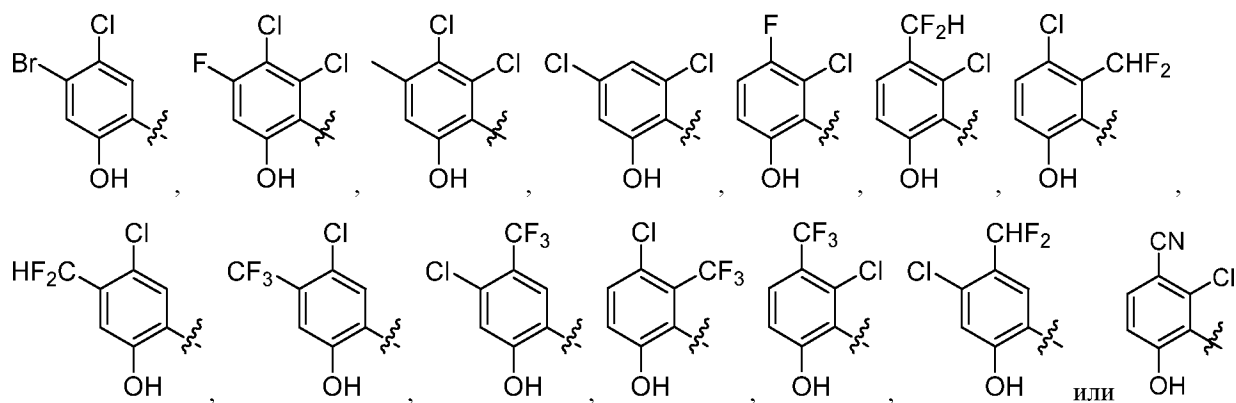
представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой CF_3 или CF_2H . В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой CF_2Cl . В некоторых вариантах осуществления X_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H.

[0198] В вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, алкил, CF_3 или галоген. В вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой циклоалкил или насыщенный гетероцикл. В вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой арил или гетероарил. В вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a или SR_a . В вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой OR_a , SR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой $NR_b(C=O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, Me, Et, *изо*-Pr, *n*-Bu, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 . В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой H.

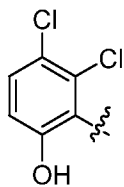


[0199] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент по меньшей мере в одном случае имеет структуру



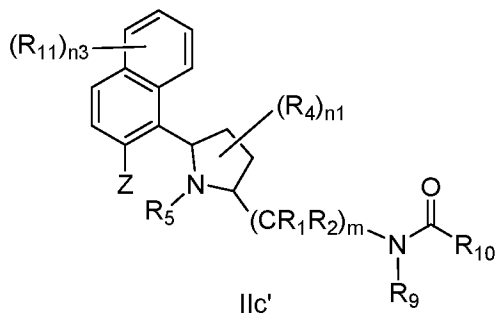
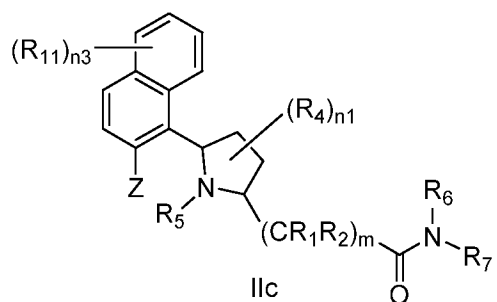
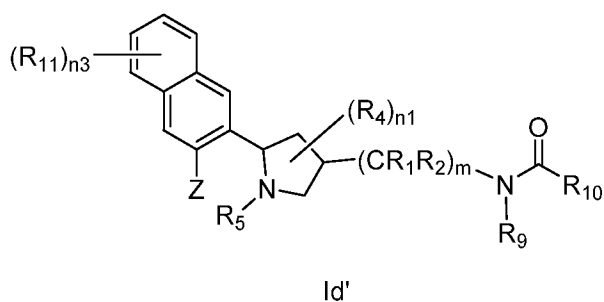
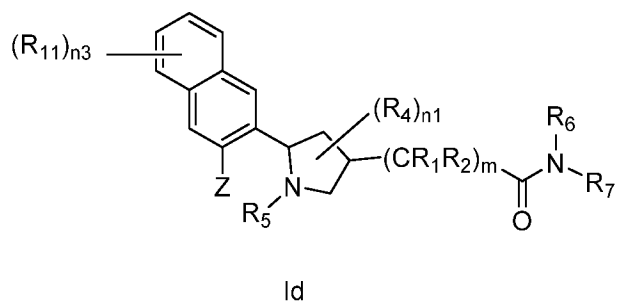
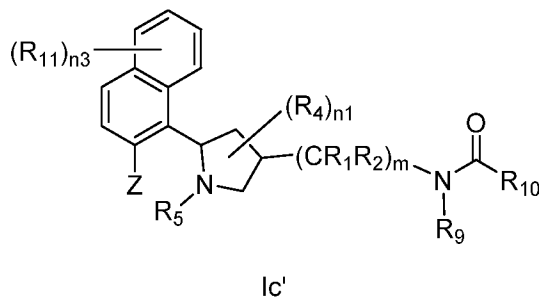
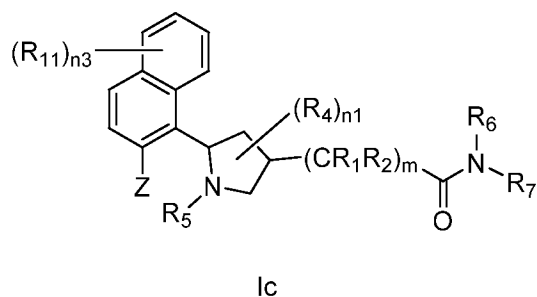


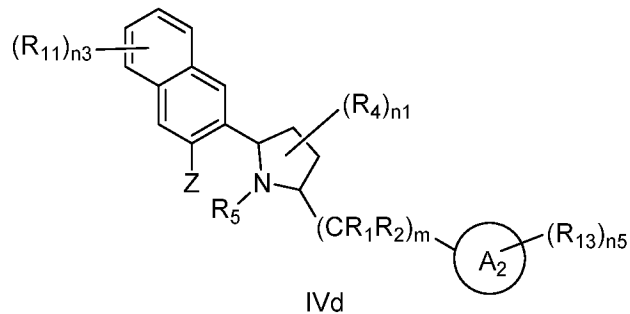
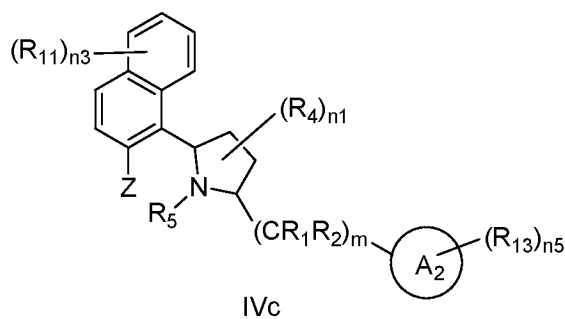
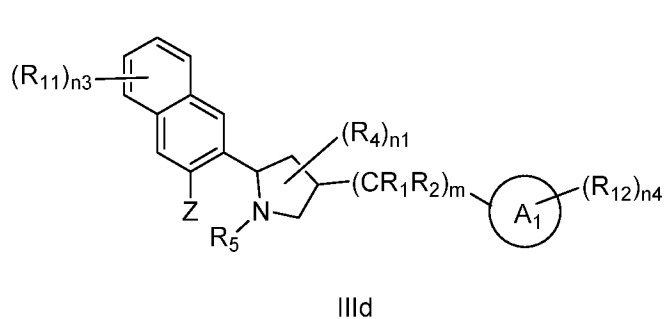
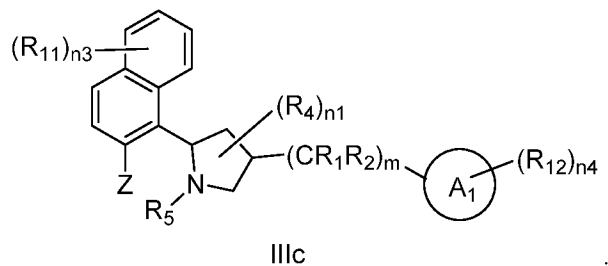
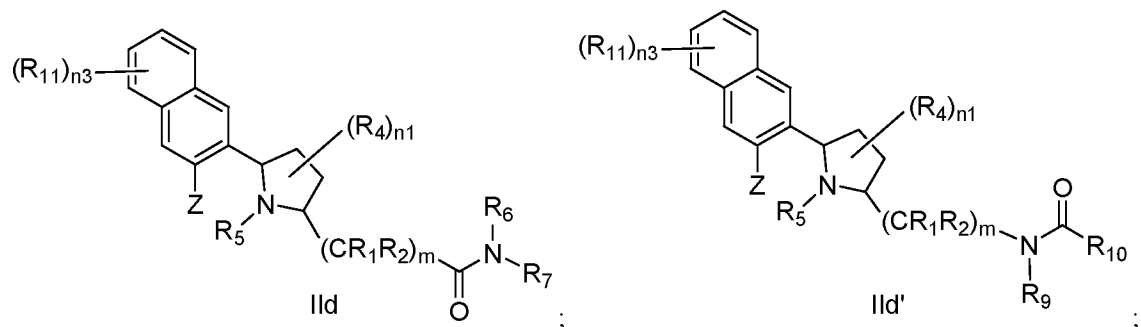
[0200] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент по меньшей



мере в одном случае имеет структуру

[0201] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, I', II, II', III или IV имеет структуру формулы Ic, Ic', Id, Id', IIc, IIc', IId, IId', IIIc, IIIId, IVc или IVd:





или

причем R_{11} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил, и n_3 в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3.

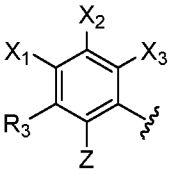
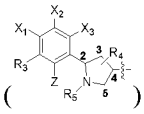
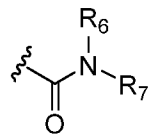
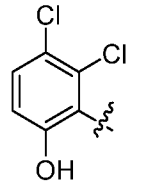
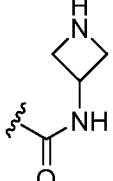
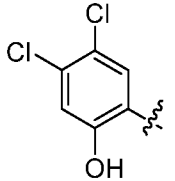
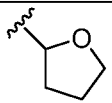

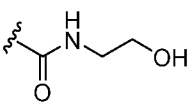
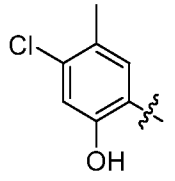

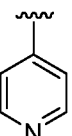
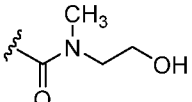
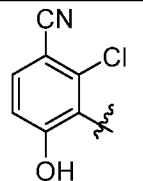

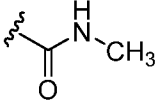
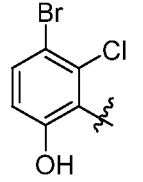

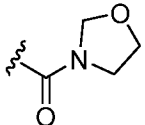
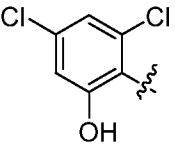
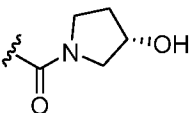
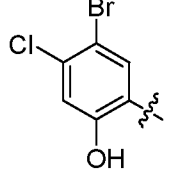

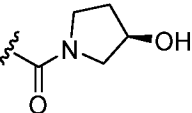
[0202] В некоторых вариантах осуществления n_3 в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_3 по меньшей мере в одном случае представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_3 по меньшей мере в одном случае равно 0. В некоторых вариантах осуществления n_3 по меньшей мере в одном случае равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n_3 по меньшей мере в одном случае равно 1.

[0203] В некоторых вариантах осуществления R_{11} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_{11} по меньшей мере в одном случае представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления R_{11} по меньшей мере в одном случае представляет собой алкил или фторированный алкил. В некоторых вариантах осуществления R_{11} по меньшей мере в одном случае представляет собой H, Cl, Br, CF_3 , CHF_2 или Me. В некоторых вариантах осуществления R_{11} по меньшей мере в одном случае представляет собой H.

[0207] В некоторых вариантах осуществления R_8 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, OH или алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_8 в каждом случае независимо представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_8 в каждом случае представляет собой замещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления две группы R_8 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_8 в каждом случае независимо представляет собой H или Me.

[0208] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из соединений 1–15, как показано в таблице 1 ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I' выбрано из группы, состоящей из соединений 16–30, как показано в таблице 2 ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II выбрано из группы, состоящей из соединений 1a–15a, как показано в таблице 3 ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II' выбрано из группы, состоящей из соединений 16a–30a, как показано в таблице 4 ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы III выбрано из группы, состоящей из соединений 1b–15b, как показано в таблице 5 ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IV выбрано из группы, состоящей из соединений 16b–30b, как показано в таблице 6 ниже. Пронумерованные соединения в таблицах 1–6 являются характерными и не имеющими ограничительного характера примерами соединений по вариантам осуществления, описанным в настоящем документе.

Таблица 1. Избранные соединения формулы I

№			R_5	R_1	R_2	m	
1		Me (4-положение)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
2		 (4-положение)		Et	Me	2	
3		 (4-положение)		OCF ₃	Me	3	
4		OH (4-положение)		CN	H	1	
5		CH ₂ CH ₂ OH (4-положение)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
6		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (4-положение)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
7		 (4-положение)	(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	

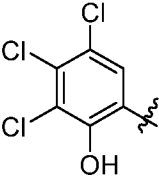

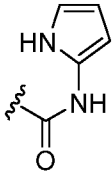
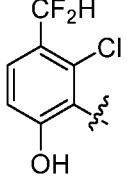

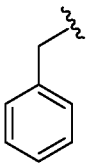

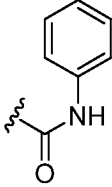
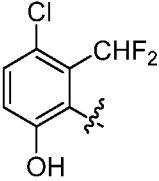
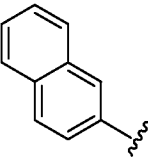
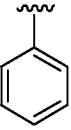
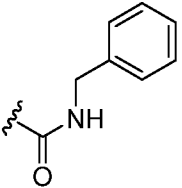
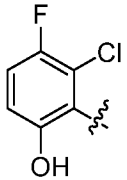
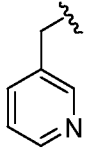
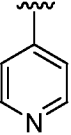
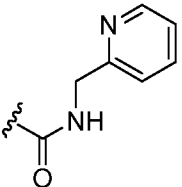
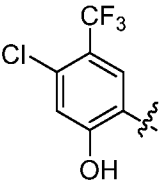
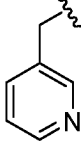
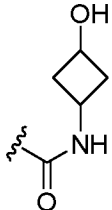
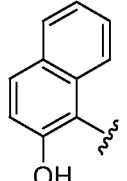
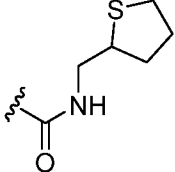
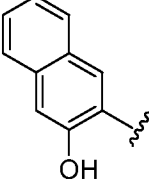
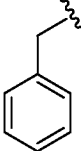
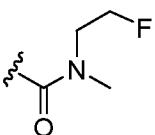
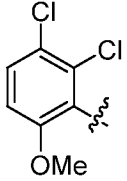
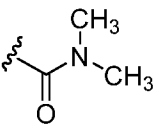
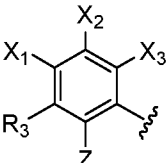
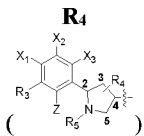

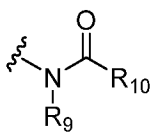
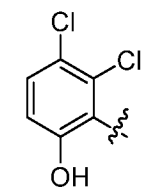

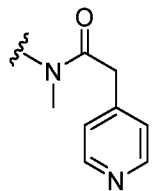
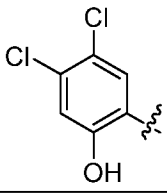
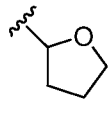

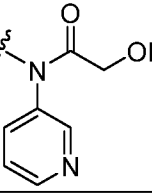
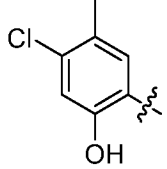

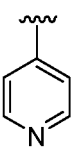
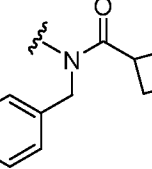
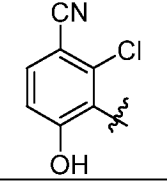
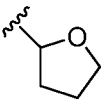
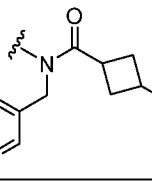
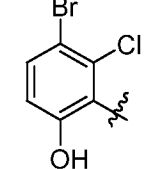

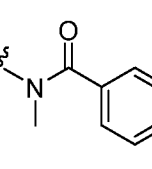
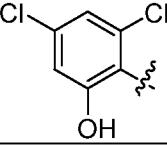
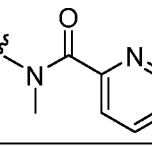
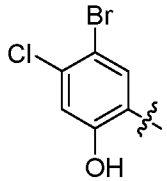
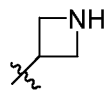
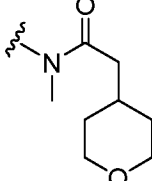
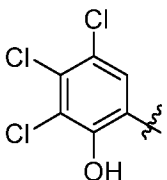
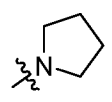
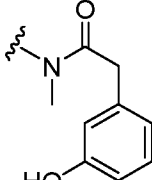
8		 (4- положение)	SO ₂ CH ₃	NH(C=O)CH ₃	H	2	
9		 (4- положение)			H	3	
10		CH ₂ OCH ₃ (4- положение)			H	1	
11		CH ₂ NHCH ₃ (4- положение)			H	2	
12		Et (2- положение)	CF ₃		H	3	
13		<i>изо</i> -Pr (3- положение)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
14		Me (5- положение)	(C=O)Et		H	2	
15		Et (5- положение)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Таблица 2. Избранные соединения формулы I'

№		 ()	 R₅	R₁	R₂	m	
16		Me (4-положение)		OCH ₂ CH ₃	Et	1	
17		 (4-положение)		Et	Me	2	
18		 (4-положение)		OCF ₃	Me	3	
19		OH (4-положение)		CN	H	1	
20		CH ₂ CH ₂ OH (4-положение)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
21		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (4-положение)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
22		 (4-положение)	(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	
23		 (4-положение)	SO ₂ CH ₃	NH(C=O)CH ₃	H	2	

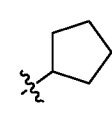
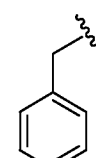

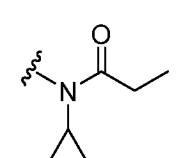
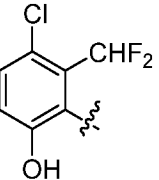
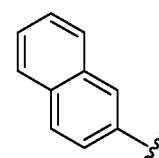
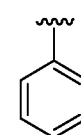
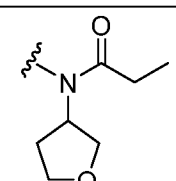
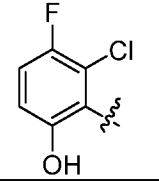
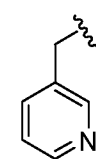
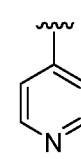
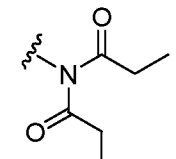
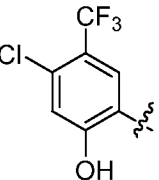
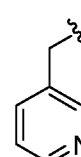
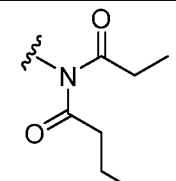
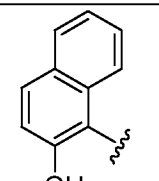
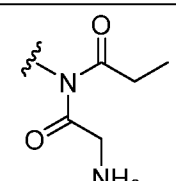
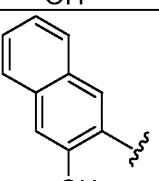
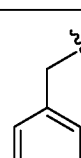
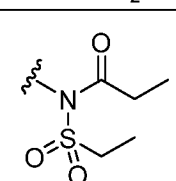
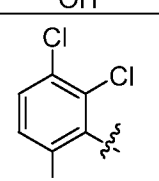
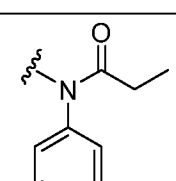
24		 (4-положение)			H	3	
25		CH_2OCH_3 (4-положение)			H	1	
26		CH_2NHCH_3 (4-положение)			H	2	
27		Et (2-положение)	CF_3		H	3	
28		<i>изо-Pr</i> (3-положение)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	F	F	1	
29		Me (5-положение)	$(\text{C}=\text{O})\text{Et}$		H	2	
30		Et (5-положение)	Et	CH_2OH	H	3	

Таблица 3. Избранные соединения формулы II

№		R ₄ 	R ₅	R ₁	R ₂	m	
1a		Me (5-положение)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
2a		 (5-положение)		Et	Me	2	
3a		 (5-положение)		OCF ₃	Me	3	
4a		OH (5-положение)		CN	H	1	
5a		CH ₂ CH ₂ OH (5-положение)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
6a		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (5-положение)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
7a		 (5-положение)	(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	

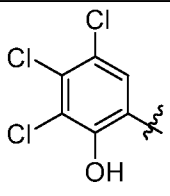

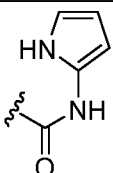
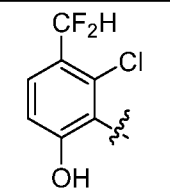

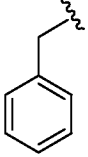

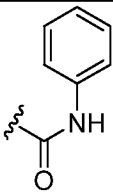
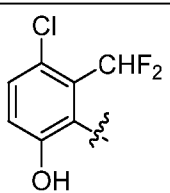
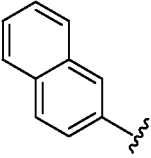
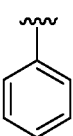
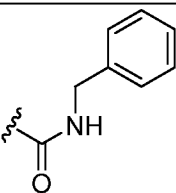
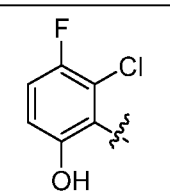
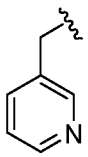
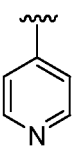
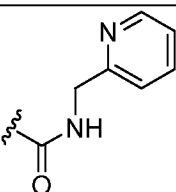
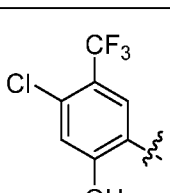
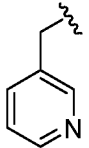
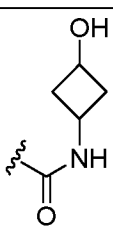
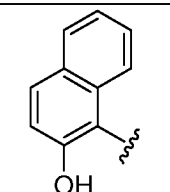
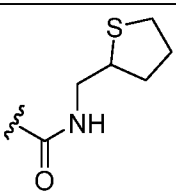
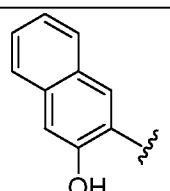
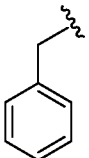
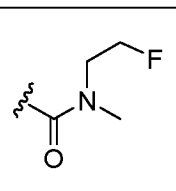
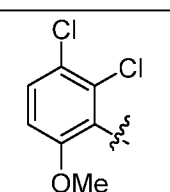
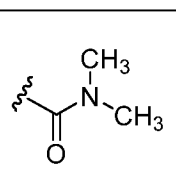
8a		 (5- положение)	SO ₂ CH ₃	NH(C=O)CH ₃	H	2	
9a		 (5- положение)			H	3	
10a		CH ₂ OCH ₃ (5- положение)			H	1	
11a		CH ₂ NHCH ₃ (5- положение)			H	2	
12a		Et (2- положение)	CF ₃		H	3	
13a		<i>изо</i> -Pr (3- положение)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
14a		Me (4- положение)	(C=O)Et		H	2	
15a		Et (4- положение)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Таблица 4. Избранные соединения формулы II'

№			R_5	R_1	R_2	m	
16a		Me (5-положение)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
17a		 (5-положение)		Et	Me	2	
18a		 (5-положение)		OCF ₃	Me	3	
19a		OH (5-положение)		CN	H	1	
20a		CH ₂ CH ₂ OH (5-положение)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
21a		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (5-положение)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
22a		 (5-положение)	(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	
23a		 (5-положение)	SO ₂ CH ₃	NH(C=O)CH ₃	H	2	

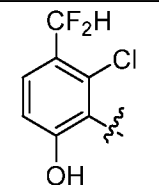
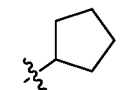
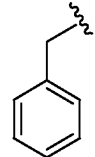

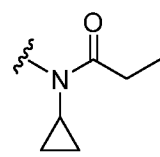
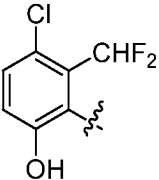
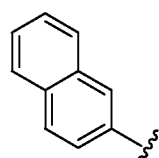
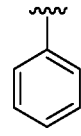
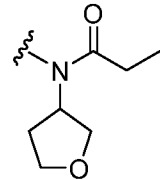
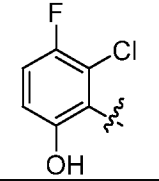
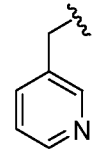
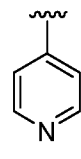
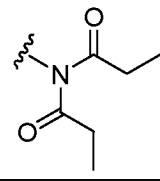
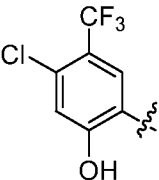
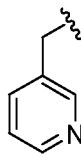
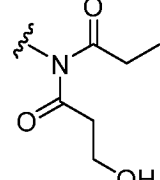
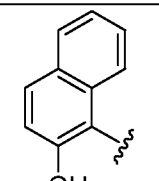
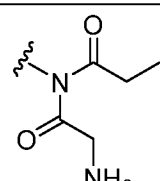
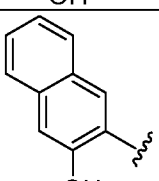
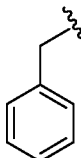
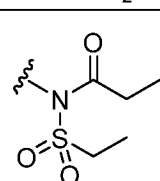
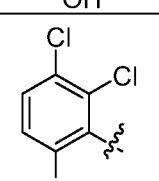
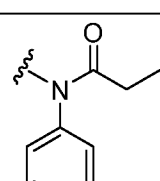
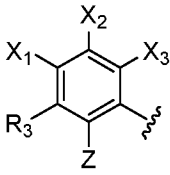
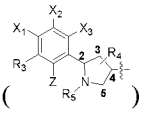




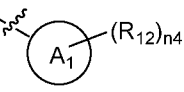
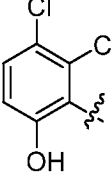
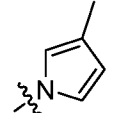
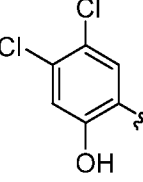
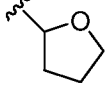

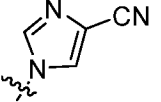
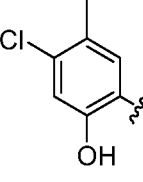

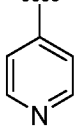
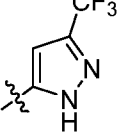
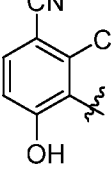
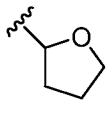
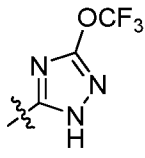
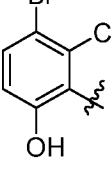

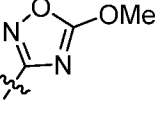
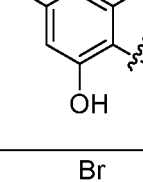
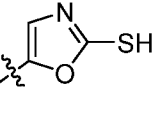
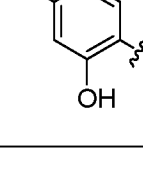
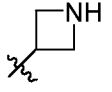
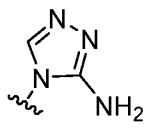
24a		 (5-положение)			H	3	
25a		CH_2OCH_3 (5-положение)			H	1	
26a		CH_2NHCH_3 (5-положение)			H	2	
27a		Et (2-положение)	CF_3		H	3	
28a		<i>изо</i> -Pr (3-положение)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	F	F	1	
29a		Me (4-положение)	$(\text{C}=\text{O})\text{Et}$		H	2	
30a		Et (4-положение)	Et	CH_2OH	H	3	

Таблица 5. Избранные соединения формулы III

№		 ()					
1b		Me (4- положение)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
2b		 (4- положение)		Et	Me	2	
3b		 (4- положение)		OCF ₃	Me	3	
4b		OH (4- положение)		CN	H	1	
5b		CH ₂ CH ₂ OH (4- положение)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
6b		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (4- положение)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
7b		 (4- положение)	(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	

8b		 (4- положение)	SO ₂ CH ₃	NH(C=O)CH ₃	H	2	
9b		 (4- положение)			H	3	
10b		CH ₂ OCH ₃ (4- положение)			H	1	
11b		CH ₂ NHCH ₃ (4- положение)			H	2	
12b		Et (2- положение)	CF ₃		H	3	
13b		<i>изо</i> -Pr (3- положение)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
14b		Me (5- положение)	(C=O)Et		H	2	
15b		Et (5- положение)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Таблица 6. Избранные соединения формулы IV

№			R ₅	R ₁	R ₂	m	
16b		Me (5- положение)	Me	OCH ₂ CH ₃	Et	1	
17b				Et	Me	2	
18b				OCF ₃	Me	3	
19b		OH (5- положение)		CN	H	1	
20b		CH ₂ CH ₂ OH (5- положение)		SCH ₂ CH ₃	CF ₃	2	
21b		CH ₂ CH ₂ OCH ₃ (5- положение)	(C=O)CH ₂ OCH ₃	Cl	H	3	
22b			(C=O)CH ₂ NHCH ₃	NH ₂	Me	1	
23b			SO ₂ CH ₃	NH(C=O)CH ₃	H	2	

24b		 (5- положение)			H	3	
25b		CH ₂ OCH ₃ (5- положение)			H	1	
26b		CH ₂ NHCH ₃ (5- положение)			H	2	
27b		Et (2- положение)	CF ₃		H	3	
28b		изо-Pr (3- положение)	CH ₂ CH ₂ OH	F	F	1	
29b		Me (4- положение)	(C=O)Et		H	2	
30b		Et (4- положение)	Et	CH ₂ OH	H	3	

Сокращения

ACN	Ацетонитрил
Boc или boc	Трет-бутоксикарбонил
DCM	Дихлорметан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	Диметоксиэтан
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EA	Этилацетат
NATU	<i>N</i> -[(диметиламино)(3 <i>H</i> -1,2,3-триазоло(4,4- <i>b</i>))пиридин-3-илокси]метиле]- <i>N</i> -метилметанаминия гексафторфосфат

MeOH	Метанол
MOM	Метоксиметил
PE	Петролейный эфир
SEM	Триметилсилилэтоксиметил
SEMCl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
TsCl	Толуолсульфонилхлорид

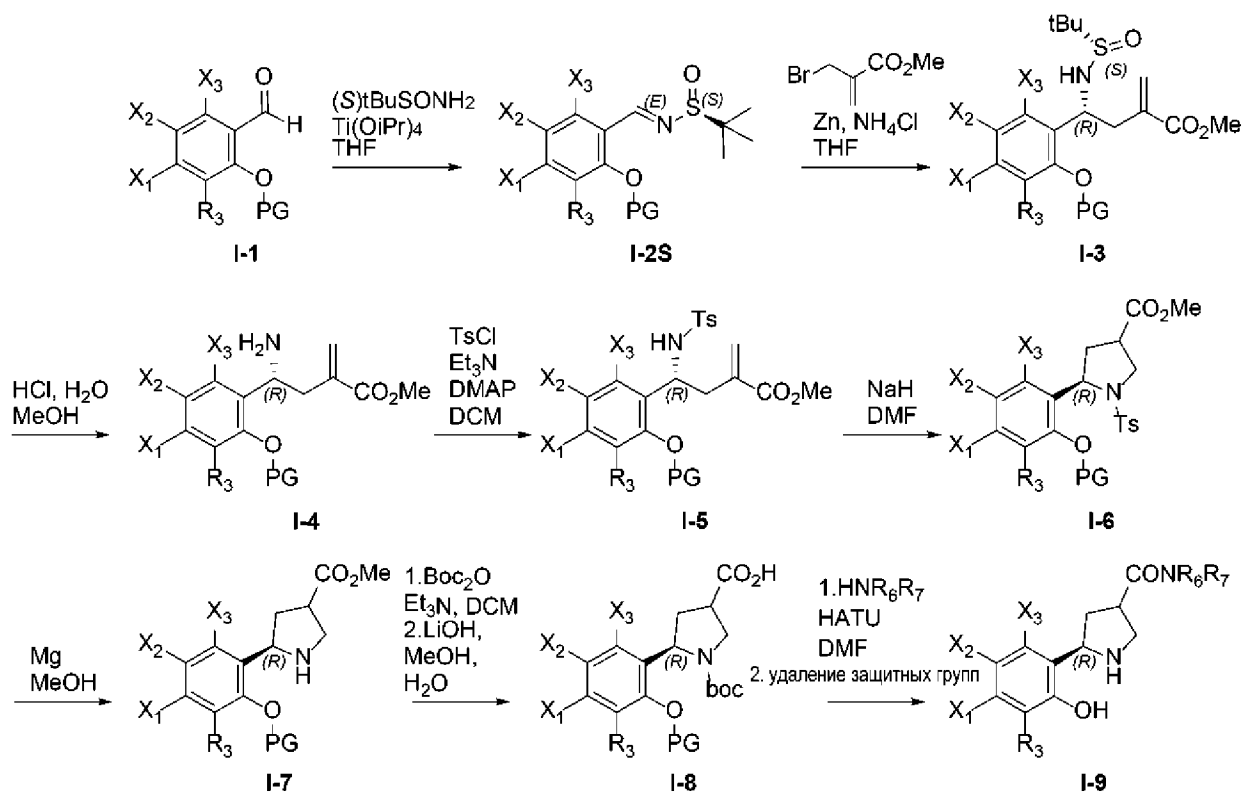
Способы получения

[0209] Ниже представлены общие схемы синтеза для получения соединений настоящего изобретения. Представленные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных технологий, которые может использовать специалист в данной области техники для получения соединений, описанных в настоящем документе. Другие способы очевидны для специалистов в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть осуществлены в другой последовательности или порядке для получения требуемого соединения(й). Все документы, процитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Например, следующие реакции являются иллюстрациями, но не ограничениями получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в настоящем документе.

[0210] Ниже на схемах 1–3 описаны пути синтеза, которые могут применяться для синтеза соединений настоящего изобретения, например соединений, имеющих структуру формулы I, I', II, II', III или IV, или их предшественника. Специалисты в данной области техники могут предположить различные модификации предложенных способов для достижения результатов, аналогичных тем, которые получены по изобретению и описаны ниже. В вариантах осуществления, представленных ниже, в качестве примеров описан путь синтеза с использованием соединений, имеющих структуру формулы I, I', II, II', III или IV, или их предшественника. Общие пути синтеза, описанные на схемах 1–3, а также примеры, описанные ниже в разделе «Примеры», иллюстрируют способы, применяемые для получения соединений, описанных в настоящем документе.

[0211] Соединение I-1, как показано на схеме 1, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или может быть коммерчески доступно. Как показано на схеме 1, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ac, Вос, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для OH или аминогруппы. Другие заместители определены в настоящем документе. Бензальдегид I-1 может реагировать с (*S*)-*трет*-бутилсульфонамидом в присутствии кислоты Льюиса, такой как тетраизопропоксид титана, с образованием сульфинилимина I-2S. В результате реакции Реформатского I-2S с метил-2-бромметилакрилатом и цинком образуется I-3 с R-конфигурацией по положению бензиламина. Затем удаляют сульфинамид с помощью обработки разбавленной кислотой с получением амина I-4, который повторно защищают в виде толуолсульфонамида I-5 при стандартных условиях. В результате реакции I-5 с основанием, таким как

гидрид натрия, в полярном апротонном растворителе, таком как DMF, и при нагревании, например при 100 °С, образуется пирролидиновый сложный эфир I-6 в виде смеси эпимеров по положению сложноэфирной группы. Тозильную группу удаляют с помощью обработки металлическим магнием в метаноле с получением I-7. Амин I-7 повторно защищают, например, с помощью Вос-группы, и сложный эфир гидролизуют с образованием I-8. Осуществляют конверсию I-8 в амиды посредством реакции с приемлемыми аминами R₆R₇NH и реактивом для реакций сочетания, таким как HATU, и удаляют все защитные группы в стандартных условиях с получением пирролидинамидов I-9.



[0212] Соединение I-10, как показано на схеме 2, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или может быть коммерчески доступно. Как показано на схеме 2, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ас, Вос, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для OH. Другие заместители, показанные на схеме 2, определены в настоящем документе. Как показано на схеме 2, соединение I-10 депротонируют с использованием основания, такого как *n*-бутиллитий, и проводят реакцию с 1-*tert*-бутил-2-этил(2*S*)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилатом с образованием кетона I-11. Альтернативно можно использовать фенол с галогеном, таким как йод или бром, после фенола, и металлировать путем обмена металл-галоген с использованием такого агента, как изопропилхлорид магния / хлорид лития (Turbo Grignard) или органолитиевого реагента, такого как *n*-бутиллитий. Удаление Вос-группы с использованием TFA приводит к циклизации в имин I-12. Восстановление имина до пирролидина можно выполнить различными способами, включая каталитическое гидрирование над катализатором, таким как оксид платины, в растворе, таком как этилацетат, или с помощью боргидрида натрия с получением пирролидина I-

13 в виде цис-изомера. Затем атом азота в пирролидине защищают с помощью защитной группы, такой как Boc, с образованием I-14.

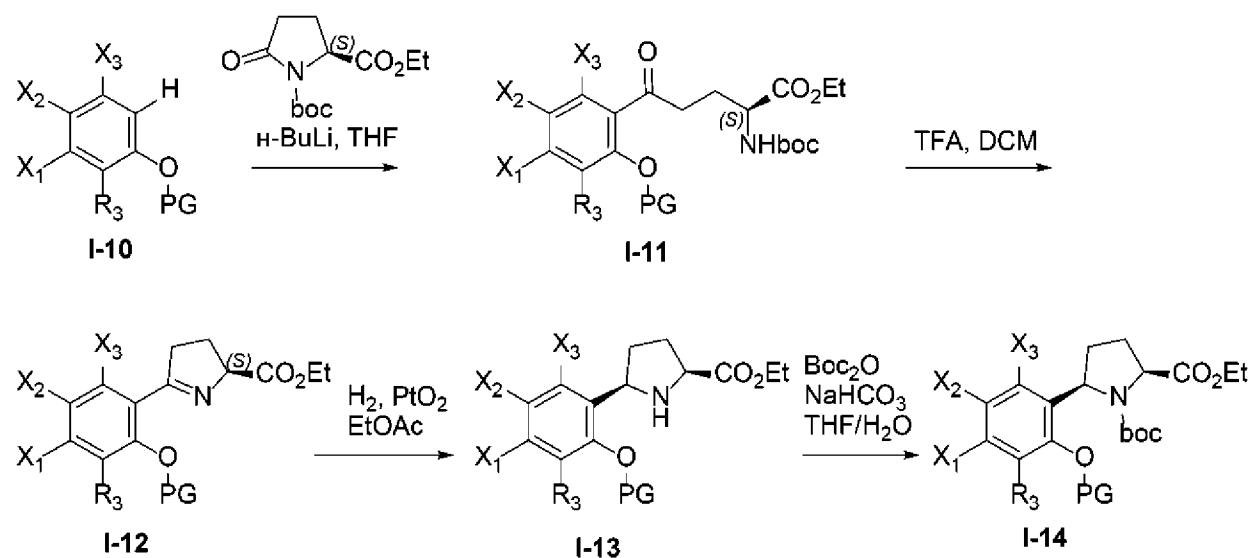
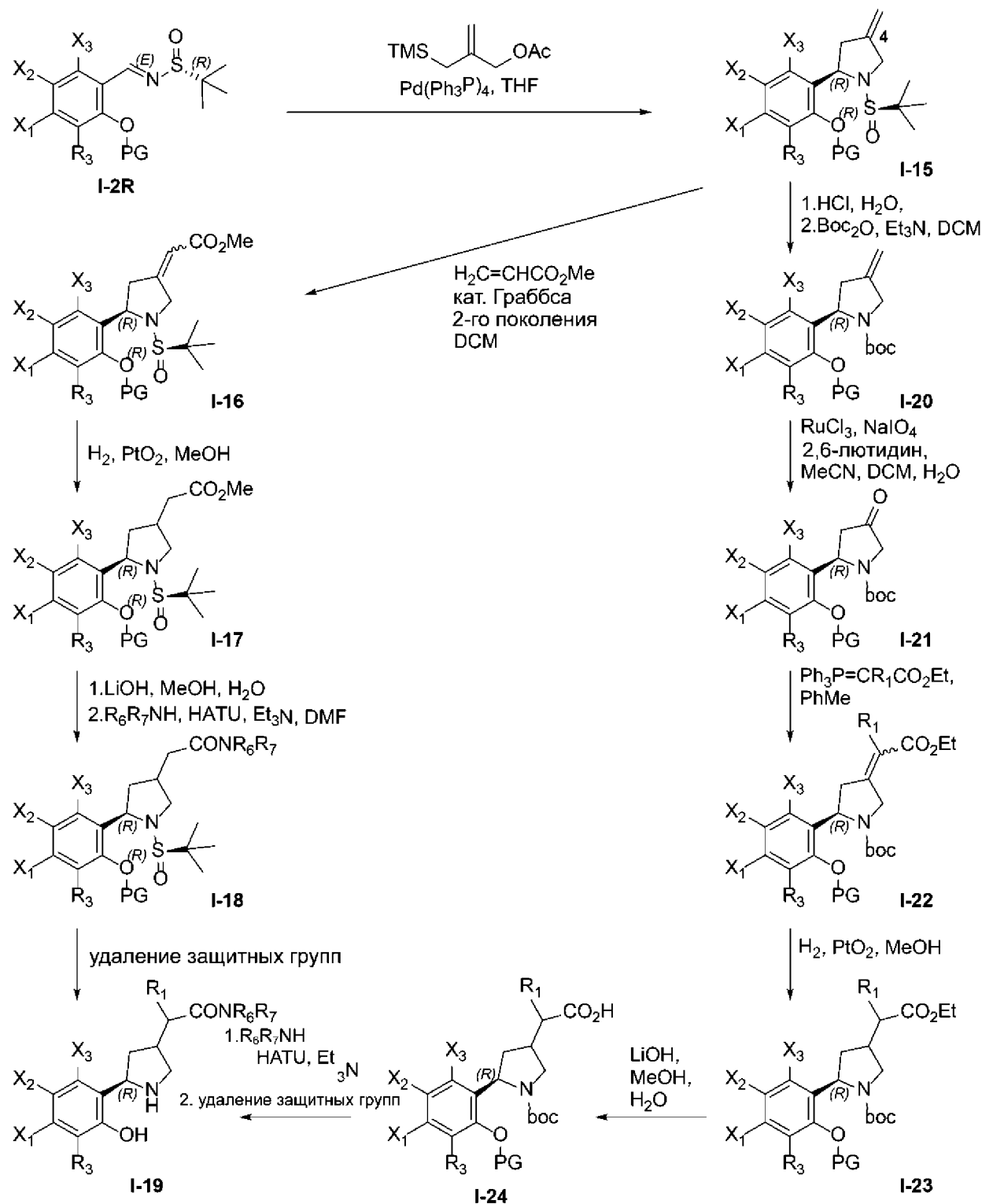


Схема 2

[0213] Соединение I-2R, как показано на схеме 3, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или может быть коммерчески доступно. Как показано на схеме 3, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для OH или аминогруппы. Другие заместители, показанные на схеме 3, определены в настоящем документе. Для соединений формулы I, описанных в настоящем документе, где R₂ представляет собой H и m равно 1, пирролидиновое кольцо с удлиненной цепью в положении C4 (см. соединение I-15, в котором отмечено 4-положение) можно получить с помощью синтеза, описанного на схеме 3. Как показано на схеме 3, бензолсульфинилимин I-2R может претерпевать циклоприсоединение с предшественником триметиленметана 2-((триметилсилил)метил)-проп-2-енила ацетатом в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis-трифенилфосфин палладия, в растворителе, таком как THF, с образованием 2R-фенилпирролидина I-15. Одним из способов присоединения боковой цепи в положении C4 является перекрестный метатезис с метилацилатом и катализатором Граббса 2-го поколения с образованием ненасыщенного сложного эфира I-16. Гидрирование I-16 над катализатором, таким как оксид платины, в растворителе, таком как метанол, приводит к образованию I-17 в виде смеси эпимеров. Сложный эфир I-17 можно превратить в амиды I-18 путем гидролиза с таким агентом, как гидроксид лития, и реакции образовавшейся карбоновой кислоты с амином R₆R₇NH и реактивом для реакций сочетания, таким как HATU. После удаления сульфинамидной и фенольной защитных групп с использованием стандартных способов получают амид I-19 в виде смеси изомеров, которые можно разделить с помощью хроматографии. В соответствии с альтернативным способом получения I-19 2R-фенилпирролидин I-15 сначала превращают в Boc-защищенный пирролидин I-20 посредством гидролиза сульфинамида с помощью кислоты и защиты с помощью Boc-ангидрида. В результате реакции I-20 с окисляющим агентом, таким как хлорид рутения, образуется диол, который расщепляется *in situ* с помощью периодата натрия с образованием кетона I-22. В результате реакции Виттига I-22 с приемлемым образом замещенным трифенилфосфанилидена ацетатом

или аналогичным реагентом образуется ненасыщенный сложный эфир I-22, аналогичный I-16, в котором R₁ может представлять собой H, алкил и т. д. В результате гидрирования I-22 над катализатором, таким как оксид платины, образуется сложный эфир I-23 в виде смеси изомеров. В результате гидролиза I-23 образуется кислота I-24, которую превращают в амид I-19 с той же последовательностью реакций сочетания с амидами и удаления защитных групп, что и в случае I-16.



[0214] В случае соединений формулы I, описанных в настоящем документе, где либо R₁, либо R₂, либо оба не являются H и m равно 1, замена на удлиненной цепи может быть обеспечена посредством

синтеза, описанного на схеме 4. Соединение I-23а, как показано на схеме 4, может быть получено либо из кетона I-21 с помощью реакции Виттига с незамещенным трифенилфосфанилидена ацетатом, либо из I-17 посредством замены сульфонида на Вос. Как показано на схеме 4, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ac, Вос, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для ОН или аминогруппы. Другие заместители, показанные на схеме 4, определены в настоящем документе. Алкилирование I-23а выполняют посредством образования енолата с помощью сильного основания, такого как LDA, и осуществления реакции с галидом R₁X с получением I-23. Алкилирование можно повторять со вторым R₂X, который может быть тем же или другим, с получением геминально-дизамещенного сложного эфира I-23b. Затем в результате гидролиза, реакции сочетания с амидом и удаления защитных групп получают замещенный амид I-19а.

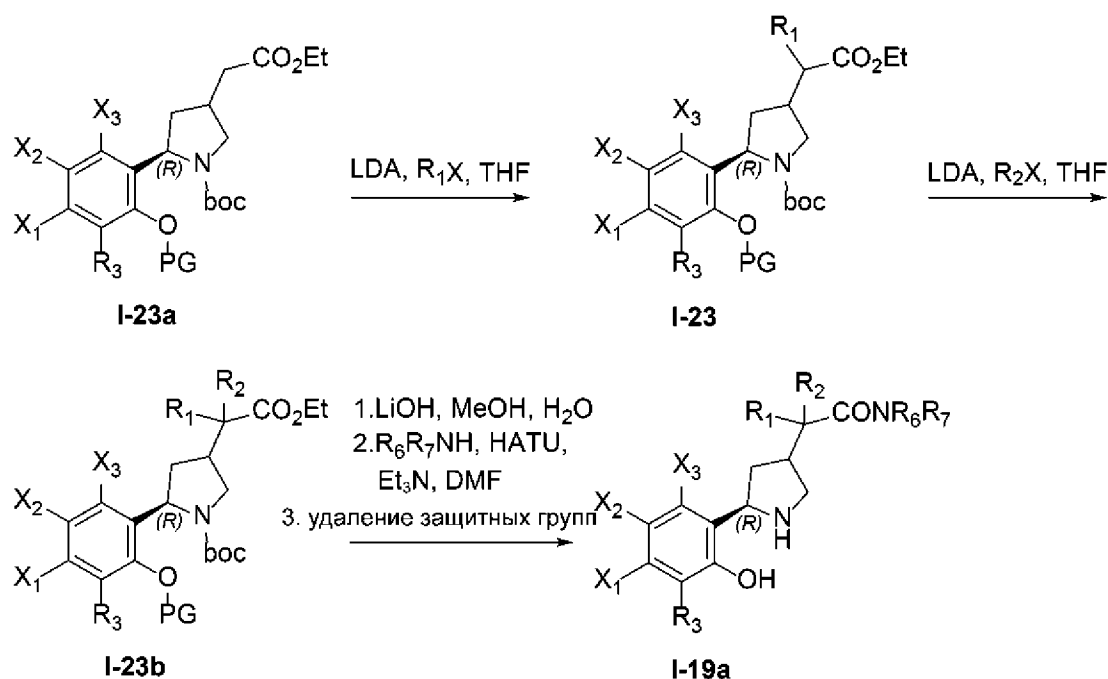


Схема 4

[0215] Соединение I-24, как показано на схеме 5, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или может быть коммерчески доступно. Как показано на схеме 5, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ac, Вос, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для ОН или аминогруппы. Другие заместители, показанные на схеме 5, определены в настоящем документе. В случае соединений формулы III, описанных в настоящем документе, где R₂ представляет собой H и m равно 1, арильное или гетероарильное кольцо можно получать с помощью фотохимической окислительно-восстановительной реакции декарбокислирования, как показано на схеме 5. В результате реакции необязательно защищенного арилгалида A₁X, где X представляет собой бром или йод, с карбоксильной кислотой I-24 в присутствии иридиевого катализатора [4,4'-бис(*meta*-бутил)-2,2'-бипиридин-κN¹, κN¹]бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-κN¹]фенил]κC -иридия гексафторфосфата, комплекса хлорида никеля с DME,

ди(трет-бутил)-4,4'-бипиридина, фталимида и *tert*-бутил-тетраметилгуанидина в DMSO при облучении синим светом происходит замена карбоксильной группы на арильное кольцо A₁ с образованием I-25 после удаления защитной группы.

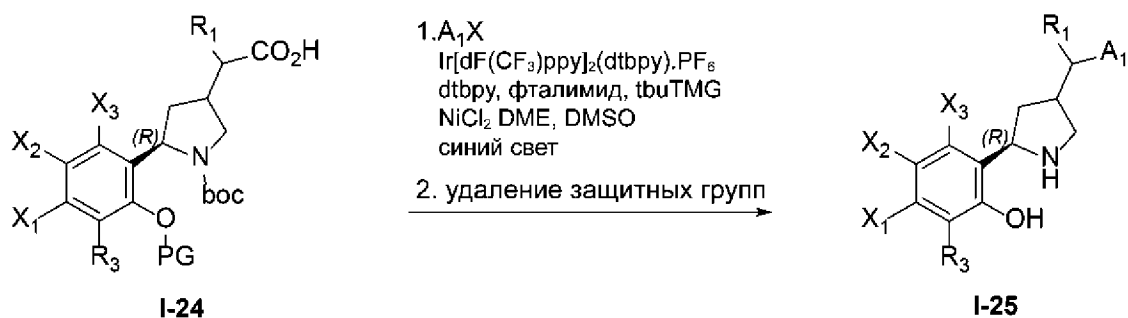


Схема 5

[0216] Соединение I-8, как показано на схеме 6, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или может быть коммерчески доступно. Как показано на схеме 6, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ac, Вос, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для OH или аминогруппы. Другие заместители, показанные на схеме 6, определены в настоящем документе. В случае соединений формулы I', описанных в настоящем документе, где R₂ и R₉ представляют собой H и m равно 1, боковая цепь с альтернативной ориентацией может быть получена с помощью синтеза, описанного на схеме 6. Как показано на схеме 6, карбоновую кислоту I-8 превращают в первичный амид I-26 посредством реакции с хлоридом аммония, агентом для реакций сочетания, таким как HATU, и основанием, таким как триэтиламин, в растворителе, таком как DMF. Восстановление I-26 до первичного амина I-27 осуществляется посредством нагревания I-26 с боргидридным восстанавливающим агентом, таким как комплекс боргидрида с метилсульфидом, в эфирном растворителе, таком как THF, с получением I-27. Затем амин I-27 ацилируют с помощью карбоновой кислоты R₁₀CO₂H, применяя агент для реакций сочетания, такой как HATU, и основание, такое как триэтиламин, в растворителе, таком как DMF, с получением амида I-28. После удаления защитных групп при стандартных условиях получают амид I-29 с R₁ = H и R₂ = H. Для получения соединений, где R₁ представляет собой заместитель, такой как алкильная группа, кислоту I-8 сначала превращают в амид Вайнреба I-30 с использованием N,O-диметилгидроксиламина в условиях реакции сочетания с амидами. Затем I-30 обрабатывают реагентом Гриньяра R₁MgBr с получением кетона I-31. В результате образования оксима I-31 и восстановления, например посредством гидрирования над никелем Ренея, получают амин I-32. Ацилирование I-32 проводят так же, как и в случае I-27, и после удаления защитных групп получают I-29.

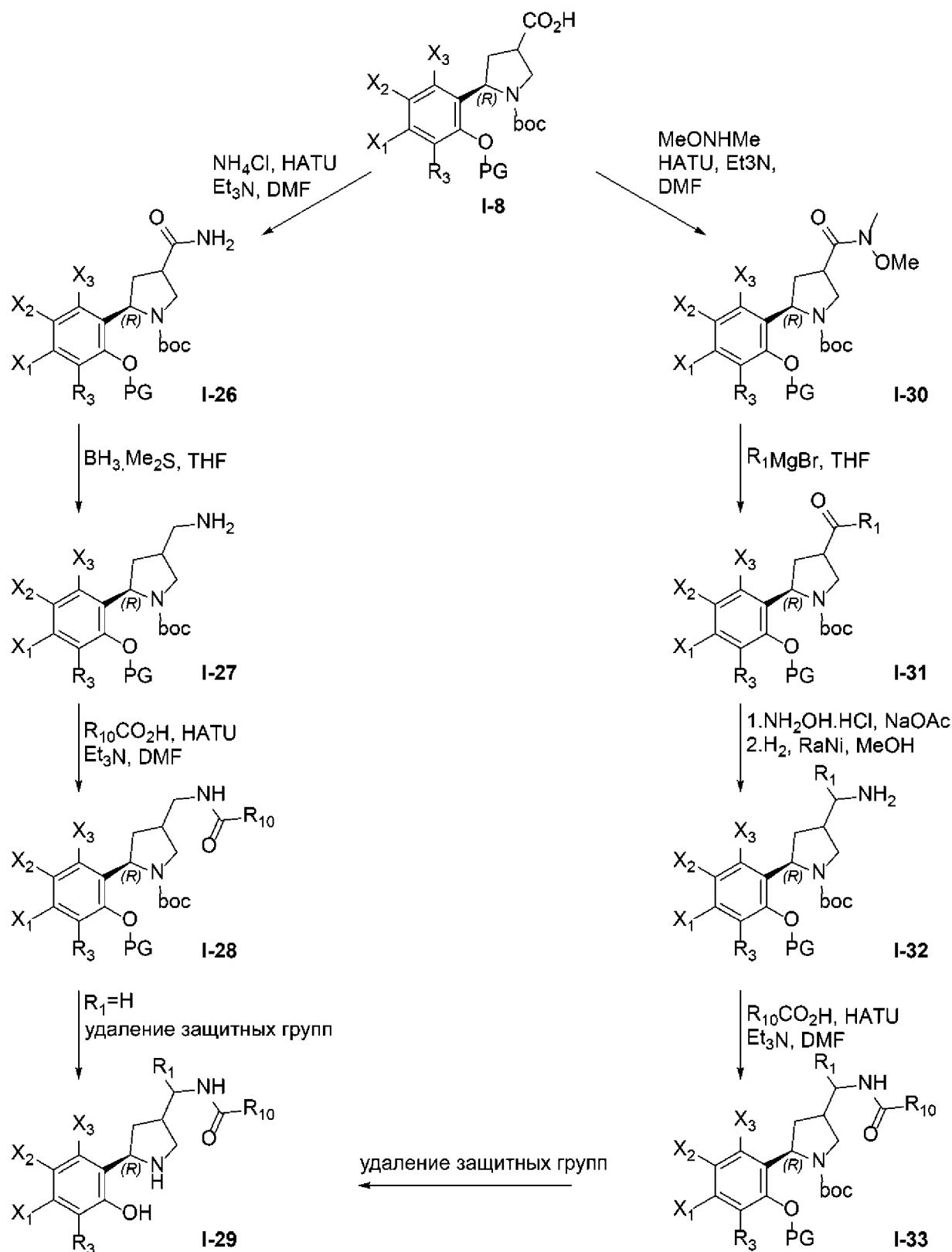
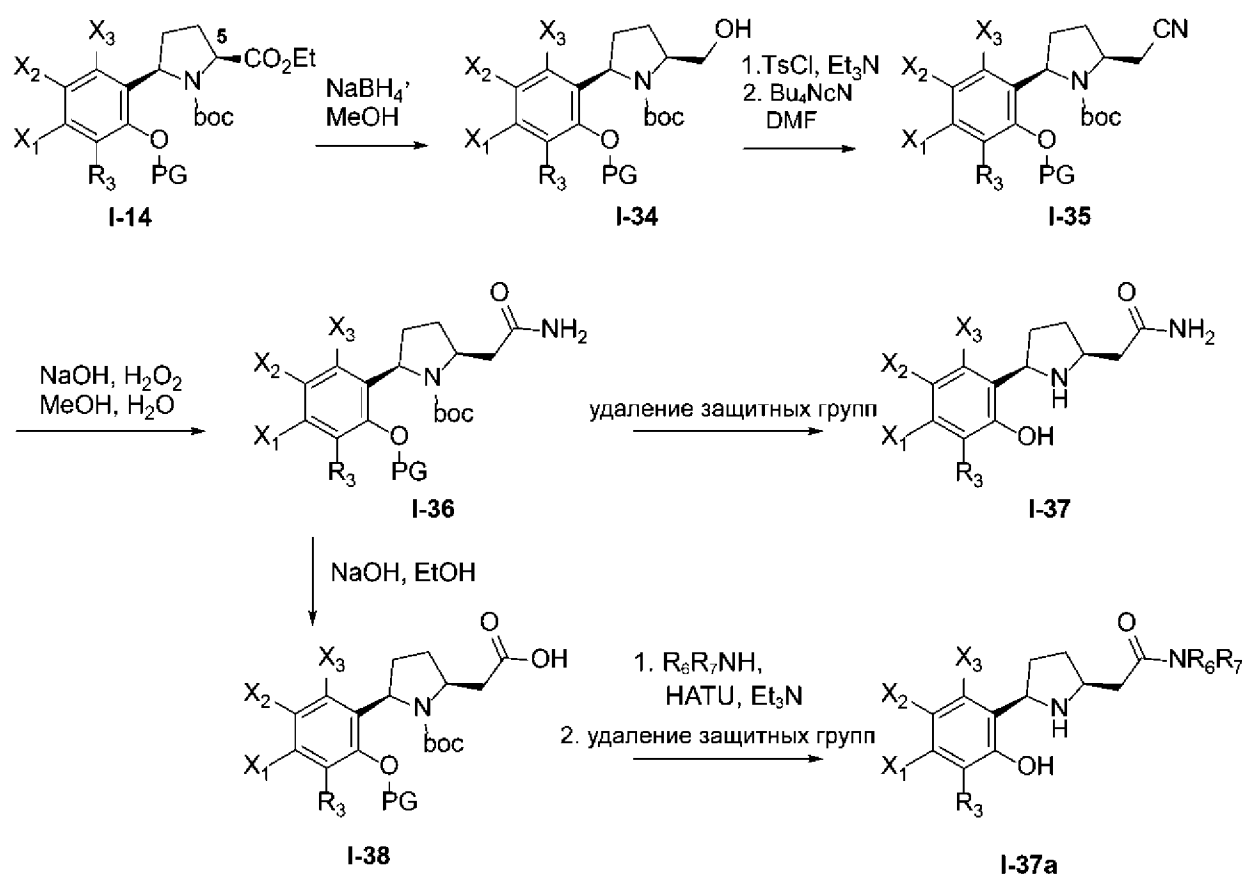


Схема 6

[0217] Соединение I-14, как показано на схеме 7, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или может быть коммерчески доступно. Как показано на схеме 7, PG обозначает защитную группу. Не имеющие ограничительного характера примеры защитных групп включают в себя Me, метоксиметил (MOM), триметилсилилэтоксиметил (SEM), аллил, Ас, Вос, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил и другую защитную группу, известную в данной

области и приемлемую для применения в качестве защитной группы для ОН или аминогруппы. Другие заместители, показанные на схеме 7, определены в настоящем документе. Для соединений формулы II, описанных в настоящем документе, где R₁ и R₂ представляют собой H и m равно 1, пирролидиновое кольцо с удлиненной цепью в положении C5 (см. соединение I-14, в котором отмечено 5-положение) можно получить посредством синтеза, описанного на схеме 7. Как показано на схеме 7. Сложный эфир I-14 восстанавливают до спирта I-34, например с помощью боргидрида натрия. Затем I-34 обрабатывают агентом, таким как тозилхлорид, и основанием, таким как триэтиламин, и полученный тозилат замещают посредством нагревания с нитридом тетрабутиламмония в растворителе, таком как DMF, с образованием нитрила I-35. После гидролиза I-35 гидроксидом натрия и пероксидом водорода получают первичный амид I-36, из которого затем посредством удаления защитных групп получают I-37. Замещенные амиды можно получать при дополнительном гидролизе I-36 до карбоновой кислоты I-38 с последующим проведением реакции с амином R₆R₇NH и реактивом для реакций сочетания, таким как HATU. Удаление защитных групп осуществляют при стандартных условиях с получением пирролидинамида I-37a.



Фармацевтические композиции

[0218] В данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0219] В другом аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы I, I', II, II', III, или IV, описанных в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0220] В определенных вариантах осуществления композиция представлена в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композиция может быть введена субъекту любым подходящим способом введения, включая, без ограничений, пероральный и парентеральный.

[0221] Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого фармацевтического агента от одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и безвредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают в себя сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и свечные воски; масла, такие как растительное арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Термин «носитель» означает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым объединяют активный ингредиент для облегчения применения. Компоненты фармацевтических композиций также являются способными к смешиванию с соединениями настоящего изобретения и друг с другом таким образом, что отсутствует взаимодействие, которое существенно ухудшает требуемую фармацевтическую эффективность.

[0222] Как указано выше, определенные варианты осуществления предложенных фармацевтических агентов могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном отношении относится к солям соединений настоящего изобретения с относительно нетоксичными неорганическими и органическими кислотами. Такие соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений изобретения или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения изобретения в форме его свободного основания с приемлемой органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся соли. Характерные соли включают в себя гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтиллатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т. п. См., например, Berge *et al.*, (1977) *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharm. Sci.* 66:1–19 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

[0223] Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают в себя обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например полученные из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, к таким обычным солям относятся производные неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая,

фосфорная, азотная и т. п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памосвая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксibenзойная, фумаровая, толуолсульфоная, метансульфоная, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и т. п.

[0224] В других случаях соединения настоящего изобретения могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, следовательно, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в этих случаях относится к солям присоединения относительно нетоксичных неорганических и органических оснований с соединениями настоящего изобретения. Такие соли точно так же могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Характерные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают в себя соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Характерные органические амины, пригодные для получения солей присоединения оснований, включают в себя этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. См., например, Berge *et al.* (выше).

[0225] В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида-полибутиленоксида, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытий, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0226] Составы настоящего изобретения включают в себя те, которые подходят для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Лекарственные формы могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно из 100% указанное количество составляет от примерно 1% до примерно 99% активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5% до примерно 70%, наиболее предпочтительно от примерно 10% до примерно 30%.

[0227] Способы получения этих составов или композиций включают в себя стадию приведения в контакт соединения настоящего изобретения с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. Обычно лекарственные формы получают посредством равномерного и тщательного приведения в контакт соединения настоящего изобретения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, если это необходимо.

[0228] Составы изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул, крахмальных облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул, или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик), и/или в форме средств для полоскания рта и т. п., каждая из которых содержит предварительно определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Соединение настоящего изобретения также может быть введено в форме болюса, электуария или пасты.

[0229] В твердых дозированных формах изобретения для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: наполнители или удлинители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акациевая камедь; увлажнители, такие как глицерин; средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и крахмалгликолят натрия; замедляющие растворение агенты, такие как парафин; ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, глицеролмоностеарат и сополимер полиэтиленоксид-полибутиленоксид; поглотители, такие как каолин и бентонитовая глина; смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

[0230] Таблетка может быть изготовлена посредством прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или карбоксибутилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или попеременно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем, в соответствующей машине.

[0231] Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций настоящего изобретения, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечку или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксibuтилметилцеллюлозы в различных соотношениях для получения требуемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер.

Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или посредством включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композицию, обеспечивающую высвобождение активного (-ых) ингредиента (-ов) только или предпочтительно в определенной части пищеварительного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают в себя полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также при необходимости находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более вышеописанными эксципиентами.

[0232] Жидкие дозированные формы для перорального введения соединений изобретения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут быть использованы циклодекстрины, например гидроксипутил- β -циклодекстрин.

[0233] В дополнение к инертным разбавителям композиции для перорального введения могут также включать в себя адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[0234] В дополнение к активным соединениям суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакантовую камедь и их смеси.

[0235] Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения данного изобретения включают в себя порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газамывытеснителями, которые могут быть необходимы.

[0236] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения данного изобретения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

[0237] Порошки и распыляемые составы могут содержать, помимо соединения данного изобретения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные газывытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[0238] Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, которое заключается в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие дозированные формы могут быть получены посредством растворения или диспергирования фармацевтических агентов в соответствующей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения потока фармацевтических агентов изобретения через кожу. Скорость указанного потока можно контролировать посредством обеспечения мембраны, регулирующей скорость, или диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[0239] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также считаются входящими в объем данного изобретения.

[0240] Фармацевтические композиции данного изобретения, приемлемые для парентерального введения, содержит одно или более соединений изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями; или стерильные порошки, которые можно восстанавливать для получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостатические средства или растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента или суспендирующего агента или загустителя.

[0241] В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиться посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего низкую растворимость в воде. При этом скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно замедленная абсорбция лекарственной формы, введенной парентерально, достигается посредством растворения или суспендирования лекарственного вещества в масляной несущей среде. Одна из стратегий для инъекций депо включает в себя применение сополимеров полиэтиленоксида-полипропиленоксида, в которых несущая среда является жидкой при комнатной температуре и затвердевает при температуре тела.

[0242] Формы депо для инъекций получают посредством формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Изменяя соотношение количеств лекарственного средства и полимера и свойства конкретного использованного полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают в себя сложные поли(ортоэферы) и поли(ангидриды). Лекарственные формы депо для инъекций также получают посредством захвата лекарственного вещества в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

[0243] Если соединения настоящего изобретения вводят людям и животным в качестве фармацевтических препаратов, то они могут вводиться *per se* или в качестве фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0244] Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения могут использоваться в комбинированных видах терапии, то есть соединения и фармацевтические композиции могут вводиться

одновременно с, до или после одного или более других требуемых терапевтических препаратов или медицинских процедур. Конкретная комбинация терапевтических приемов (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированной схеме должна учитывать совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и требуемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Также следует понимать, что используемые терапевтические приемы могут обеспечивать достижение требуемого эффекта в отношении того же расстройства (например, соединение настоящего изобретения можно вводить одновременно с другими противораковыми агентами).

[0245] Соединения изобретения могут вводиться внутривенно, внутримышечно, интраперитонеально, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Предложенные соединения могут быть использованы для лечения артритных состояний у млекопитающих (например, людей, сельскохозяйственных животных и домашних животных), беговых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, которые могут переносить предложенные соединения.

[0246] В изобретении также предложен фармацевтический пакет или набор, содержащий один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций изобретения. Вместе с таким (-и) контейнером (-ами) может быть необязательно предоставлена пояснительная записка в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, где указано разрешение данного органа на производство, применение или продажу для введения людям.

Введение субъекту

[0247] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения состояния у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений формулы I, I', II, II', III или IV, или их фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции, причем состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и болезни почек.

[0248] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, хориокарциномы, рака толстой кишки, эндометриального рака, рака пищевода, рака желудка, интраэпителиальных неоплазм, лейкозов, лимфом, рака печени, рака легкого, меланомы, нейробластомы, рака полости рта, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки, саркомы, рака кожи, тестикулярного рака и рака щитовидной железы.

[0249] В некоторых вариантах осуществления воспалительное расстройство представляет собой воспалительную кожную патологию, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную нейропатию. В некоторых вариантах осуществления гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительную болезнь кишечника, такую как болезнь Крона или язвенный колит.

[0250] В некоторых вариантах осуществления иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание (например, ревматоидный артрит, рассеянный

склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет 1-го типа). В некоторых вариантах осуществления расстройство ЦНС представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0251] В некоторых вариантах осуществления метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет 2-го типа. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления болезнь почек представляет собой хроническую болезнь почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0252] В некоторых вариантах осуществления видом млекопитающих является человек.

[0253] В некоторых вариантах осуществления состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, болезни Альцгеймера, воспалительной кожной патологии, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, воспалительной болезни кишечника, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0254] В другом аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I, I', II, II', III, или IV, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0255] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются селективными в отношении блокирования калиевых каналов Kv1.3, проявляющие минимальную или не проявляющие активность в отношении нецелевого ингибирования других калиевых каналов или в отношении кальциевых или натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, не блокируют каналы hERG и, следовательно, обладают благоприятными профилями сердечно-сосудистой безопасности.

[0256] Некоторые аспекты изобретения включают в себя введение субъекту эффективного количества композиции для достижения определенного результата. Таким образом, низкомолекулярные композиции, пригодные в соответствии со способами настоящего изобретения, могут быть составлены любым образом, подходящим для фармацевтического применения.

[0257] Составы изобретения вводят в фармацевтически приемлемых растворах, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и необязательно других терапевтических ингредиентов.

[0258] Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, обеспечивающим возможность усвоения соединения соответствующими клетками-мишенями. «Введение» фармацевтической композиции настоящего изобретения может быть осуществлено любыми способами, известными специалистам в данной области техники. Конкретные способы введения включают, без ограничений, пероральный, трансдермальный (например, через пластырь), парентеральные инъекции (подкожные, внутрикожные, внутримышечные, внутривенные, интраперитонеальные, интратекальные и т. д.) или чресслизистые (интраназальные, интратрахеальные, ингаляционные,

интравлагинальные, интравлагинальные и т. д.). Инъекция может быть в форме болуса или непрерывной инфузии.

[0259] Например, фармацевтические композиции в соответствии с изобретением часто вводят внутривенным, внутримышечным или другими парентеральными способами. Их также можно вводить посредством интраназального нанесения, ингаляции, местно, перорально или в виде имплантатов; возможно даже ректальное или вагинальное применение. Подходящие жидкие или твердые фармацевтические формы препаратов представляют собой, например, водные или солевые растворы для инъекции или ингаляции, микроинкапсулированные, включенные в кохлеаты, нанесенные в форме покрытия на микроскопические частицы золота, заключенные в липосомы, небулизированные формы, аэрозоли, пеллеты для имплантации в кожу и высушенные на остром предмете для втирания в кожу. Фармацевтические композиции также включают в себя гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с замедленным высвобождением активных соединений, при получении которых обычно используют эксципиенты и добавки и/или дополнительные добавки, такие как разрыхлители, связующие вещества, агенты для покрытий, агенты для набухания, смазывающие вещества, вкусовые добавки, подсластители или солюбилизаторы. Предложенные фармацевтические композиции подходят для применения в различных системах доставки лекарственных средств. Краткий обзор существующих способов доставки лекарственных средств представлен в Langer R (1990), *Science* 249:1527–33, полностью включенном в настоящий документ путем ссылки.

[0260] Концентрация соединений, включенных в композиции, применяемые в способах изобретения, может варьироваться в диапазоне от примерно 1 нМ до примерно 100 мкМ. Считается, что эффективные дозы варьируются в диапазоне от примерно 10 пикомоль/кг до примерно 100 микромоль/кг.

[0261] Фармацевтические композиции предпочтительно получают и вводят в дозированных единицах. Жидкие единичные дозы представляют собой флаконы или ампулы для инъекции или иного парентерального введения. Твердые единичные дозы представляют собой таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут быть необходимы разные дозы в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (т. е. профилактического или терапевтического), характера и степени тяжести расстройства, возраста и массы тела пациента. Введение данной дозы можно осуществлять посредством однократного введения в форме отдельной единичной дозы или нескольких единичных доз меньшего размера. Данное изобретение предусматривает также повторное и многократное введение доз с определенными интервалами, составляющими несколько дней, недель или месяцев.

[0262] Композиции можно вводить *per se* (в чистом виде) или в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но фармацевтически неприемлемые соли обычно могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей. К таким солям относятся, без ограничений, соли, полученные из следующих кислот: хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, малеиновая, уксусная, салициловая, п-толуолсульфоновая, винная, лимонная, метансульфоновая, муравьиная, малоновая, янтарная, нафталин-2-сульфоновая и бензолсульфоновая. Также такие соли могут быть получены в виде солей щелочных или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли группы карбоновой кислоты.

[0263] К приемлемым буферным агентам относятся: уксусная кислота и соль (1–2% вес./об.); лимонная кислота и соль (1–3% вес./об.); борная кислота и соль (0,5–2,5% вес./об.) и фосфорная кислота и соль (0,8–2% вес./об.). К приемлемым консервантам относятся бензалкония хлорид (0,003–0,03% вес./об.); хлорбутанол (0,3–0,9% вес./об.); парабены (0,01–0,25% вес./об.) и тимеросал (0,004–0,02% вес./об.).

[0264] Композиции, приемлемые для парентерального введения, обычно включают в себя стерильные водные препараты, которые могут быть изотоничными с кровью реципиента. К приемлемым несущим средам и растворителям относятся вода, раствор Рингера, фосфатно-солевой буферный раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Составы носителей, приемлемые для подкожного, внутримышечного, интраперитонеального, внутривенного и т. д. введений, представлены, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA; полностью включенном в настоящий документ путем ссылки.

[0265] Соединения, используемые в изобретении, могут доставляться в смесях, содержащих более двух таких соединений. Смесь может дополнительно содержать один или более адъювантов, помимо указанной комбинации соединений.

[0266] Доступны различные способы введения. Конкретный выбранный способ, конечно, зависит от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного патологического состояния, подлежащего лечению, и дозы, необходимой для терапевтической эффективности. Способы данного изобретения, в целом, могут быть осуществлены на практике с использованием любого способа введения, приемлемого с медицинской точки зрения, что означает любой способ, обеспечивающий эффективные уровни ответа, не вызывая клинически неприемлемых неблагоприятных эффектов. Предпочтительные способы введения рассмотрены выше.

[0267] Композиции могут быть удобно представлены в единичной дозированной форме и могут быть получены любыми из способов, известных в области фармацевтики. Все способы включают стадию приведения в контакт предложенных соединений с носителем, который образует один или более вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают посредством равномерного и тщательного приведения в контакт предложенных соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, если это необходимо.

[0268] Другие системы доставки могут включать в себя системы доставки с высвобождением по времени, с замедленным высвобождением или с устойчивым высвобождением. Такие системы обеспечивают возможность исключения повторных введений соединений, повышая удобство для субъекта и врача. Специалистам в данной области техники доступны многие системы доставки с различными типами высвобождения. К ним относятся системы на полимерной основе, такие как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, сложные полиэфирамины, сложные полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы указанных выше полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте США № 5,075,109. К системам доставки также относятся неполимерные системы, которые представляют собой липиды, включая стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и

триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; эластические системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; прессованные таблетки с применением обычных связывающих веществ и эксципиентов; частично сшитые импланты; и т. п. Конкретные примеры включают в себя, без ограничений: (а) эрозионные системы, в которых агент изобретения содержится в форме внутри матрицы, такие как описанные в патентах США № 4,452,775, 4,675,189 и 5,736,152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент выходит из полимера с контролируемой скоростью, как описано в патентах США № 3,854,480, 5,133,974 и 5,407,686. Кроме того, можно применять аппаратные системы доставки на основе насоса, некоторые из которых выполнены с возможностью имплантации.

Анализ эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0269] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на их активность в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на их электрофизиологию в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на их электрофизиологию в отношении hERG.

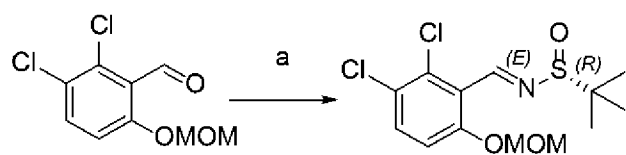
Эквиваленты

[0270] Характерные примеры, приведенные далее, предназначены для облегчения иллюстрации изобретения, не предназначены для ограничения и не должны быть истолкованы как ограничение объема изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многочисленные дополнительные варианты его осуществления, помимо тех, которые представлены и описаны в настоящем документе, станут понятны специалистам в данной области техники из общего содержания настоящего документа, включая следующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, процитированную в настоящем документе. Кроме того, следует понимать, что содержание цитированных ссылок включено в настоящий документ путем ссылки для облегчения иллюстрации известного уровня техники. Следующие примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и указания, которые могут быть адаптированы для практического осуществления данного изобретения в различных вариантах его осуществления и эквивалентах.

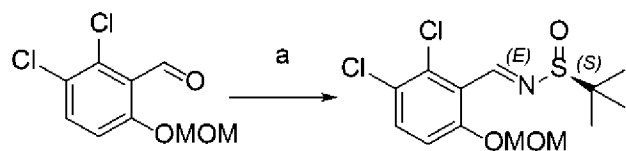
ПРИМЕРЫ

[0271] В примерах 1–11 описаны различные промежуточные соединения, применяемые для синтеза характерных соединений формулы I, I', II, II', III или IV, описанных в настоящем документе.

Пример 1. Промежуточное соединение 1a ((R)-N-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид) и промежуточное соединение 1b ((S)-N-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамид)



Промежуточное соединение 1a

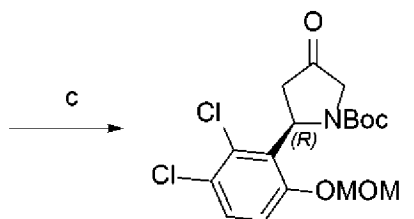
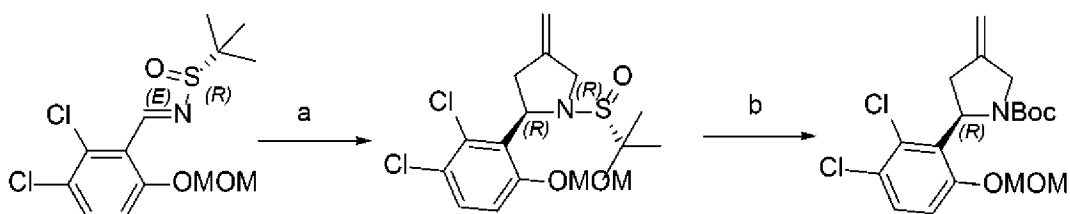


Промежуточное соединение 1b

[0272] Стадия а.

[0273] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)бензальдегида (2,00 г, 8,51 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,55 г, 12,8 ммоль) в THF (20 мл) добавляли Ti(OEt)₄ (5,82 г, 25,52 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч, гасили насыщенным водн. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (3/1) с получением ((R)-N-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида) в виде светло-желтого масла (2,60 г, 81%); расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₇Cl₂NO₃S [M + H]⁺: 338, 340 (3 : 2, измеренное: 338, 340 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (с, 1H), 7,49 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 1,31 (с, 9H). Промежуточное соединение 1b (S)-энантиомер получали таким же образом, используя (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Пример 2. Промежуточное соединение 2 (трет-бутил-(2R)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-оксопирролидин-1-карбоксилат)



Промежуточное соединение 2

[0274] Стадия а.

[0275] К перемешиваемому раствору (*R*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (10,0 г, 29,6 ммоль) и 2-[(триметилсилил)метил]проп-2-ен-1-ила ацетата (8,26 г, 44,4 ммоль) в THF (120 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (3,42 г, 2,96 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали EA (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (3/1) с получением (*2R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-метилен-1-[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]пирролидина в виде светло-желтого масла (7,30 г, 60%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₂₃Cl₂NO₃S [M + H]⁺: 392, 394 (3 : 2, измеренное: 392, 394 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,34 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,70–5,57 (м, 1H), 5,20–5,09 (м, 2H), 4,99–4,91 (м, 2H), 4,37 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,89 (д, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,07–2,94 (м, 1H), 2,80–2,70 (м, 1H), 1,09 (с, 9H).

[0276] Стадия b.

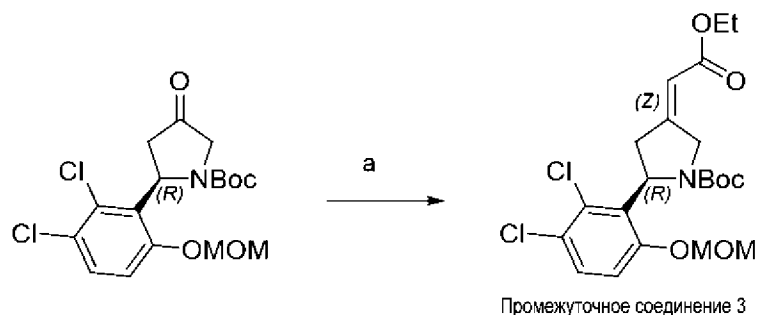
[0277] К перемешиваемому раствору (*2R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-метилен-1-[(*R*)-2-метилпропан-2-сульфинил]пирролидина (7,30 г, 18,6 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли водн. HCl (4 н., 15 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, подщелачивали до pH 8 насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали EA (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному продукту добавляли Вос₂O (6,25 г, 28,6 ммоль) в DCM (60 мл) и TEA (5,31 мл, 38,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (5/1) с получением *трет*-бутил-(*2R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-метиленпирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (7,30 г, 89%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₃Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 388, 390 (3 : 2, измеренное: 388, 390 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,02 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,73–5,55 (м, 1H), 5,21 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,11 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,05–4,93 (м, 2H), 4,23–4,13 (м, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,11–3,00 (м, 1H), 2,82–2,73 (м, 1H), 1,17 (с, 9H).

[0278] Стадия с.

[0279] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-(*2R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-метиленпирролидин-1-карбоксилата (7,30 г, 18,8 ммоль) в DCM (40 мл) и ACN (40 мл) добавляли NaIO₄ (12,1 г, 56,4 ммоль), H₂O (60 мл), 2,6-лютидина (4,03 г, 37,6 ммоль) и RuCl₃·H₂O (0,420 г, 1,88 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, гасили насыщенным водн. NH₄HCO₃ (200 мл) и экстрагировали EA (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (4/1) с получением *трет*-бутил-(*2R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (5,60 г, 69%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₂₁Cl₂NO₅ [M + H - 56]⁺: 334, 336 (3 : 2, измеренное: 334, 336 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃)

δ 7,55–7,31 (м, 1H), 7,02 (дд, $J = 20,2, 8,4$ Гц, 1H), 6,12–5,89 (м, 1H), 5,20–5,08 (м, 2H), 4,00–3,88 (м, 2H), 3,45–3,37 (м, 3H), 3,15 (дд, $J = 18,8, 11,1$ Гц, 1H), 2,61–2,48 (м, 1H), 1,28 (с, 9H).

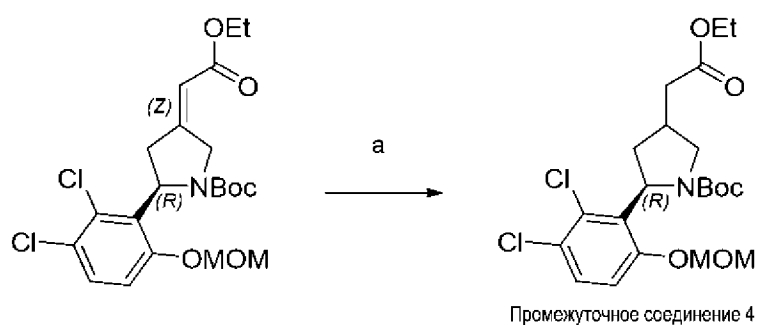
Пример 3. Промежуточное соединение 3 (*tert*-бутил-(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)пирролидин-1-карбоксилат)



[0280] Стадия а.

[0281] Смесь *tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,800 г, 2,05 ммоль) и этил-2-(трифенилфосфанилиден)ацетата (1,07 г, 3,07 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (3/1) с получением *tert*-бутил-(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,840 г, 80%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{21}H_{27}Cl_2NO_6 [M + H]^+$: 460, 462 (3 : 2, измеренное: 460, 462 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36–7,29 (м, 1H), 7,04–6,98 (м, 1H), 5,78–5,74 (м, 1H), 5,19–5,14 (м, 1H), 5,12–5,02 (м, 1H), 4,77–4,58 (м, 2H), 4,46–4,32 (м, 1H), 4,27–4,19 (м, 2H), 3,40 (д, $J = 5,7$ Гц, 3H), 3,36–3,19 (м, 1H), 2,92–2,73 (м, 1H), 1,35–1,29 (м, 3H), 1,23–1,18 (м, 9H).

Пример 4. Промежуточное соединение 4а (*tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат)

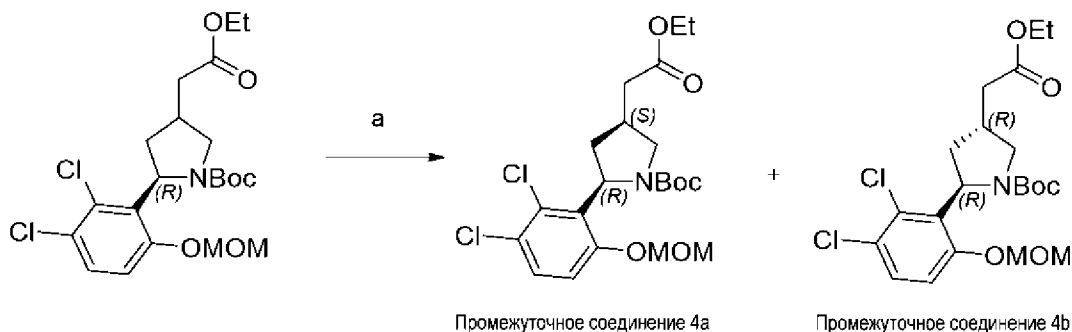


[0282] Стадия а.

[0283] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил-(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтилиден)пирролидин-1-карбоксилата (0,620 г, 1,35 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли PtO_2 (0,130 г, 0,550 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали при пониженном давлении, продували водородом три раза и перемешивали в атмосфере водорода (1,5 атм) при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали MeOH (3 x 5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,600 г, 87%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{21}H_{29}Cl_2NO_6 [M + H]^+$: 462, 464 (3 : 2, измеренное: 462, 464 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34–7,29 (м, 1H), 7,06–6,97 (м, 1H), 5,57–5,39 (м,

1H), 5,31–5,07 (м, 2H), 4,23–4,11 (м, 2H), 4,01–3,68 (м, 1H), 3,57–3,08 (м, 4H), 2,91–2,58 (м, 1H), 2,55–2,20 (м, 3H), 2,16–1,76 (м, 1H), 1,33–1,24 (м, 3H), 1,15 (д, $J = 2,4$ Гц, 9H).

Пример 5. Промежуточное соединение 4a (*трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат) и промежуточное соединение 4b (*трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат)



[0284] Стадия а.

[0285] *Трет*-бутил-(2*R*)-2-(2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил)-4-(2-этокси-2-

оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (13,0 г) разделяли препаративной СФХ при следующих условиях:

Колонка: OptiChiral-C9-5, 3 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (плюс 0,1%

2 М NH₃-MeOH); расход: 250 мл/мин; градиент: изократический 14% В; температура колонки: 35 °С;

противодавление: 100 бар; длина волны: 220 нм; время удерживания 1: 2,80 мин; время удерживания 2:

3,40 мин; растворитель образца: MeCN/MeOH = 4/1; объем введенной пробы: 2 мл; количество прогонов:

75. В качестве более быстро элюирующегося энантиомера на 2,80 мин получали *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное

соединение 4a) в виде светло-желтого масла (9,44 г, выход 73%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для

C₂₁H₂₉Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 462, 464 (3 : 2, измеренное: 462, 464 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (д, $J =$

9,0 Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,45 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,27–5,07 (м, 2H), 4,16 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,95

(дд, $J = 10,3, 7,2$ Гц, 1H), 3,53–3,43 (м, 3H), 3,14 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,71–2,56 (м, 1H), 2,55–2,38 (м, 3H), 1,86

(кв, $J = 11,6$ Гц, 1H), 1,28 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,14 (с, 9H). В качестве более медленно элюирующегося

энантиомера на 3,40 мин получали *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-

этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 4b) в виде светло-желтого масла

(1,33 г, выход 10%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₁H₂₉Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 462, 464 (3 : 2,

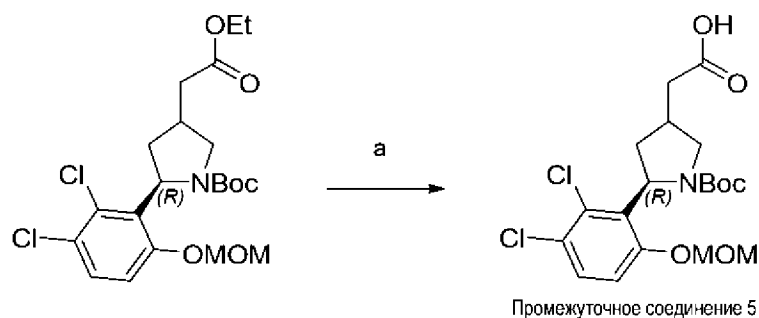
измеренное: 462, 464 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,45

(т, $J = 8,9$ Гц, 1H), 5,30–5,07 (м, 2H), 4,16 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,95 (дд, $J = 10,3, 7,3$ Гц, 1H), 3,52–3,45 (м, 3H),

3,14 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,72–2,58 (м, 1H), 2,44 (дт, $J = 13,8, 6,5$ Гц, 3H), 1,86 (кв, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,28 (т, $J =$

7,1 Гц, 3H), 1,13 (с, 9H).

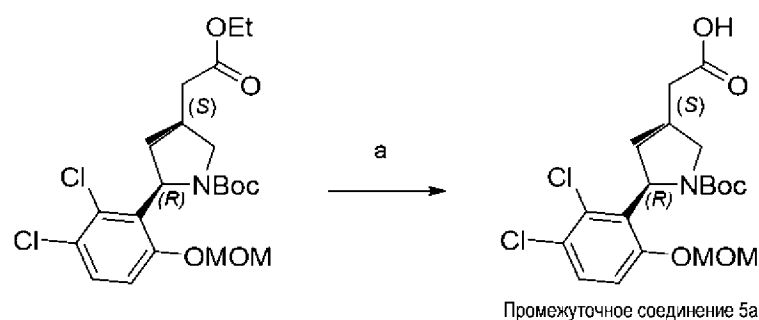
Пример 6. Промежуточное соединение 5 ([*(5R)*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]уксусная кислота)



[0286] Стадия а.

[0287] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,24 ммоль) в MeOH (15 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH (0,230 г, 9,73 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, подкисляли насыщенной водн. лимонной кислотой до pH 2, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [(*5R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]уксусной кислоты в качестве твердого вещества почти белого цвета (1,20 г, 85%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2, измеренное: 434, 436 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,03 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 5,60–5,36 (м, 1H), 5,36–5,06 (м, 2H), 4,01 (дд, J = 10,3, 7,3 Гц, 1H), 3,56–3,43 (м, 4H), 3,18 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 2,78–2,34 (м, 3H), 1,88 (кв, J = 11,5 Гц, 1H), 1,15 (с, 9H).

Пример 7. Промежуточное соединение 5а ([*(3S,5R)*-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]уксусная кислота)

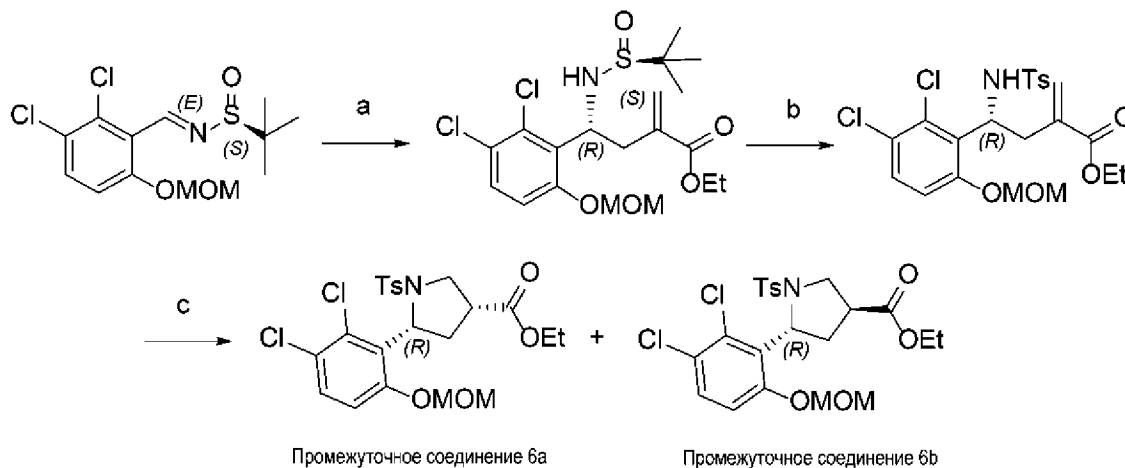


[0288] Стадия а.

[0289] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (0,550 г, 1,19 ммоль) в H₂O (0,4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли LiOH (85,0 г, 3,54 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь подкисляли до pH 6 лимонной кислотой, а затем экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [(*3S,5R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]уксусной кислоты в качестве белого твердого вещества (0,450 г, 87%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2, измеренное: 434, 436

(3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,47 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,32–5,08 (м, 2H), 4,01 (дд, *J* = 10,3, 7,3 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,18 (т, *J* = 10,5 Гц, 1H), 2,67 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,62–2,38 (м, 3H), 1,88 (кв, *J* = 11,6 Гц, 1H), 1,22 (д, *J* = 53,9 Гц, 9H).

Пример 8. Промежуточное соединение 6a ((этил-(3*S*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат) и промежуточное соединение 6b ((этил-(3*R*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат)



[0290] Стадия а.

[0291] К перемешиваемой смеси (*S*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилен]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,00 г, 2,96 ммоль) и этил-2-(бромметил)проп-2-еноата (1,71 г, 8,87 ммоль) в NH₄Cl (8 мл) и THF (2 мл) порциями добавляли Zn (0,580 г, 8,87 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 45% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением этил-(4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-метилен-4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]бутаноата в виде светло-желтого масла (1,40 г, 94%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₇Cl₂NO₅S [M + H]⁺: 452, 454 (3 : 2, измеренное: 452, 454 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD): δ 7,41–7,36 (м, 1H), 7,19–7,13 (м, 1H), 6,08 (д, *J* = 1,4 Гц, 1H), 5,47 (д, *J* = 9,9 Гц, 1H), 5,38–5,31 (м, 2H), 5,29–5,11 (м, 1H), 4,22–4,09 (м, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,20–3,01 (м, 2H), 1,29 (кв, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,12 (с, 9H).

[0292] Стадия b.

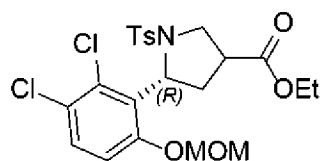
[0293] К перемешиваемому раствору (4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-2-метилен-4-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]бутаноата (1,56 г, 3,45 ммоль) в MeOH (10,50 мл) добавляли водн. HCl (2 M, 3,50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, подщелачивали насыщенным водн. NaHCO₃ до pH 8 и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К раствору остатка в DCM (10 мл) добавляли TsCl (0,660 г, 3,45 ммоль), DMAP (0,110 г, 0,86 ммоль) и TEA (1,00 мл, 7,18 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (4/1) с получением

этил-(4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(4-метилбензолсульфонамидо)-2-метиленбутаноата в виде светло-желтого твердого вещества (1,10 г, 76%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S [M + Na]^+$: 524, 526 (3 : 2, измеренное: 524, 526 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57–7,51 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,07–7,02 (м, 2H), 6,82 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,94 (д, $J = 10,9$ Гц, 1H), 5,60 (кв, $J = 1,1$ Гц, 1H), 5,30–5,25 (м, 1H), 5,25–5,18 (м, 2H), 4,18 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,00–2,90 (м, 1H), 2,73–2,64 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,30 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

[0294] Стадия с.

[0295] К перемешиваемому раствору этил-(4*R*)-4-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(4-метилбензолсульфонамидо)-2-метиленбутаноата (0,600 г, 1,19 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли NaH (53,0 мг, 0,12 ммоль, 60% в масле) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 16 ч. Полученную смесь гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EA — 3/1) с получением (этил-(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилата, изомера 1), в виде светло-желтого твердого вещества (0,150 г, 24%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S [M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2, измеренное: 502, 504 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73–7,61 (м, 2H), 7,37–7,28 (м, 3H), 7,04–6,91 (м, 1H), 5,52–5,38 (м, 1H), 5,22–5,02 (м, 2H), 4,16 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,14–4,01 (м, 1H), 3,78 (т, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,59–3,46 (м, 4H), 2,79–2,60 (м, 1H), 2,50–2,38 (м, 4H), 1,26 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H) и (этил-(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат, изомер 2), в виде светло-желтого твердого вещества (0,29 г, 46%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{22}H_{25}Cl_2NO_6S [M + H]^+$: 502, 504 (3 : 2, измеренное: 502, 504 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,65 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,02 (д, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,60–5,47 (м, 1H), 5,27–5,05 (м, 2H), 4,00–3,85 (м, 4H), 3,55 (с, 3H), 3,26–3,15 (м, 1H), 2,63–2,47 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39–2,24 (м, 1H), 1,22 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

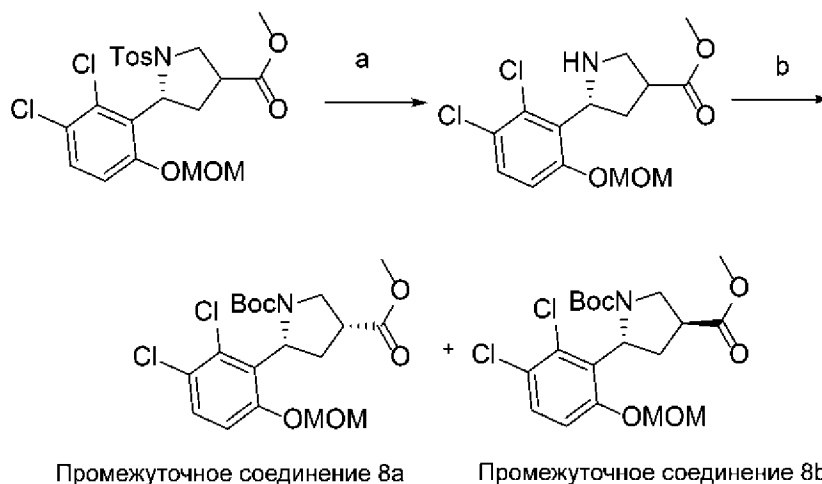
Пример 9. Промежуточное соединение 7 (метил-(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилат)



Промежуточное соединение 7

[0296] Метилловый эфир получали способом, описанным в примере 8, замещением метил-2-(бромметил)проп-2-еноата. Продукт использовали на следующей стадии без разделения изомеров.

Пример 10. Промежуточное соединение 8a (1-(*tert*-бутил)-3-метил-(3*S*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилат) и промежуточное соединение 8b (1-(*tert*-бутил)-3-метил-(3*R*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилат)



[0297] Стадия а.

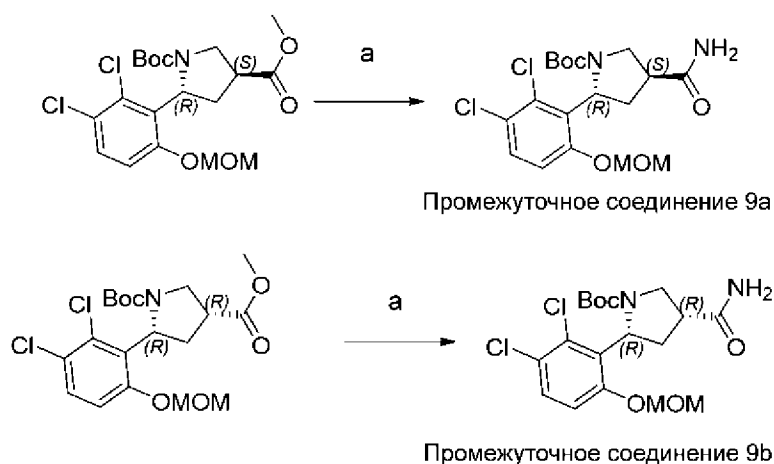
[0298] К перемешиваемому раствору метил-(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-1-(4-метилбензолсульфонил)пирролидин-3-карбоксилата (9,00 г, 18,4 ммоль) в MeOH (300 мл) порциями добавляли Mg (6,72 г, 276 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, подкисляли до pH 5 с помощью HCl (1 н., 50 мл), перемешивали в течение 10 мин, нейтрализовали до pH 7 с помощью насыщенного водн. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали DCM (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл) и сушили над безводным MgSO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла (6,00 г, 78%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₇Cl₂NO₄ для [M + H]⁺: 334, 336 (3 : 2, измеренное: 334, 336 (3 : 2).

[0299] Стадия б.

[0300] К перемешиваемому раствору метил-(5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-карбоксилата (4,00 г, 11,9 ммоль) и TEA (2,42 г, 23,9 ммоль) в DCM (50,0 мл) по каплям добавляли Boc₂O (5,22 г, 23,9 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (4 × 80 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 20% EA в PE, с получением элюирующегося первым компонента 1-(*tert*-бутил)-3-метил-(3*R*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 8b) в виде светло-желтого масла (1,20 г, 23%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2, измеренное: 434, 436 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,05 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 5,49 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 5,30–5,14 (м, 2H), 4,02 (дд, J = 10,4, 8,0 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72–3,64 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,23–3,11 (м, 1H), 2,60–2,37 (м, 2H), 1,15 (с, 9H). И элюирующегося вторым компонента 1-(*tert*-бутил)-3-метил-(3*S*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилата (промежуточное соединение 8a) в виде светло-желтого твердого вещества (1,8 г, 35%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2, измеренное: 434, 436 (3 : 2). Транс-изомер 1-(*tert*-бутил)-3-метил-(3*S*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилат (1,80 г, 4,11 ммоль) повторно очищали

препаративной СФХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK IF, 3 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 М NH₃-MeOH); расход: 50 мл/мин; градиент: изократический 15% В; температура колонки: 35 °С; противодавление: 100 бар; длина волны: 220 нм; время удерживания: 9,98 мин; растворитель образца: MeOH-препаративный; объем введенной пробы: 0,5 мл. Собирали фракцию, содержащую желаемый продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(*трет*-бутил)-3-метил-(3*S*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде светло-желтого масла (1,20 г, 66%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 434, 436 (3 : 2, измеренное: 434, 436 (3 : 2)). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,59 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,28–5,08 (м, 2H), 4,00 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 3,79–3,75 (с, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,26–3,18 (м, 1H), 2,64 (т, *J* = 9,7 Гц, 1H), 2,33–2,20 (м, 1H), 1,15 (с, 9H).

Пример 11. Промежуточное соединение 9a (*трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-карбамоил-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилат) и промежуточное соединение 9b (*трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-карбамоил-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилат)

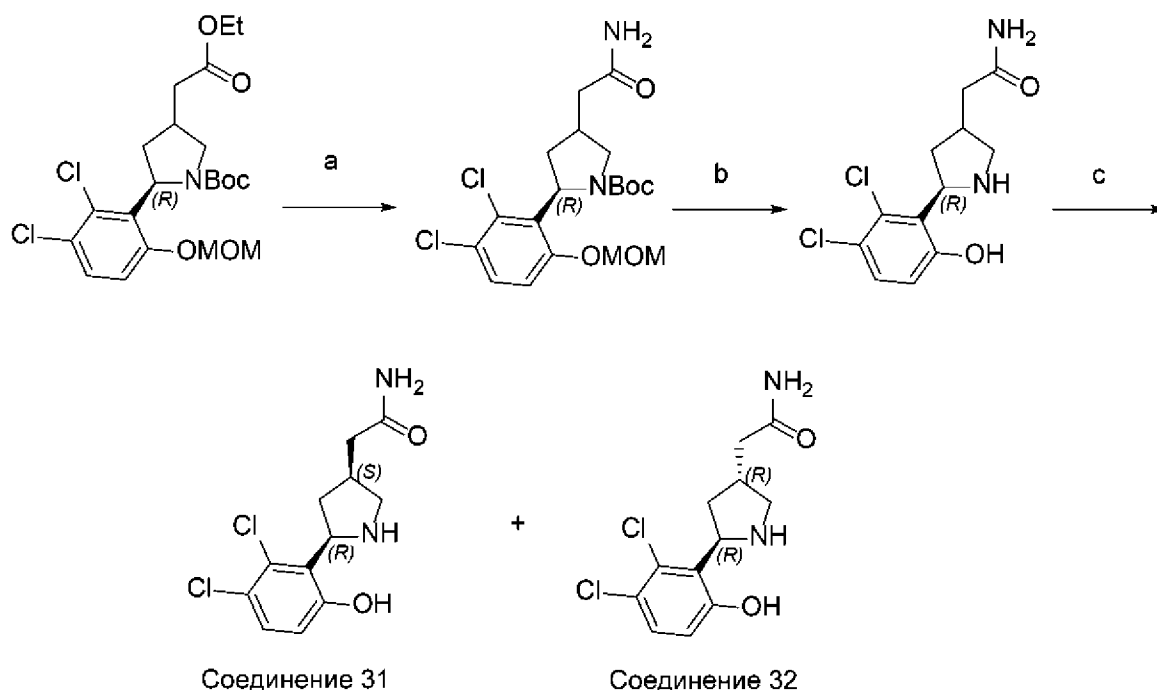


[0301] Стадия а.

[0302] К перемешиваемой смеси 1-*трет*-бутил-3-метил-(3*S*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,200 г, 0,460 ммоль) в MeOH (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (39,0 мг, 0,920 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. К перемешиваемой смеси неочищенного продукта, NH₄Cl (49,0 мг, 0,920 ммоль) и NATU (0,350 г, 0,920 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TEA (93,0 мг, 0,920 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, растворяли MeOH (0,5 мл) и очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 45% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-карбамоил-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 9a) в виде светло-желтого масла (0,150 г, 77%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 419, 421 (3 : 2, измеренное: 419, 421 (3 : 2)); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,03 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,83–5,53 (м, 3H), 5,27–5,11 (м, 2H), 4,01–3,72 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,17–3,08 (м, 1H), 2,71–2,60 (м, 1H), 2,36–2,25 (м, 1H), 1,16 (с, 9H). (*R,R*)-диастереоизомер промежуточное соединение 9b получали тем же способом, используя 1-*трет*-бутил-3-метил-(3*R*,5*R*)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1,3-дикарбоксилат (0,200 г, 0,460 ммоль). Расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 419, 421 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,07–7,02 (м, 1H), 5,61–5,39 (м, 3H), 5,31–5,18 (м, 2H), 4,01 (т, *J* = 9,2 Гц, 1H), 3,77–3,65 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,07–2,94 (м, 1H), 2,58–2,41 (м, 2H), 1,16 (с, 9H).

[0303] В примерах 12–20 описан синтез репрезентативных соединений формулы I, I', II, II', III или IV, описанных в настоящем документе.

Пример 12. Соединение 31 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамид) и соединение 32 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамид)



[0304] Стадия а.

[0305] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (0,600 г, 1,30 ммоль) в MeOH (4 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,110 г, 2,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Затем к неочищенному продукту в DMF (5 мл) добавляли НАТУ (0,740 г, 1,95 ммоль), ТЕА (0,54 мл, 3,89 ммоль) и NH₄Cl (0,140 г, 2,60 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, растворяли в MeOH (1 мл) и очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *tert*-бутил-(2*R*)-4-(карбамоилметил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,240 г, 38%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₆Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 433, 435 (3 : 2, измеренное: 433, 435 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35–7,29 (м, 1H), 7,07–6,97 (м, 1H), 5,56–5,33 (м, 2H), 5,29–5,01 (м, 1H), 4,04–3,68 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,28–3,09 (м, 1H), 2,93–2,57 (м, 1H), 2,57–2,20 (м, 2H), 2,13–1,78 (м, 2H), 1,15 (с, 9H).

[0306] Стадия б.

[0307] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-(2*R*)-4-(карбамоилметил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (0,240 г, 0,55 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли VBr₃ (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили MeOH (3 мл) при 0 °C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 30% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением 2-[(5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамида в виде твердого вещества почти белого цвета (96,0 мг, 59%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 289, 291 (3 : 2, измеренное: 289, 291 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,59 (дд, J = 8,9,

1,1 Гц, 1H), 5,01–4,89 (м, 1H), 3,50–3,37 (м, 1H), 2,92–2,83 (м, 1H), 2,76–2,59 (м, 2H), 2,46–2,32 (м, 2H), 1,55–1,43 (м, 1H).

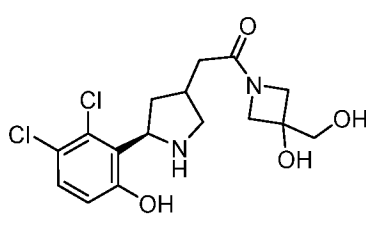
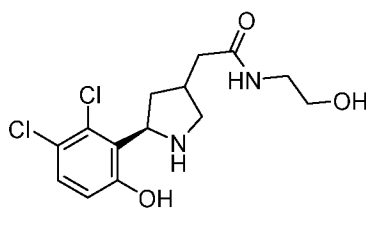
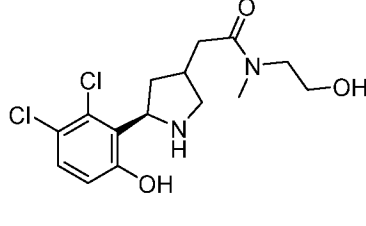
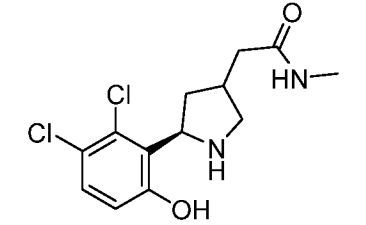
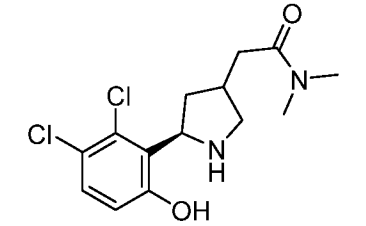
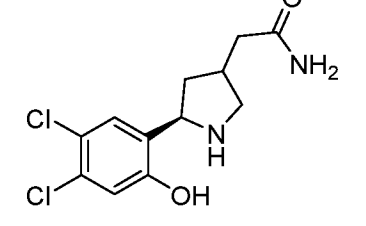
[0308] Стадия с.

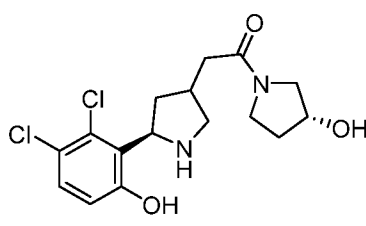
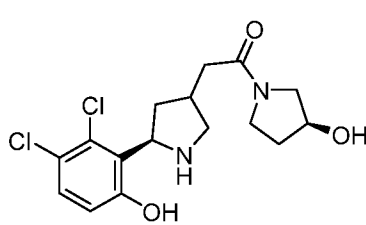
[0309] 2-[(5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамид (96,0 мг, 0,330 ммоль) отделяли методом препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IH, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 25 мин; длина волны: 220/254 нм; время удерживания 1: 16,45 мин; время удерживания 2: 22,00 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; объем введенной пробы: 1,2 мл; количество прогонов: 8. Получали более быстро элюирующийся энантиомер при 16,45 мин 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамид. Продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 30% В в течение 6,8 мин, 30% В; длина волны: 210 нм; время удерживания: 4,30 мин. Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамида в виде твердого вещества почти белого цвета (соединение 31) (57,2 мг, 42%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 289, 291 (3 : 2, измеренное: 289, 291 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 11,6, 7,0 Гц, 1H), 3,67 (дд, J = 11,3, 7,7 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 2,90–2,78 (м, 1H), 2,58 (дд, J = 15,2, 6,2 Гц, 1H), 2,52–2,42 (м, 2H), 2,21–2,10 (м, 1H). Получали более медленно элюирующийся энантиомер при 22,00 мин 2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамид. Продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 30% В в течение 6,8 мин, 30% В; длина волны: 210 нм; время удерживания: 4,35 мин. Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]ацетамида (соединение 32) в виде твердого вещества пурпурного цвета (10,8 мг, 8%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 289, 291 (3 : 2, измеренное: 289, 291 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,36 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,84 (дд, J = 11,4, 7,0 Гц, 1H), 3,23 (дд, J = 11,4, 8,3 Гц, 1H), 3,18–3,02 (м, 1H), 2,61–2,41 (м, 3H), 2,24–2,13 (м, 1H).

[0310] Соединения в таблице 7А ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 31, начиная с *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата или *трет*-бутил-(2*R*)-2-[3,4-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата и соответствующих аминов, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 7А.

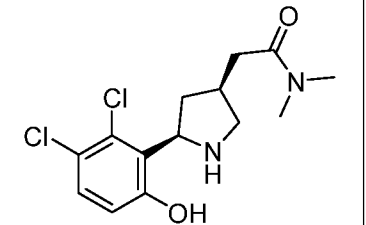
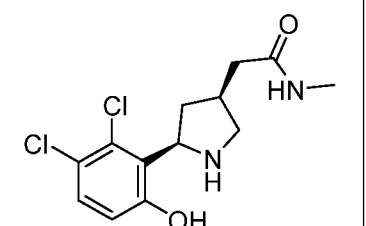
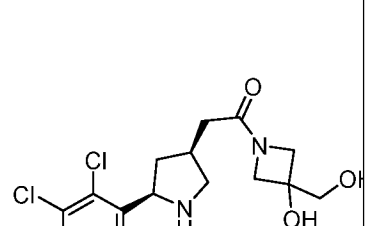
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
------------------	-----------	---------------------	---

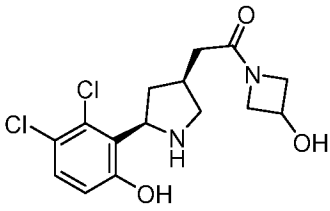
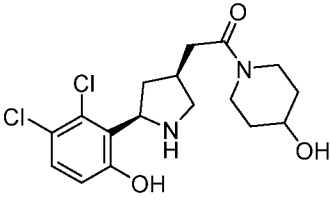
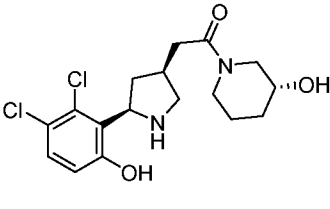
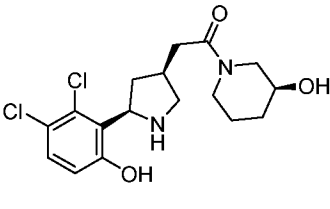
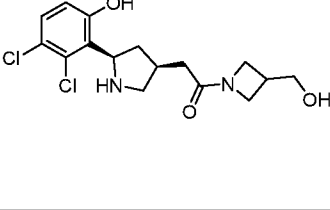
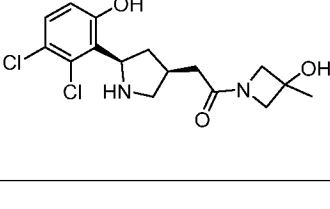
33		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 375, 377 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,97–4,92 (м, 1H), 4,27–4,17 (м, 1H), 4,07–3,93 (м, 2H), 3,75 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 3,58 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 3,48–3,39 (м, 1H), 2,91 (дд, J = 11,1, 8,2 Гц, 1H), 2,76–2,59 (м, 2H), 2,48–2,31 (м, 2H), 1,57–1,43 (м, 1H).
34		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-N-(2-гидроксиэтил)ацетамид	[M + H] ⁺ : 333, 335 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,92 (дд, J = 11,2, 6,4 Гц, 1H), 3,60 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,41 (дд, J = 11,1, 8,0 Гц, 1H), 3,32–3,29 (м, 2H), 2,89 (дд, J = 11,1, 8,7 Гц, 1H), 2,78–2,58 (м, 2H), 2,45–2,33 (м, 2H), 1,54–1,42 (м, 1H).
35		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид	[M + H] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,32 (дд, J = 11,6, 7,0 Гц, 1H), 4,44–4,39 (м, 2H), 3,74 (дд, J = 11,4, 7,6 Гц, 1H), 3,39–3,35 (м, 3H), 2,97–2,84 (м, 1H), 2,79–2,73 (м, 5H), 2,62–2,47 (м, 1H), 2,26–2,08 (м, 1H).
36		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-N-метилацетамид	[M + H] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,93 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 3,45–3,35 (м, 1H), 2,87 (дд, J = 11,0, 8,7 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,69–2,53 (м, 2H), 2,36 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,49–1,43 (м, 1H).
37		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,25 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,68 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 11,2, 6,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J = 11,0, 7,7 Гц, 1H), 3,07 (с, 3H), 3,05–2,97 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,84–2,53 (м, 4H), 1,69–1,67 (м, 1H).
38		2-((5R)-5-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)ацетамид	[M + H] ⁺ : 289, 291 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,14 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,47 (дд, J = 11,1, 6,5 Гц, 1H), 3,40 (дд, J = 11,0, 8,2 Гц, 1H), 2,88 (дд, J = 11,2, 8,7 Гц, 1H), 2,75–2,60 (м, 1H), 2,50–2,30 (м, 3H), 1,66–1,63 (м, 1H).

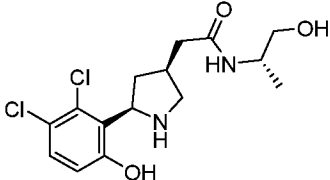
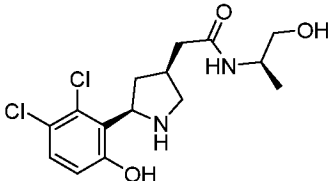
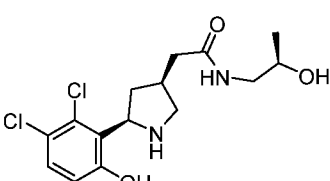
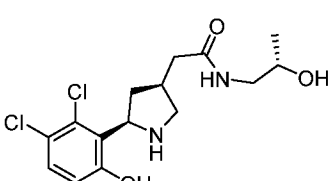
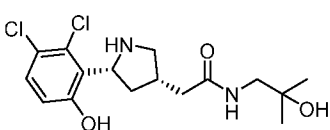
39		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,17 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,93 (дд, J = 11,0, 6,5 Гц, 1H), 4,49–4,38 (м, 1H), 3,67–3,41 (м, 4H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,82–2,44 (м, 4H), 2,16–1,88 (м, 3H), 1,58–1,45 (м, 1H).
40		2-((5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-((S)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,17 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,93 (дд, J = 11,0, 6,6 Гц, 1H), 4,49–4,39 (м, 1H), 3,65–3,43 (м, 5H), 2,96–2,87 (м, 1H), 2,82–2,49 (м, 4H), 2,15–1,89 (м, 2H), 1,57–1,45 (м, 1H).

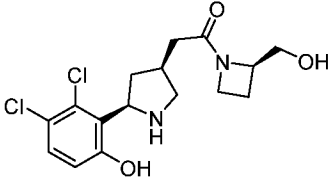
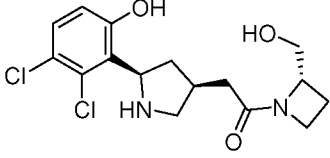
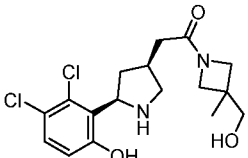
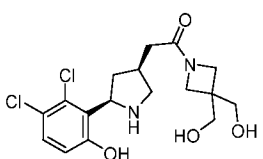
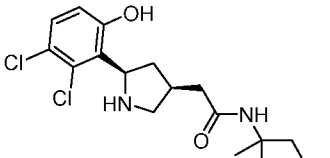
[0311] Соединения в таблице 7В ниже были получены способом, аналогичным описанному для соединения 31, начиная с *трет*-бутил-(2R,4S)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата и соответствующих аминов, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 7В

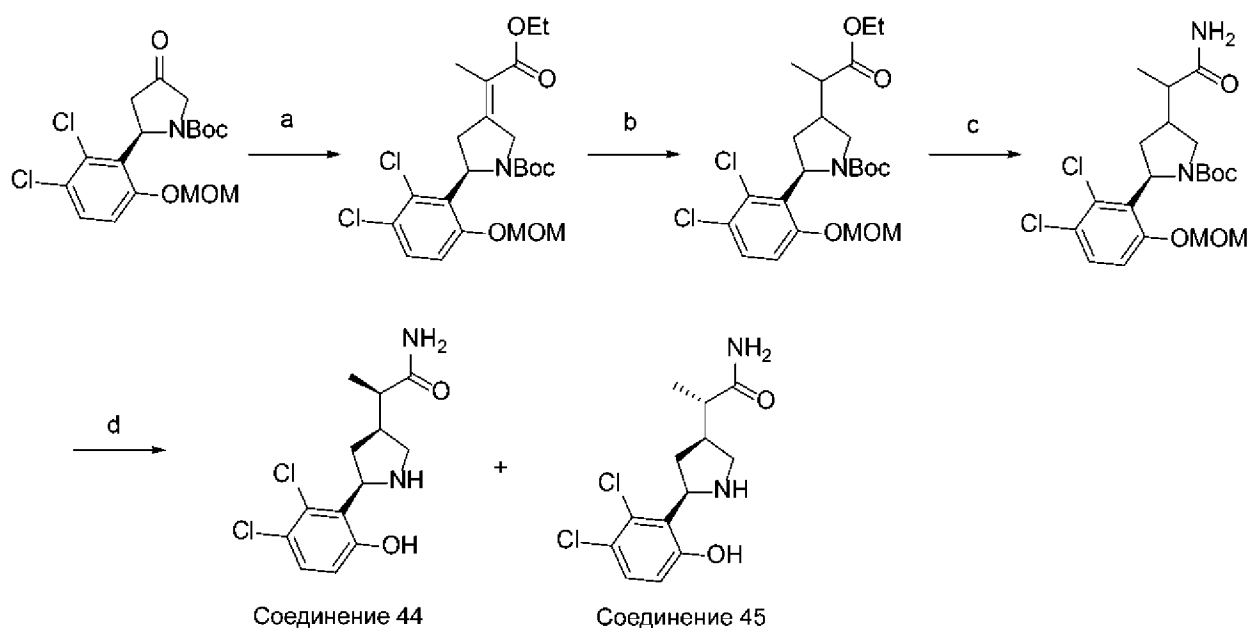
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
41		2-((3S,5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-N,N-диметилацетамид	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,15 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,90 (дд, J = 11,0, 6,4 Гц, 1H), 3,47 (дд, J = 11,1, 7,7 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,86 (дд, J = 11,1, 8,1 Гц, 1H), 2,76–2,49 (м, 4H), 1,54–1,43 (м, 1H).
42		2-((3S,5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-N-метилацетамид	[M + H] ⁺ : 303, 305 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 4,95–4,90 (м, 1H), 3,40 (дд, J = 11,0, 8,0 Гц, 1H), 2,87 (дд, J = 11,1, 8,7 Гц, 1H), 2,77–2,65 (м, 4H), 2,65–2,56 (м, 1H), 2,41–2,29 (м, 2H), 1,51–1,40 (м, 1H).
43		2-((3S,5R)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 375, 377 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,25 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,02–4,90 (м, 1H), 4,74–4,62 (м, 1H), 4,04 (дд, J = 12,2, 8,6 Гц, 1H), 3,87–3,71 (м, 2H), 3,52 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 3,38–3,34 (м, 2H), 3,27–3,19 (м, 1H), 2,64–2,55 (м, 2H), 2,54–2,53 (м, 2H), 2,46–2,38 (м, 1H), 2,25–2,12 (м, 2H), 1,22 (кв, J = 10,8 Гц, 1H).

56		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 345, 347 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,30 (д, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 6,65 (д, <i>J</i> = 8,84 Гц, 1H), 5,81–5,64 (м, 1H), 4,76 (дд, <i>J</i> = 10,64, 6,07 Гц, 1H), 4,50–4,36 (м, 1H), 4,31–4,16 (м, 1H), 4,01 (дд, <i>J</i> = 9,84, 7,22 Гц, 1H), 3,85–3,73 (м, 1H), 3,55 (дд, <i>J</i> = 10,06, 4,40 Гц, 1H), 3,31–3,22 (м, 1H), 2,72–2,58 (м, 1H), 2,48–2,41 (м, 1H), 2,29–2,15 (м, 2H), 1,40–1,24 (м, 1H).
57		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,24 (д, <i>J</i> = 8,81 Гц, 1H), 6,57 (д, <i>J</i> = 8,82 Гц, 1H), 4,77–4,64 (м, 2H), 3,97–3,84 (м, 1H), 3,72–3,60 (м, 2H), 3,30–3,22 (м, 1H), 3,17–3,06 (м, 1H), 3,03–2,90 (м, 1H), 2,63–2,52 (м, 2H), 2,48–2,37 (м, 2H), 1,77–1,62 (м, 2H), 1,36–1,15 (м, 3H).
58		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-((<i>R</i>)-3-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,25 (д, <i>J</i> = 8,84 Гц, 1H), 6,57 (д, <i>J</i> = 8,81 Гц, 1H), 4,94–4,76 (м, 1H), 4,70 (дд, <i>J</i> = 10,75, 6,18 Гц, 1H), 4,18–3,47 (м, 3H), 3,32–3,22 (м, 1H), 3,22–2,89 (м, 2H), 2,64–2,53 (м, 2H), 2,48–2,34 (м, 2H), 1,91–1,71 (м, 1H), 1,71–1,56 (м, 1H), 1,49–1,13 (м, 3H).
59		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-((<i>S</i>)-3-гидроксипиперидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ + D ₂ O) δ 7,25 (д, <i>J</i> = 8,84 Гц, 1H), 6,57 (д, <i>J</i> = 8,81 Гц, 1H), 4,95–4,78 (м, 1H), 4,70 (дд, <i>J</i> = 10,77, 6,19 Гц, 1H), 4,16–3,45 (м, 3H), 3,41–3,31 (м, 1H), 3,28–2,90 (м, 2H), 2,64–2,53 (м, 2H), 2,50–2,39 (м, 2H), 1,90–1,72 (м, 1H), 1,72–1,57 (м, 1H), 1,48–1,14 (м, 3H).
60		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, <i>J</i> = 8,81 Гц, 1H), 6,59 (д, <i>J</i> = 8,82 Гц, 1H), 4,95–4,91 (м, 1H), 4,28–4,19 (м, 1H), 4,06–3,90 (м, 2H), 3,79–3,72 (м, 1H), 3,68 (дд, <i>J</i> = 8,55, 6,08 Гц, 2H), 3,47–3,39 (м, 1H), 2,92–2,85 (м, 1H), 2,82–2,60 (м, 3H), 2,43–2,26 (м, 2H), 1,59–1,38 (м, 1H).
61		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,19 (д, <i>J</i> = 8,90 Гц, 1H), 6,60 (д, <i>J</i> = 8,82 Гц, 1H), 4,96–4,91 (м, 1H), 4,12–4,00 (м, 2H), 3,90–3,80 (м, 2H), 3,48–3,41 (м, 1H), 2,94–2,86 (м, 1H), 2,76–2,60 (м, 2H),

			2,46–2,29 (м, 2H), 1,54–1,44 (м, 4H).
62		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-гидроксипропан-2-ил)ацетамид	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 6,59 (д, <i>J</i> = 8,89 Гц, 1H), 4,97–4,90 (м, 1H), 4,01–3,89 (м, 1H), 3,48 (д, <i>J</i> = 5,67 Гц, 2H), 3,45–3,37 (м, 1H), 2,91 (дд, <i>J</i> = 11,09, 8,65 Гц, 1H), 2,77–2,55 (м, 2H), 2,41–2,33 (м, 2H), 1,50 (кв, <i>J</i> = 11,27 Гц, 1H), 1,13 (д, <i>J</i> = 6,77 Гц, 3H).
63		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-гидроксипропан-2-ил)ацетамид	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, <i>J</i> = 8,87 Гц, 1H), 6,59 (д, <i>J</i> = 8,85 Гц, 1H), 4,96–4,90 (м, 1H), 3,96 (кв, <i>J</i> = 6,27 Гц, 1H), 3,52–3,37 (м, 3H), 2,89 (дд, <i>J</i> = 11,03, 8,63 Гц, 1H), 2,78–2,57 (м, 2H), 2,44–2,30 (м, 2H), 1,49 (кв, <i>J</i> = 11,81, 11,38 Гц, 1H), 1,14 (д, <i>J</i> = 6,79 Гц, 3H).
64		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2-гидроксипропил)ацетамид	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,85 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,90 Гц, 1H), 5,30 (дд, <i>J</i> = 11,60, 6,98 Гц, 1H), 3,89–3,77 (м, 1H), 3,66 (дд, <i>J</i> = 11,25, 7,66 Гц, 1H), 3,38 (т, <i>J</i> = 11,02 Гц, 1H), 3,26 (дд, <i>J</i> = 13,58, 4,56 Гц, 1H), 3,14 (дд, <i>J</i> = 13,58, 7,03 Гц, 1H), 2,90–2,77 (м, 1H), 2,61–2,40 (м, 3H), 2,16 (кв, <i>J</i> = 11,86 Гц, 1H), 1,17 (д, <i>J</i> = 6,28 Гц, 3H).
65		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2-гидроксипропил)ацетамид	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 347, 349 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,85 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,89 Гц, 1H), 5,30 (дд, <i>J</i> = 11,59, 6,96 Гц, 1H), 3,90–3,78 (м, 1H), 3,66 (дд, <i>J</i> = 11,29, 7,65 Гц, 1H), 3,38 (т, <i>J</i> = 10,98 Гц, 1H), 3,26 (дд, <i>J</i> = 13,57, 4,53 Гц, 1H), 3,13 (дд, <i>J</i> = 13,57, 7,09 Гц, 1H), 2,91–2,78 (м, 1H), 2,61–2,40 (м, 3H), 2,16 (кв, <i>J</i> = 11,88 Гц, 1H), 1,17 (д, <i>J</i> = 6,33 Гц, 3H).
66		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 361, 363 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, <i>J</i> = 8,85 Гц, 1H), 6,60 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 4,97–4,91 (м, 1H), 3,42 (дд, <i>J</i> = 10,97, 7,95 Гц, 1H), 3,21 (с, 2H), 2,91 (дд, <i>J</i> = 11,04, 8,60 Гц, 1H), 2,81–2,56

			(м, 2H), 2,50–2,36 (м, 2H), 1,58–1,44 (м, 1H), 1,18 (с, 6H).
67		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-((<i>R</i>)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,90 Гц, 1H), 5,28 (дд, <i>J</i> = 11,61, 6,98 Гц, 1H), 4,62–4,43 (м, 1H), 4,10 (т, <i>J</i> = 7,89 Гц, 1H), 3,98–3,81 (м, 2H), 3,79–3,59 (м, 2H), 3,43–3,34 (м, 1H), 2,92–2,70 (м, 1H), 2,68–2,27 (м, 4H), 2,27–2,03 (м, 2H).
68		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-((<i>S</i>)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,19 (д, <i>J</i> = 8,89 Гц, 1H), 6,60 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 4,99–4,91 (м, 1H), 4,61–4,41 (м, 1H), 4,08 (т, <i>J</i> = 7,74 Гц, 1H), 3,95–3,76 (м, 2H), 3,74–3,62 (м, 1H), 3,45 (дд, <i>J</i> = 11,08, 7,97 Гц, 1H), 2,98–2,88 (м, 1H), 2,80–2,60 (м, 2H), 2,58–2,25 (м, 3H), 2,25–2,02 (м, 1H), 1,61–1,44 (м, 1H).
69		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)-1-(3-(гидроксиметил)-3-метилазетидин-1-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 373, 375 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,89 Гц, 1H), 5,28 (дд, <i>J</i> = 11,58, 6,98 Гц, 1H), 4,07 (д, <i>J</i> = 8,52 Гц, 1H), 3,84 (дд, <i>J</i> = 18,20, 9,15 Гц, 2H), 3,69 (дд, <i>J</i> = 11,35, 7,71 Гц, 1H), 3,58 (д, <i>J</i> = 9,74 Гц, 1H), 3,53 (д, <i>J</i> = 1,58 Гц, 2H), 3,41–3,33 (м, 1H), 2,94–2,74 (м, 1H), 2,60–2,32 (м, 3H), 2,13 (кв, <i>J</i> = 11,78 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H).
70		1-(3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)этан-1-он	[M + H] ⁺ : 389, 391 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,89 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 5,28 (дд, <i>J</i> = 11,54, 7,00 Гц, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,75–3,62 (м, 5H), 3,37 (д, <i>J</i> = 10,68 Гц, 1H), 2,92–2,75 (м, 1H), 2,60–2,35 (м, 3H), 2,13 (кв, <i>J</i> = 11,75 Гц, 1H).
71		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)- <i>N</i> -(1-гидрокси-2-метилпропил-2-ил)ацетамид	[M + H] ⁺ : 361, 363 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,32 (с, 1H), 7,25 (д, <i>J</i> = 8,82 Гц, 1H), 6,58 (д, <i>J</i> = 8,84 Гц, 1H), 4,90–4,76 (м, 1H), 4,69 (дд, <i>J</i> = 10,89, 5,93 Гц, 1H), 3,37 (с, 2H), 3,25–3,13 (м, 1H), 2,60 (т, <i>J</i> = 9,68 Гц, 1H), 2,45 (дд, <i>J</i> = 15,43, 7,01 Гц, 1H), 2,22–2,12 (м, 2H), 1,29–1,18 (м, 1H), 1,16 (с, 6H).

Пример 13. Соединение 44 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]пропанамид, изомер 1), и соединение 45 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]пропанамид, изомер 2)



[0312] Стадия а.

[0313] Смесь *tert*-бутил (2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,770 ммоль) и этил-2-(трифенилфосфанилиден)пропаноата (0,420 г, 1,15 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 110 °С в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (3/1), с получением *tert*-бутил-(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-1-оксопропан-2-илиден)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,270 г, 67%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₂H₂₉Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 474, 476 (3 : 2, измеренное: 474, 476 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (дд, J = 9,1, 3,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 8,9, 4,9 Гц, 1H), 5,84–5,62 (м, 1H), 5,18–5,02 (м, 2H), 4,63 (с, 1H), 4,38–4,14 (м, 3H), 3,74–2,66 (м, 5H), 1,89 (д, J = 21,7, 1,9 Гц, 3H), 1,40–1,26 (м, 3H), 1,21 (с, 9H).

[0314] Стадия б.

[0315] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил-(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-1-оксопропан-2-илиден)пирролидин-1-карбоксилата (0,220 г, 0,460 ммоль) в MeOH (3 мл) и водн. HCl (6 M, 0,3 мл) добавляли PtO₂ (41,0 мг, 0,180 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали при пониженном давлении, три раза продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (1,5 атм) в течение 6 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали MeOH (2 × 5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной ТСХ (РЕ/ЕА — 2/1) с получением *tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (0,170 г, 69%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₂H₃₁Cl₂NO₆ [M + H - 56]⁺: 420, 422 (3 : 2, измеренное: 420, 422 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,33–7,29 (м, 1H), 7,06–6,98 (м, 1H), 5,54–5,38 (м, 1H), 5,31–5,08 (м, 2H), 4,23–4,07 (м, 2H), 3,98–3,80 (м, 1H), 3,53–3,44 (м, 3H), 3,31–3,05 (м, 1H), 2,50–2,34 (м, 3H), 2,00–1,84 (м, 1H), 1,31–1,22 (м, 6H), 1,14 (д, J = 1,8 Гц, 9H).

[0316] Стадия с.

[0317] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-1-оксoproпан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,170 г, 0,360 ммоль) в MeOH (2 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (30,0 мг, 0,710 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. К неочищенному продукту в DMF (2 мл) добавляли NATU (0,200 г, 0,530 ммоль), TEA (72,0 мг, 0,710 ммоль) и NH₄Cl (38,0 мг, 0,710 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *трет*-бутил-(2*R*)-4-(1-карбамоилэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (0,130 г, 73%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₀H₂₈Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 447, 449 (3 : 2, измеренное: 447, 449 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35–7,29 (м, 1H), 7,06–6,98 (м, 1H), 5,49–5,40 (м, 1H), 5,27–5,01 (м, 2H), 3,98–3,87 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,33–3,09 (м, 1H), 2,49–2,36 (м, 2H), 2,31–2,19 (м, 2H), 1,32–1,25 (м, 3H), 1,13 (д, J = 11,3 Гц, 9H).

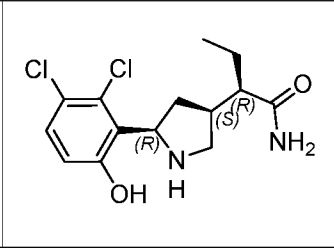
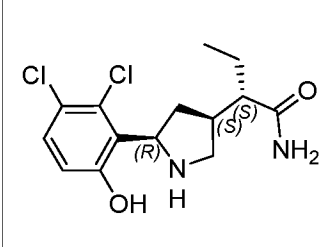
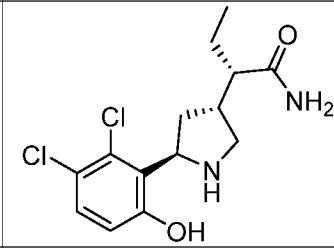
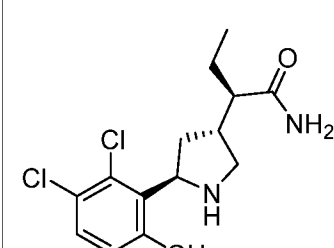
[0318] Стадия d.

[0319] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил-(2*R*)-4-(1-карбамоилэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (0,130 г, 0,290 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли BBr₃ (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили MeOH (3 мл), подщелачивали до pH 8 насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали EA (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин; градиент: от 10% В до 30% В в течение 6,8 мин; длина волны: 210 нм; время удерживания 1: 5,67 мин, время удерживания 2: 6,80 мин. Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, при 5,67 мин и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]пропанамида, изомера 1, в виде твердого вещества почти белого цвета (22,8 мг, 18%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 303, 305 (3 : 2, измеренное: 303, 305 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,30 (дд, J = 11,6, 7,0 Гц, 1H), 3,62 (дд, J = 11,3, 7,7 Гц, 1H), 3,40 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 2,74–2,61 (м, 1H), 2,58–2,48 (м, 1H), 2,39–2,30 (м, 1H), 2,22 (кв, J = 11,9 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 6,9 Гц, 3H). Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, при 6,80 мин и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]пропанамида, изомера 2, в виде твердого вещества почти белого цвета (5,60 мг, 4,6%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 303, 305 (3 : 2, измеренное: 303, 305 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,31 (дд, J = 11,7, 6,9 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 11,3, 7,8 Гц, 1H), 3,41 (т, J = 10,9 Гц, 1H), 2,74–2,61 (м, 1H), 2,54–2,42 (м, 2H), 2,16 (кв, J = 11,9 Гц, 1H), 1,27 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

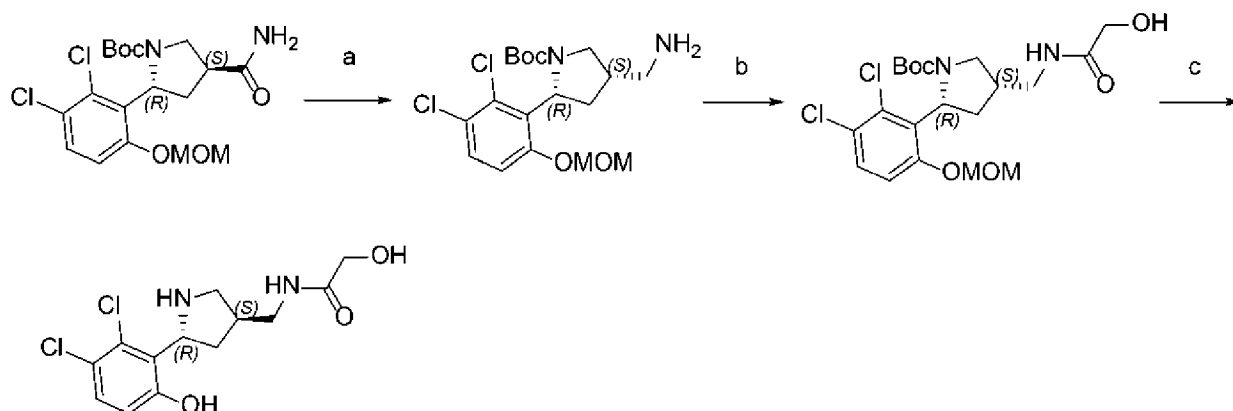
[0320] Соединения в таблице 7С ниже были получены способом, аналогичным описанному для соединения 45, начиная с *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-оксопирролидин-1-карбоксилата.

Таблица 7С

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

46		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)бутанамид, изомер 1	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,28 (дд, <i>J</i> = 11,4, 7,2 Гц, 1H), 3,63 (дд, <i>J</i> = 11,2, 7,6 Гц, 1H), 3,38 (т, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2,74–2,58 (м, 1H), 2,37–2,20 (м, 3H), 1,75–1,53 (м, 2H), 0,99 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).
47		2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)бутанамид, изомер 2	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 5,31 (дд, <i>J</i> = 11,6, 6,9 Гц, 1H), 3,51–3,45 (м, 2H), 2,75–2,63 (м, 1H), 2,51–2,41 (м, 1H), 2,37–2,28 (м, 1H), 2,17 (кв, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1H), 1,76–1,62 (м, 2H), 0,98 (т, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).
72		2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)бутанамид, изомер 1	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,19 (д, <i>J</i> = 8,86 Гц, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> = 8,89, 1,48 Гц, 1H), 5,00–4,90 (м, 1H), 3,38–3,34 (м, 1H), 2,97–2,88 (м, 1H), 2,66–2,46 (м, 1H), 2,28–2,10 (м, 2H), 1,99–1,89 (м, 1H), 1,68–1,44 (м, 2H), 0,99–0,93 (м, 3H).
73		2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)бутанамид, изомер 2	[M + H] ⁺ : 317, 319 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,18 (д, <i>J</i> = 8,80 Гц, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> = 8,89, 2,93 Гц, 1H), 4,95 (дд, <i>J</i> = 9,04, 7,20 Гц, 1H), 3,43 (дд, <i>J</i> = 10,20, 6,65 Гц, 1H), 2,84 (дд, <i>J</i> = 10,21, 8,74 Гц, 1H), 2,58–2,42 (м, 1H), 2,33–2,11 (м, 2H), 1,90–1,76 (м, 1H), 1,68–1,50 (м, 2H), 1,02–0,90 (м, 3H).

Пример 14. Соединение 48 (*N*-{[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]метил}-2-гидроксиацетамид)



Соединение 48

[0321] Стадия а.

[0322] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-карбамоил-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,360 ммоль) в THF (2 мл) добавляли ВН₃-Me₂S (0,140 мл, 1,79 ммоль, 10 М) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 4 ч, гасили MeOH (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил (2*R*,4*S*)-4-(аминометил)-2-[2,3-дихлор-6-

(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (60,0 мг, 41%), которое использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_4$ для $[M + H]^+$: 405, 407 (3 : 2, измеренное: 405, 407 (3 : 2).

[0323] Стадия b.

[0324] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-(аминометил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (60,0 мг, 0,150 ммоль) и гликолевой кислоты (23,0 мг, 0,300 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,120 г, 0,300 ммоль) и ТЕА (30,0 мг, 0,300 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и растворяли в MeOH (1 мл). Полученный раствор очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 48% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-[(2-гидроксиацетидамидо)метил]пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (50,0 мг, 72,9%).

Расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{20}H_{28}Cl_2N_2O_6$ $[M + H]^+$: 463, 465 (3 : 2, измеренное: 463, 465 (3 : 2).

[0325] Стадия с.

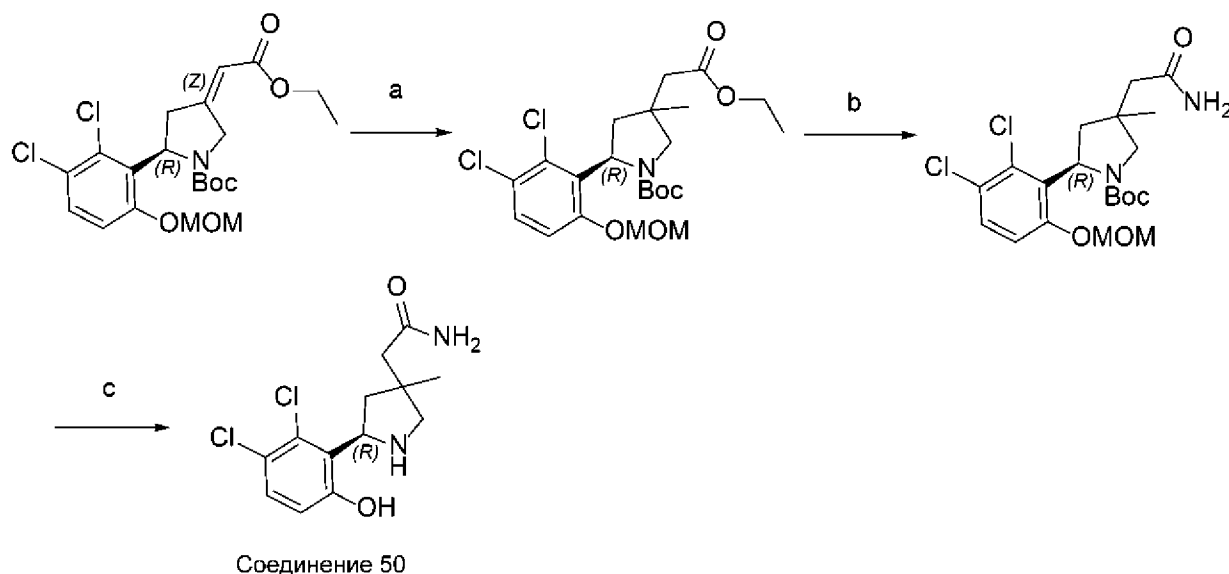
[0326] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-[(2-гидроксиацетидамидо)метил]пирролидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,110 ммоль) в MeOH (0,4 мл) добавляли *конц.* HCl (0,8 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 mM NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В в течение 4,5 мин, 40% В; длина волны: 210 нм; время удерживания: 4,35 мин. Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-{[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]метил}-2-гидроксиацетида в виде твердого вещества почти белого цвета (16,9 мг, 49%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{13}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 319, 321 (3 : 2, измеренное: 319, 321 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,99 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,41–3,34 (м, 3H), 2,90 (дд, $J = 10,7, 6,8$ Гц, 1H), 2,72–2,51 (м, 1H), 2,34–2,24 (м, 1H), 1,92–1,80 (м, 1H).

[0327] Соединение в таблице 7D ниже было получено способом, аналогичным описанному для соединения 48, начиная с *трет*-бутил-(2*R*,4*R*)-4-карбамоил-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата.

Таблица 7D

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
49		<i>N</i> -(((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)метил)-2-гидроксиацетамид	$[M + H]^+$: 319, 321 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,95–4,92 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,46–3,36 (м, 2H), 3,31–3,25 (м, 1H), 2,99 (дд, $J = 11,1, 7,6$ Гц, 1H), 2,69–2,49 (м, 2H), 1,61–1,46 (м, 1H).

Пример 15. Соединение 50 (2-[5*R*-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)-3-метилпирролидин-3-ил]ацетамид)



[0328] Стадия а.

[0329] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил-(2*R*,4*Z*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-метокси-2-оксоэтилен)пирролидин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,670 ммоль) в THF (5 мл) по каплям добавляли CuI (0,260 г, 1,34 ммоль) и SiMe₃Cl (0,290 г, 2,69 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем охлаждали до -60 °С. В течение 5 мин добавляли в раствор CH₃MgBr (4 мл, 4,03 ммоль, 1 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при нагревании от -60 °С до комнатной температуры еще 3 ч, гасили насыщенным водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 70% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата в виде желто-коричневого масла (0,180 г, 58%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₂H₃₁Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 476, 478 (3 : 2, измеренное: 476, 478 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,63–5,46 (м, 1H), 5,30–5,07 (м, 2H), 4,23–4,11 (м, 2H), 3,76–3,57 (м, 1H), 3,55–3,26 (м, 4H), 2,52–2,39 (м, 2H), 2,16–2,06 (м, 2H), 1,44–1,21 (м, 6H), 1,15 (д, *J* = 4,6 Гц, 9H).

[0330] Стадия б.

[0331] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-метилпирролидин-1-карбоксилата (0,180 г, 0,380 ммоль) в MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH (18,0 мг, 0,760 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (2 мл) и добавляли NATU (0,220 г, 0,570 ммоль), NH₄Cl (0,100 г, 1,89 ммоль) и TEA (76,0 мг, 0,760 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч, разбавляли EA (20 мл) и водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *tert*-бутил-(2*R*)-4-(карбаомилметил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-метилпирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,110 г, 65%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₀H₂₈Cl₂N₂O₅

оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилат (0,300 г, 0,650 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин и добавляли CH₃I (0,920 г, 6,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С еще 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EA (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,330 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₂H₃₁Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 476, 478 (3 : 2), измеренное: 476, 478 (3 : 2).

[0336] Стадия b.

[0337] К перемешиваемому раствору *изо*-Pr₂NH (0,210 г, 2,08 ммоль) в THF (1 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (1 мл, 2,43 ммоль, 2,5 М в гексане) при -60 °С в атмосфере азота. Через 30 мин при -78 °С добавляли *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (0,330 г, 0,690 ммоль) в THF (2 мл). Реакционный раствор перемешивали при -78 °С в течение 30 мин в атмосфере азота и добавляли CH₃I (0,980 г, 6,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78 °С еще 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного водн. NH₄Cl (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EA (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 50% ACN в воде (плюс 20 mM NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,150 г, 47% в общем за две стадии): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₃H₃₃Cl₂NO₆ [M + H]⁺: 490, 492 (3 : 2), измеренное: 490, 492 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,35–7,30 (м, 1H), 7,09–6,98 (м, 1H), 5,56–5,34 (м, 1H), 5,29–5,05 (м, 2H), 4,16 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,80–3,63 (м, 1H), 3,55–3,27 (м, 4H), 2,85–2,47 (м, 1H), 2,40–1,92 (м, 1H), 1,73–1,53 (м, 1H), 1,32–1,20 (м, 9H), 1,19–1,08 (м, 9H).

[0338] Стадия с.

[0339] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,300 г, 0,610 ммоль) в MeOH (3 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли NaOH (98,0 мг, 2,45 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Полученную смесь подкисляли до pH 2 насыщенным водн. раствором лимонной кислоты, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(5*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,300 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₁H₂₉Cl₂NO₆ [M + H - 56]⁺: 406, 408 (3 : 2), измеренное: 406, 408 (3 : 2).

[0340] Стадия d.

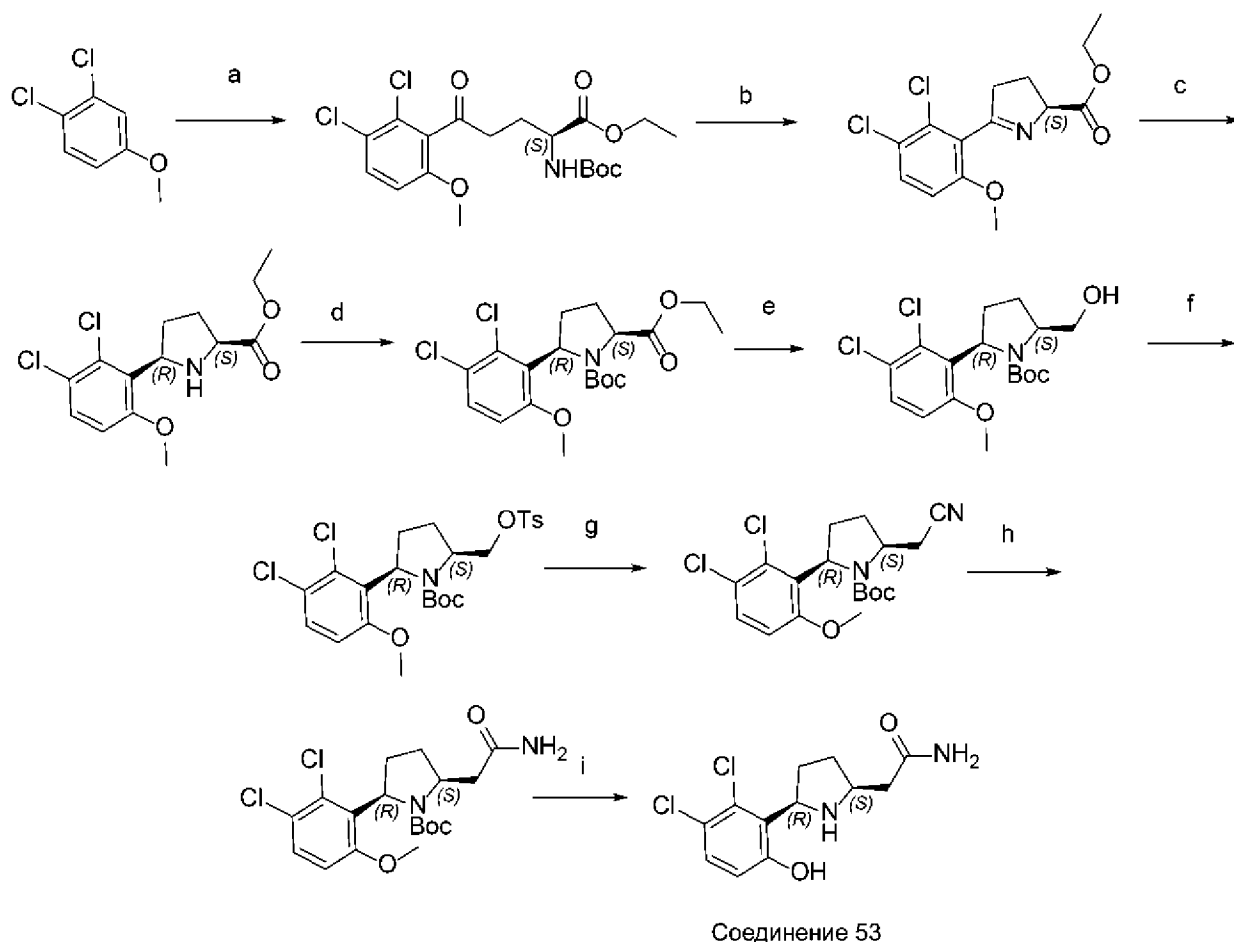
[0341] К перемешиваемому раствору 2-[(5*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]-2-метилпропановой кислоты (0,300 г, 0,650 ммоль) и NATU (0,370 г, 0,970 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли TEA (0,200 г, 1,95 ммоль) и NH₄Cl (69,0 мг, 1,30 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли водой (20 мл) и

экстрагировали ЕА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(2*R*)-4-(1-карбамоил-1-метилэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,300 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₁H₃₀Cl₂N₂O₅ [M + H]⁺: 461, 463 (3 : 2), измеренное: 461, 463 (3 : 2).

[0342] Стадия е.

[0343] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*)-4-(1-карбамоил-1-метилэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (0,300 г, неочищенный) в MeOH (3 мл) добавляли *конц.* HCl (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В в течение 6,8 мин, 20% В; детектор: УФ: 210 нм; время удерживания 1: 6,27 мин, время удерживания 2: 7,58 мин. Был получен более быстро элюирующийся энантиомер при 6,27 мин 2-[(3*R*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропанамид (соединение 51) в виде твердого вещества пурпурного цвета (6,00 мг, 2,3% за три стадии): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 317, 319 (3 : 2), измеренное: 317, 319 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,46 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,26 (т, *J* = 9,4 Гц, 1H), 3,70 (дд, *J* = 11,4, 7,8 Гц, 1H), 3,49–3,41 (м, 1H), 3,02–2,87 (м, 1H), 2,42–2,24 (м, 2H), 1,30 (д, *J* = 3,1 Гц, 6H). Был получен более быстро элюирующийся энантиомер при 7,58 мин 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропанамид в виде твердого вещества почти белого цвета (соединение 52) (10,6 мг, 4,0% за три стадии): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 317, 319 (3 : 2), измеренное: 317, 319 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,45 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,92 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,27 (дд, *J* = 10,3, 8,2 Гц, 1H), 3,69–3,56 (м, 1H), 3,49 (дд, *J* = 11,4, 8,4 Гц, 1H), 2,88–2,74 (м, 1H), 2,39–2,25 (м, 2H), 1,30 (д, *J* = 4,8 Гц, 6H).

Пример 17. Соединение 53 (2-((2*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-ил)ацетамид)



[0344] Стадия а.

[0345] К перемешиваемому раствору 1,2-дихлор-4-метоксибензола (2,00 г, 11,3 ммоль) в THF (50 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (6,78 мл, 16,9 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78 °С в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 мин добавляли 1-*tert*-бутил-2-этил-(2*S*)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилат (4,36 г, 17,0 ммоль) в THF (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, гасили насыщенным водн. NH₄Cl (10 мл) при 0 °С, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 × 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (3/1), с получением этил-(2*S*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-оксопентаноата в виде твердого вещества почти белого цвета (1,26 г, 25%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₆ [M + Na]⁺: 456, 458 (3 : 2, измеренное: 456, 458 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,38–4,29 (м, 1H), 4,24 (кв д, *J* = 7,1, 2,3 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,00–2,78 (м, 2H), 2,37–2,24 (м, 1H), 2,15–2,00 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,31 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[0346] Стадия б.

[0347] К перемешиваемому раствору этил-(2*S*)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-оксопентаноата (1,20 г, 2,76 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли TFA (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч, нейтрализовали насыщенным водн. NaHCO₃ (20 мл) до pH 7 при 0 °С и экстрагировали EA (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением этил-(2*S*)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоксилата в виде желтого масла (1,20 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₅Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 316, 318 (3 : 2, измеренное: 316, 318 (3 : 2)); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,02–4,88 (м, 1H), 4,27 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,06–2,76 (м, 2H), 2,46–2,25 (м, 2H), 1,33 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[0348] Стадия с.

[0349] К перемешиваемому раствору этил-(2*S*)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-2-карбоксилата (1,20 г, 3,76 ммоль) в ЕА (12 мл) добавляли PtO₂ (0,172 г, 0,759 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч в атмосфере водорода (1,5 атм). Полученную смесь фильтровали и фильтровальный осадок промывали ЕА (3 × 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 37% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением этил-(2*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксилат трифторуксусной кислоты в виде желтого масла (0,800 г, 67% в целом за две стадии): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₇Cl₂NO₃ [M + H]⁺: 318, 320 (3 : 2, измеренное: 318, 320 (3 : 2)); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,52 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,47–5,34 (м, 1H), 4,79 (д, *J* = 10,7 Гц, 1H), 4,46–4,30 (м, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,84–2,59 (м, 1H), 2,47–2,27 (м, 2H), 2,27–2,13 (м, 1H), 1,40 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

[0350] Стадия d.

[0351] К перемешиваемому раствору этил-(2*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-2-карбоксилата (0,800 г, 2,51 ммоль) и NaHCO₃ (0,422 г, 5,03 ммоль) в THF (8 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Вос₂O (0,690 г, 3,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 67% ACN в воде (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃), с получением 1-*трет*-бутил-2-этил-(2*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата в виде желтого масла (0,400 г, 38%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₂₅Cl₂NO₅ [M + H]⁺: 418, 420 (3 : 2, измеренное: 418, 420 (3 : 2)); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,38–7,30 (м, 1H), 6,76 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,49–5,34 (м, 1H), 4,60–4,44 (м, 1H), 4,34–4,16 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,49–2,10 (м, 4H), 1,49–1,09 (м, 12H).

[0352] Стадия e.

[0353] К перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутил-2-этил-(2*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (0,400 г, 0,960 ммоль) в MeOH (8 мл) порциями добавляли NaBH₄ (0,720 г, 19,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 62% ACN в воде (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-(2*R*,5*S*)-2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,200 г, 56%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₂₃Cl₂NO₄ [M + H]⁺: 376, 378 (3 : 2, измеренное: 376, 378 (3 : 2)); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,38 (т, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,32–4,16 (м, 1H), 3,99–3,89 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,81–3,67 (м, 1H), 2,27–2,04 (м, 3H), 1,89–1,74 (м, 1H), 1,14 (с, 9H).

[0354] Стадия f.

[0355] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,5*S*)-2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,530 ммоль) и ТЕА (0,110 г, 1,06 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TsCl (0,200 г, 1,06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EA (3/1), с получением *трет*-бутил-(2*R*,5*S*)-2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-{[(4-метилбензолсульфонил)окси]метил}пирролидин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (0,160 г, 57%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₄H₂₉Cl₂NO₆S [M + H]⁺: 530, 532 (3 : 2) измеренное: 530, 532 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,89–7,81 (м, 2H), 7,38 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,30 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,35–4,06 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,20–2,07 (м, 2H), 2,07–1,93 (м, 2H), 1,20 (д, J = 74,1 Гц, 9H).

[0356] Стадия g.

[0357] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,5*S*)-2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-5-{[(4-метилбензолсульфонил)окси]метил}пирролидин-1-карбоксилата (0,140 г, 0,26 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли Bu₄NCN (0,280 г, 1,06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EA (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 70% ACN в воде (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-(2*S*,5*R*)-2-(цианометил)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (50,0 мг, 49%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₂Cl₂N₂O₃ [M - 56]⁺: 329, 331 (3 : 2), измеренное: 329, 331 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,41–5,30 (м, 1H), 4,38–4,27 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,17–3,03 (м, 1H), 2,73 (дд, J = 16,5, 10,0 Гц, 1H), 2,34–2,02 (м, 4H), 1,11 (с, 9H).

[0358] Стадия h.

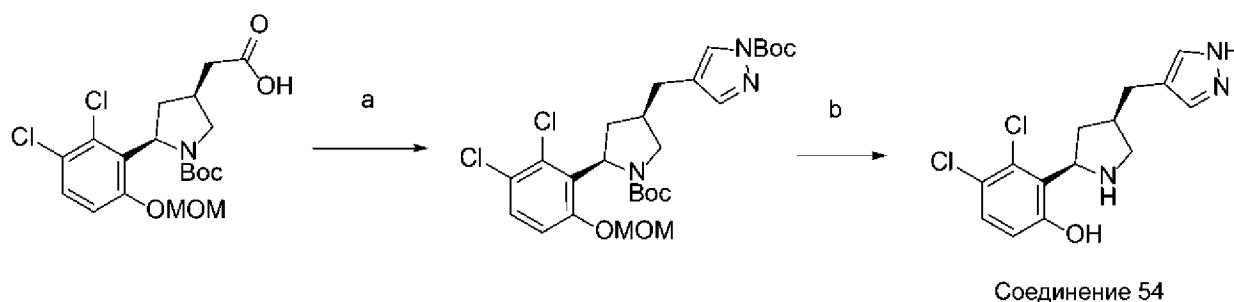
[0359] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*S*,5*R*)-2-(цианометил)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,130 ммоль) и NaOH (16,0 мг, 0,390 ммоль) в MeOH (1 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли H₂O₂ (13,0 мг, 0,390 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, гасили насыщенным водн. Na₂SO₃ (2 мл) при 0 °C, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл) соответственно. Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-(2*S*,5*R*)-2-(карбаомилметил)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (30,0 мг, 57%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 403, 405 (3 : 2, измеренное: 403, 405 (3 : 2).

[0360] Стадия i.

[0361] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*S*,5*R*)-2-(карбаомилметил)-5-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)пирролидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,120 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли VBr₃ (0,190 г, 0,740 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 ч, гасили водой (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А:

вода (плюс 10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; расход: 30 мл/мин; градиент: от 20% В до 50% В в течение 5,2 мин, 50% В; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания: 5,08 мин. Собирали фракции, содержащие желаемый продукт, и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-2-ил]ацетамида в виде светло-желтого твердого вещества (4,00 мг, 18%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 289, 291 (3 : 2, измеренное: 289, 291 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,93–4,91 (м, 1H), 3,78–3,70 (м, 1H), 2,59–2,55 (м, 2H), 2,48–2,37 (м, 1H), 2,22–2,11 (м, 1H), 1,86–1,66 (м, 2H).

Пример 18. Соединение 54 (3,4-дихлор-2-[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-пиразол-4-ил метил)пирролидин-2-ил]фенол)



[0362] Стадия а.

[0363] Раствор комплекса хлорида никеля (II) и DME (5,00 мг, 0,02 ммоль) и dtbpy (6,00 мг, 0,02 ммоль) в DMSO (1 мл) перемешивали при 60 °С в течение 30 мин в атмосфере азота с получением раствора А. Одновременно раствор [(3*S*,5*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]уксусной кислоты (промежуточное соединение 5а) (0,100 г, 0,23 ммоль), *трет*-бутил-4-йодопиразол-1-карбоксилата (0,100 г, 0,35 ммоль), 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидина (59,0 мг, 0,35 ммоль), 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1,3-диона (51,0 мг, 0,35 ммоль) и $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ (3,00 мг, 0,002 ммоль) в DMSO (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин в атмосфере азота с получением раствора В. Затем раствор А добавляли в раствор В при комнатной температуре в атмосфере азота. Окончательную реакционную смесь облучали голубыми светодиодами при комнатной температуре в течение 5 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 30% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *трет*-бутил-4-{[(3*R*,5*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]метил} пиразол-1-карбоксилата в виде желтого масла (40,0 мг, 31%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 556, 558 (3 : 2, измеренное: 556, 558 (3 : 2).

[0364] Стадия б.

[0365] Раствор *трет*-бутил-4-{[(3*R*,5*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-3-ил]метил} пиразол-1-карбоксилата (40,0 мг, 0,07 ммоль) в конц. HCl (0,5 мл) и MeOH (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 40% ACN в воде (плюс 10 ммоль/л NH_4HCO_3), с получением 3,4-дихлор-2-[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-пиразол-4-илметил)пирролидин-2-ил]фенола в виде твердого вещества почти белого цвета (12,3 мг, 55%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 312, 314 (3 : 2, измеренное: 312, 314 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,18 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,95–4,92 (м, 1H), 3,38–3,34 (м, 1H), 2,93 (дд, $J = 11,1, 8,2$ Гц, 1H), 2,74–2,68 (м, 2H), 2,65–2,51 (м, 2H), 1,64–1,48 (м, 1H).

(плюс 10 ммоль/л NH_4HCO_3), с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-(2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил)-4-(1-этоксипропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,550 г, 38%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 506, 508 (3 : 2, измеренное: 506, 508 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,29 (д, $J = 9,28$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J = 8,95$ Гц, 1H), 5,53–5,33 (м, 1H), 5,29–5,06 (м, 2H), 4,26–4,08 (м, 2H), 4,00–3,70 (м, 1H), 3,69–3,51 (м, 1H), 3,51–3,28 (м, 7H), 3,28–3,06 (м, 1H), 2,73–2,22 (м, 3H), 2,04–1,76 (м, 1H), 1,43–1,02 (м, 12H).

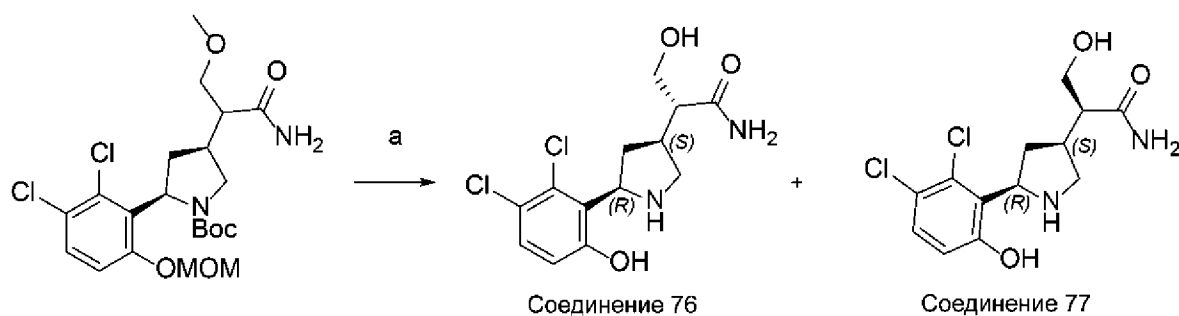
[0369] Стадия b.

[0370] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(1-этоксипропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,550 г, 1,09 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли LiOH·H₂O (91,2 мг, 2,17 ммоль) и H₂O (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DMF (6 мл) и добавляли HATU (0,619 г, 1,63 ммоль), NH₄Cl (87,1 мг, 1,63 ммоль) и TEA (0,329 г, 3,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией, элюируя 45% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-(1-карбамоил-2-метоксиэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,420 г, 81%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 477, 479 (3 : 2) измеренное: 477, 479 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,34–7,27 (м, 1H), 7,00 (дд, $J = 9,09, 4,29$ Гц, 1H), 6,52–5,83 (м, 2H), 5,65–5,34 (м, 1H), 5,34–5,01 (м, 2H), 3,99–3,84 (м, 1H), 3,79–3,51 (м, 1H), 3,46–3,26 (м, 4H), 3,27–3,08 (м, 4H), 2,67–2,26 (м, 3H), 2,07–1,79 (м, 1H), 1,48–0,94 (м, 9H).

[0371] Стадия c.

[0372] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-(1-карбамоил-2-метоксиэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,314 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли водн. HCl (1 мл, 4 M) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 18% В до 23% В в течение 5 мин, детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 3,85 мин, время удерживания 2: 5,65 мин. Получали более быстро элюирующийся изомер при 3,85 мин 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-3-метоксипропанамид, изомер 1, в виде твердого вещества почти белого цвета (8,50 мг, 6%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333, 335 (3 : 2, измеренное: 333, 335 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, $J = 8,90$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,91$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J = 11,49, 7,08$ Гц, 1H), 3,66–3,59 (м, 2H), 3,54 (дд, $J = 9,53, 5,76$ Гц, 1H), 3,41 (т, $J = 11,04$ Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,74–2,64 (м, 2H), 2,39–2,19 (м, 2H). Получали более медленно элюирующийся изомер при 5,65 мин 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-3-метоксипропанамид, изомер 2, в виде твердого вещества почти белого цвета (12,1 мг, 9%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333, 335 (3 : 2, измеренное: 333, 335 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (дд, $J = 8,92, 0,85$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,92$ Гц, 1H), 5,27 (дд, $J = 11,64, 6,85$ Гц, 1H), 3,67–3,54 (м, 2H), 3,54–3,45 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 2,79–2,62 (м, 2H), 2,50–2,36 (м, 1H), 2,21 (кв, $J = 11,86$ Гц, 1H).

Пример 20. Соединение 76 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-3-гидроксипропанамид, изомер 1) и соединение 77 (2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-3-гидроксипропанамид, изомер 2)



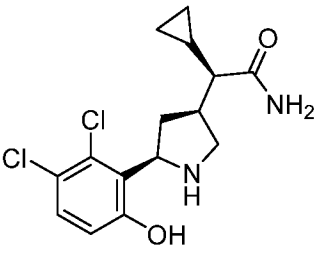
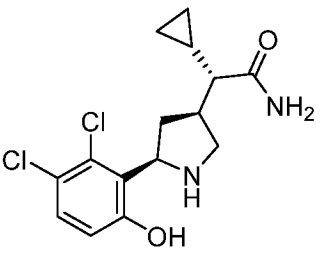
[0373] Стадия а.

[0374] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-4-(1-карбамоил-2-метоксиэтил)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]пирролидин-1-карбоксилата (0,270 г, 0,566 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли VBr_3 (1,42 г, 5,66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, гасили водой (5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 13% В до 24% В в течение 5 мин, 24% В; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 4,51 мин, время удерживания 2: 4,91 мин. Получали более быстро элюирующийся изомер при 4,51 мин 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-3-гидроксипропанамид, изомер 1, в виде твердого вещества почти белого цвета (18,6 мг, 8%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 319, 321 (3 : 2, измеренное: 319, 321 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,47 (д, $J = 8,89$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 8,93$ Гц, 1H), 5,26 (дд, $J = 11,52, 7,00$ Гц, 1H), 3,84 (дд, $J = 10,85, 6,51$ Гц, 1H), 3,77–3,64 (м, 2H), 3,45 (т, $J = 11,37$ Гц, 1H), 2,81–2,66 (м, 1H), 2,61–2,53 (м, 1H), 2,42–2,32 (м, 1H), 2,27 (кв, $J = 11,89$ Гц, 1H). Получали более медленно элюирующийся изомер при 4,91 мин 2-[(3*S*,5*R*)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил]-3-гидроксипропанамид, изомер 2, в виде твердого вещества почти белого цвета (16,6 мг, 7%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 319, 321 (3 : 2, измеренное: 319, 321 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,44 (д, $J = 8,90$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J = 8,89$ Гц, 1H), 5,28 (дд, $J = 11,63, 6,84$ Гц, 1H), 3,85–3,71 (м, 2H), 3,58–3,42 (м, 2H), 2,86–2,71 (м, 1H), 2,60–2,39 (м, 2H), 2,20 (кв, $J = 11,98$ Гц, 1H).

[0375] Соединения в таблице 7F ниже получали способом, аналогичным описанному для соединений 74 и 75, начиная с *трет*-бутил-(2*R*,4*S*)-2-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]-4-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата.

Таблица 7F

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: $(\text{M} + \text{H})^+$ и ^1H ЯМР
--------------	-----------	---------------------	--

78		2-циклопропил-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)ацетамид, изомер 1	[M + H] ⁺ : 329, 331 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (дд, <i>J</i> = 8,89, 0,90 Гц, 1H), 6,92 (д, <i>J</i> = 8,90 Гц, 1H), 5,30 (дд, <i>J</i> = 11,32, 7,18 Гц, 1H), 3,75 (дд, <i>J</i> = 11,19, 7,45 Гц, 1H), 3,50 (т, <i>J</i> = 11,43 Гц, 1H), 2,96–2,77 (м, 1H), 2,39–2,15 (м, 2H), 1,64 (т, <i>J</i> = 9,50 Гц, 1H), 1,12–0,96 (м, 1H), 0,77–0,65 (м, 1H), 0,65–0,53 (м, 1H), 0,44–0,25 (м, 2H).
79		2-циклопропил-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)пирролидин-3-ил)ацетамид, изомер 2	[M + H] ⁺ : 329, 331 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, <i>J</i> = 8,92 Гц, 1H), 6,93 (д, <i>J</i> = 8,88 Гц, 1H), 5,33 (дд, <i>J</i> = 11,64, 6,79 Гц, 1H), 3,57–3,41 (м, 2H), 2,98–2,76 (м, 1H), 2,68–2,45 (м, 1H), 2,25 (кв, <i>J</i> = 12,03 Гц, 1H), 1,64 (т, <i>J</i> = 9,41 Гц, 1H), 1,14–0,96 (м, 1H), 0,75–0,61 (м, 1H), 0,61–0,46 (м, 1H), 0,39–0,23 (м, 2H).

Пример 21. Оценка активности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0376] Этот анализ используют для оценки активности описанных соединений как блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Клеточная культура

[0377] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие Kv1.3, выращивали в среде DMEM, содержащей 10% термически инактивированной FBS, 1 mM пирувата натрия, 2 mM L-глутамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки выращивали в колбах для культур при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.

Растворы

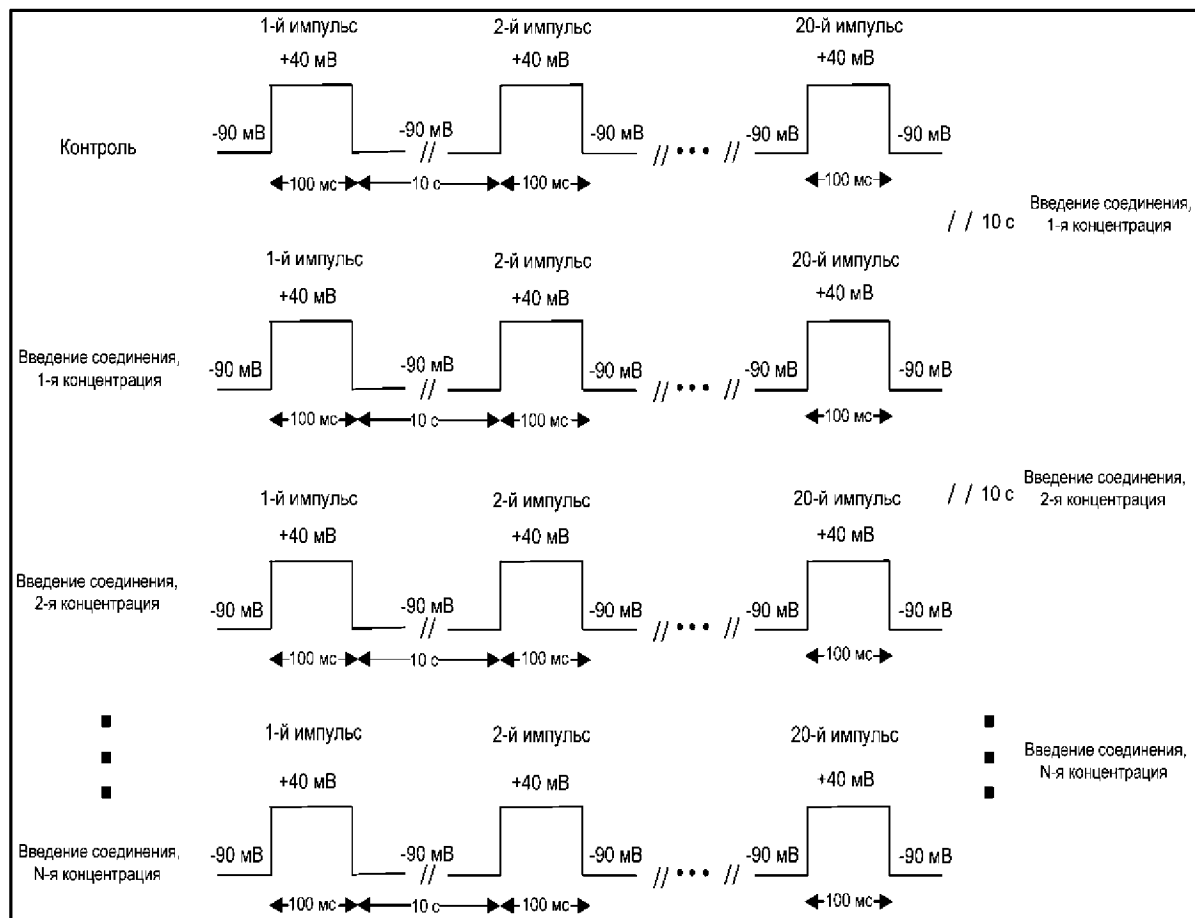
[0378] Клетки погружали во внеклеточный раствор, содержащий 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES; доводили до pH 7,4 с помощью NaOH; 295–305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 mM KCl, 10 mM NaCl, 60 mM KF, 20 mM EGTA, 10 mM HEPES; доводили до pH 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 mM. Исходные растворы соединений получали в свежеразбавленном виде с внешним раствором в концентрациях 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 мкM, 3 мкM, 10 мкM, 30 мкM и 100 мкM. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) было в растворе с концентрацией 100 мкM.

Протокол напряжений

[0379] Токи вызывали подачей деполяризующих импульсов длительностью 100 мс от -90 мВ (поддерживаемый потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности импульсов для контроля (без соединения) и образца с соединением для каждой использованной концентрации соединения содержали 20 импульсов.

Между сериями импульсов использовали перерывы по 10 секунд (см. таблицу А ниже).

Таблица А. Протокол напряжений



Регистрация данных фиксации потенциала и введение соединений

[0380] Запись токов цельных клеток и введение соединений осуществляли с помощью автоматизированной платформы фиксации потенциала Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для записи данных использовали усилитель для фиксации потенциала 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 вычитали в режиме онлайн с использованием процедуры P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). В одной и той же ячейке последовательно увеличивали концентрации соединения без промывок между ними. Общее время инкубации соединения перед следующей серией импульсов не превышало 10 секунд. Во время уравнивания соединения наблюдали ингибирование пикового тока.

Анализ данных

[0381] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для измерения IC₅₀ использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали к контрольным значениям в отсутствие соединения. С помощью программного обеспечения Origin (OriginLab) определяли IC₅₀ посредством аппроксимации данных к уравнению Хилла: $I_{\text{соед.}} / I_{\text{контроль}} = (100 - A) / (1 + ([\text{соед.}] / IC_{50})^n) + A$, где значение IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой ингибирование тока является полумаксимальным, [соед.]

представляет собой использованную концентрацию соединения, А представляет собой ту часть тока, которая является незаблокированной, а pH представляет собой коэффициент Хилла.

Пример 22. Оценка активности в отношении hERG

[0382] Этот анализ используют для оценки ингибирующей активности описанных соединений в отношении канала hERG.

Электрофизиология в отношении hERG

[0383] Этот анализ используют для оценки ингибирующей активности описанных соединений в отношении канала hERG.

Клеточная культура

[0384] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие hERG, выращивали в среде Хэма F-12 с глутамином, содержащей 10% термически инактивированной FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, гигромицин (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл). Клетки выращивали в колбах для культур при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.

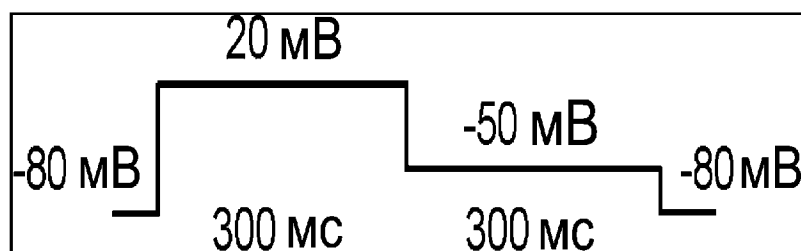
Растворы

[0385] Клетки погружали во внеклеточный раствор, содержащий 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES; доводили до pH 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; доводили до pH 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 mM. Исходные растворы соединений получали в свежеразбавленном виде с внешним раствором в концентрациях 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) было в растворе с концентрацией 100 мкМ.

Протокол напряжений

[0386] Протокол напряжений (см. таблицу В) был разработан для моделирования изменений напряжения во время потенциала действия сердца с деполяризацией в течение 300 мс до +20 мВ (аналогично фазе плато потенциала действия сердца), реполяризацией в течение 300 мс до -50 мВ (включая следовой ток) и последней стадией до поддерживаемого потенциала -80 мВ. Частота импульсов составляла 0,3 Гц. Серии импульсов для контроля (без соединения) и образца с соединением для каждой использованной концентрации соединения содержали 70 импульсов.

Таблица В. Протокол напряжений hERG



Регистрация данных фиксации потенциала и введение соединений

[0387] Запись токов цельных клеток и введение соединений осуществляли с помощью автоматизированной платформы фиксации потенциала Patchliner (Nanion). Для записи данных использовали

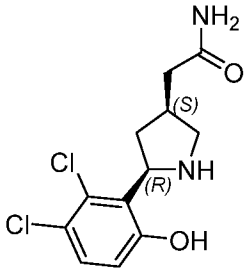
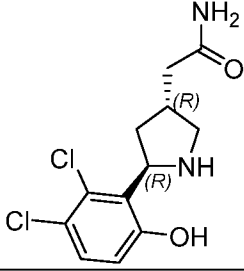
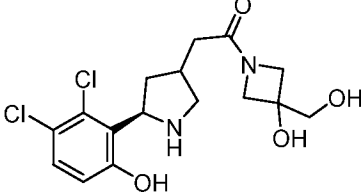
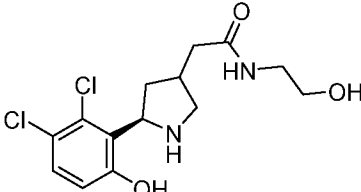
усилитель для фиксации потенциала ЕРС 10 (НЕКА) вместе с программным обеспечением Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. В одной и той же ячейке последовательно увеличивали концентрации соединения без промывок между ними.

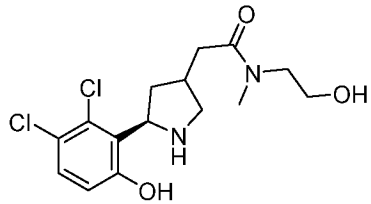
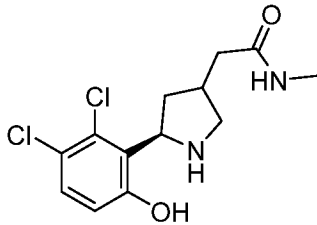
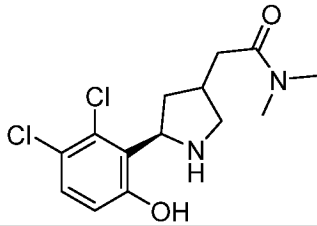
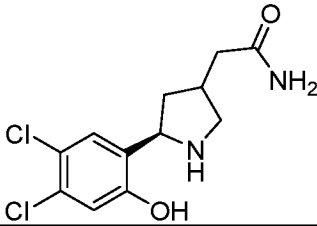
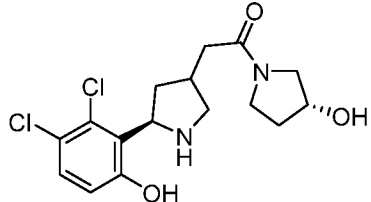
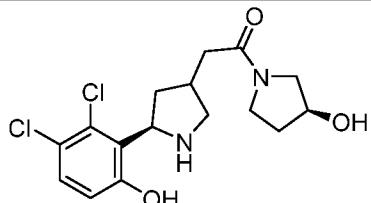
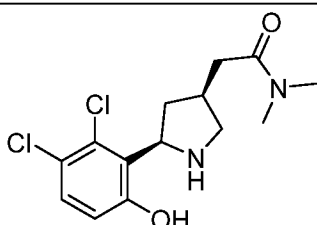
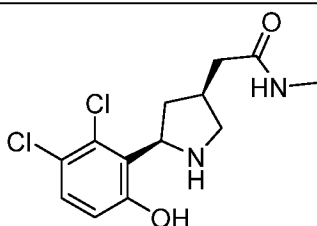
Анализ данных

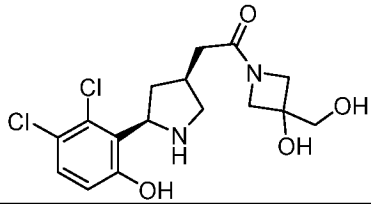
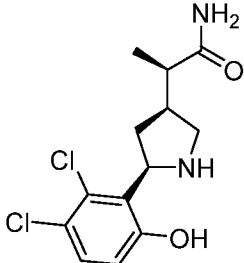
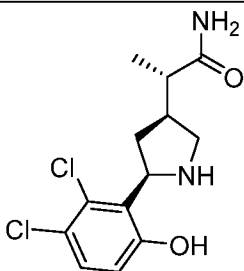
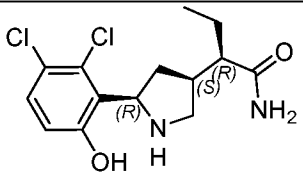
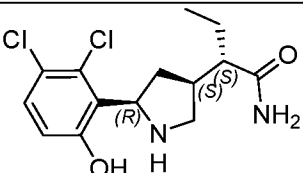
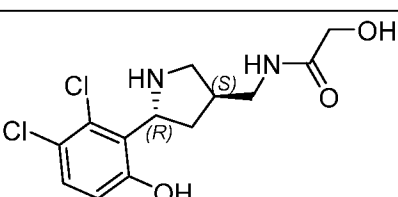
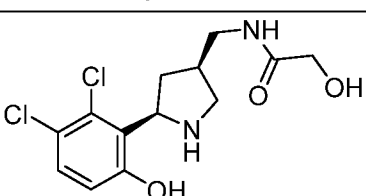
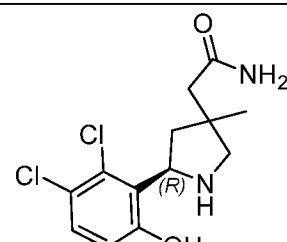
[0388] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для измерения IC₅₀ использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали к контрольным значениям в отсутствие соединения. С помощью программного обеспечения Origin (OriginLab) определяли IC₅₀ посредством аппроксимации данных к уравнению Хилла: $I_{\text{соед.}} / I_{\text{контроль}} = (100 - A) / (1 + ([\text{соед.}] / IC_{50})^n) + A$, где IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой ингибирование тока является полумаксимальным, [соед.] представляет собой использованную концентрацию соединения, A представляет собой ту часть тока, которая является незаблокированной, а nH представляет собой коэффициент Хилла.

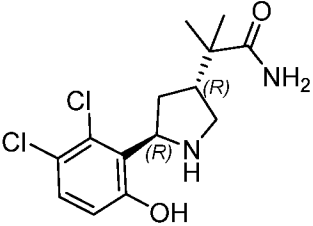
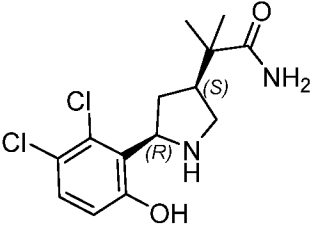
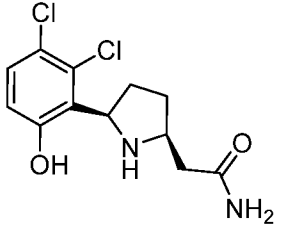
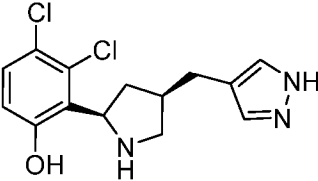
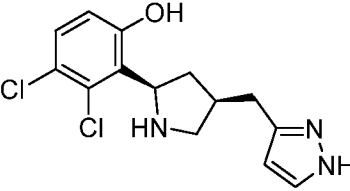
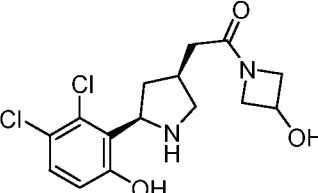
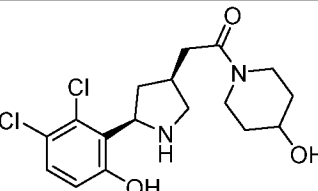
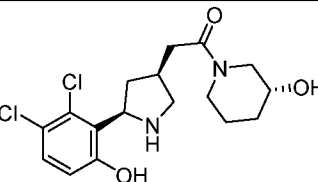
[0389] В таблице 7 представлены обобщенные данные об ингибирующей активности некоторых избранных соединений настоящего изобретения в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG.

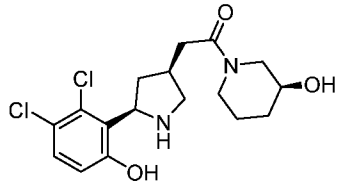
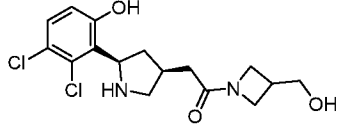
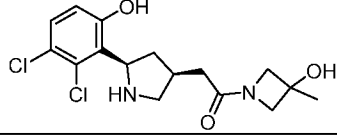
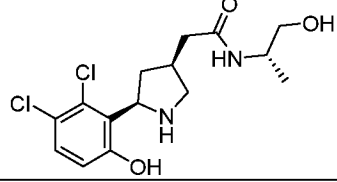
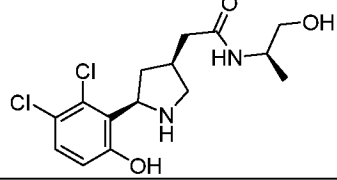
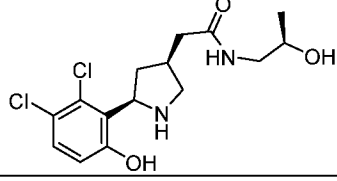
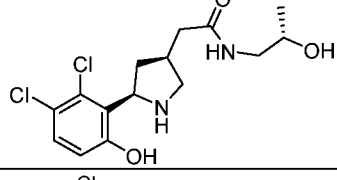
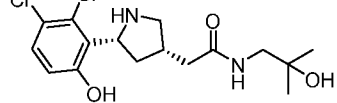
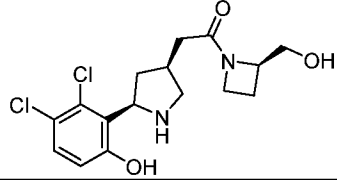
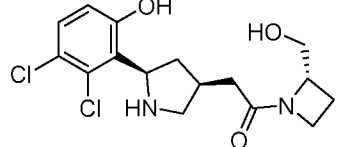
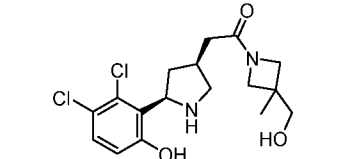
Таблица 7. Значения IC₅₀ (мкМ) определенных выбранных в качестве примера соединений в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG

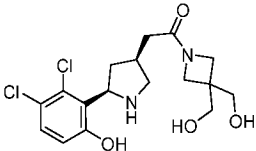
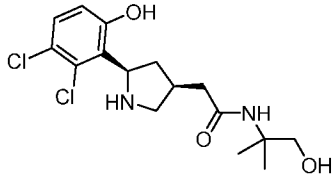
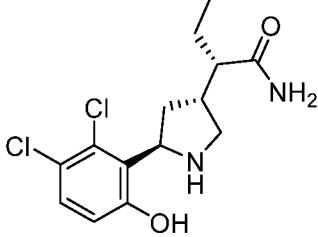
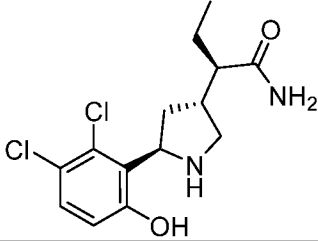
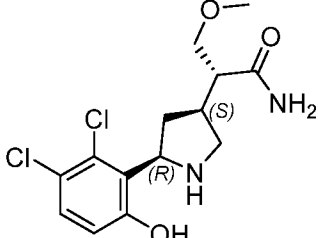
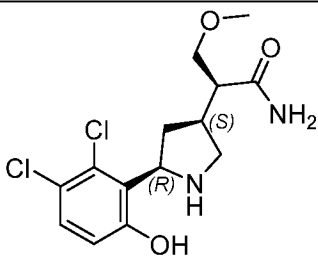
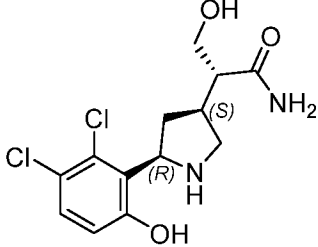
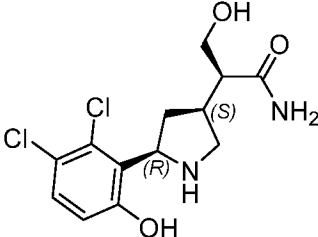
Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
31		< 1	> 100
32		< 1	*
33		< 0,1	> 100
34		< 0,1	> 100

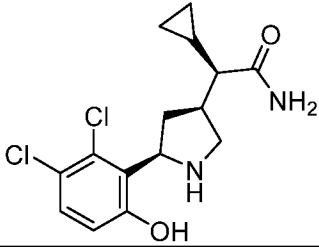
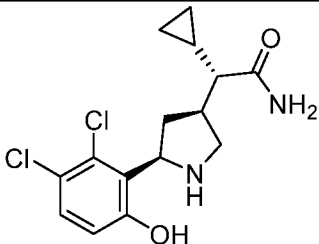
Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
35		< 0,1	> 30
36		< 0,1	> 30
37		< 1	> 30
38		< 1	> 10
39		< 0,1	> 100
40		< 1	> 100
41		< 1	> 30
42		< 0,1	> 30

Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
43		< 0,1	> 100
44		< 1	> 100
45		< 0,1	> 100
46		< 1	> 100
47		< 0,1	100
48		< 1	> 30
49		< 1	> 100
50		< 1	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
51		< 1	*
52		< 1	> 30
53		< 1	> 100
54		< 0,1	> 10
55		< 1	> 10
56		< 0,1	> 100
57		< 1	*
58		< 1	> 30

Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
59		< 1	*
60		< 1	*
61		< 0,1	> 100
62		< 1	*
63		< 0,1	> 100
64		< 0,1	> 100
65		< 0,1	> 100
66		< 1	> 100
67		< 1	> 100
68		< 1	> 100
69		< 1	*

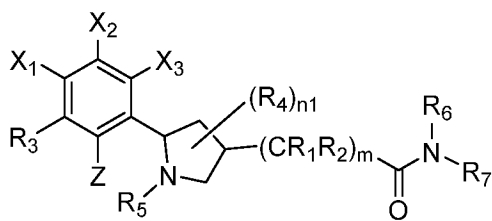
Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
70		< 1	*
71		< 1	> 100
72		< 1	*
73		< 1	*
74		< 1	> 100
75		< 1	> 100
76		< 1	> 100
77		< 0,1	> 100

Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
78		< 0,1	*
79		< 1	*

* Тест не проводили.

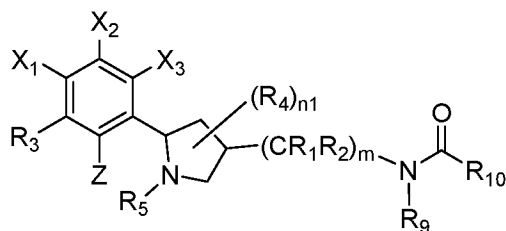
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I, I', II, II', III или IV или его фармацевтически приемлемая соль,



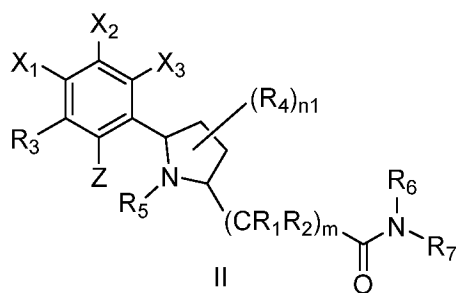
I

;



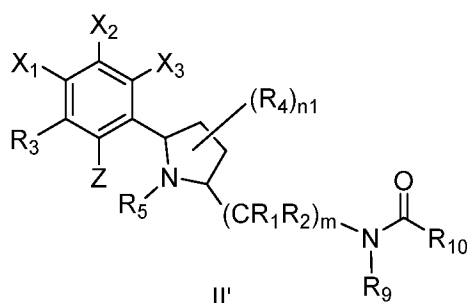
I'

;



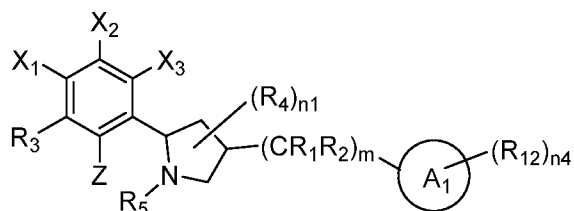
II

;



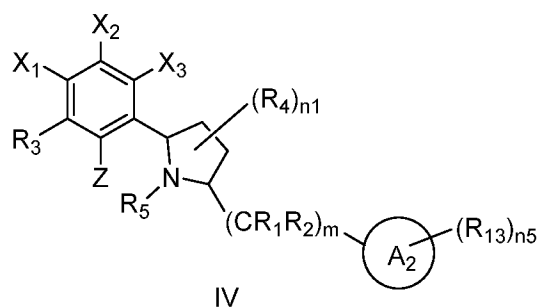
II'

;



III

;



причем

Z в каждом случае независимо представляет собой OR_a ;

X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил;

X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил;

X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный циклоалкил или галогенированный алкил;

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

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

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$;

R_2 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$;

или альтернативно R_1 и R_2 вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют циклоалкил или насыщенный гетероцикл;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$;

R_4 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, $(CR_aR_b)_nOR_a$ или $(CR_aR_b)_nNR_aR_b$;

или альтернативно две группы R_4 вместе с атомом (-ами) углерода, с которым (-и) они связаны, образуют 3–7-членный необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл;

R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nOR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_nNR_aR_b$ или SO_2R_a ;

R_6 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

R_7 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

или альтернативно R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; при этом гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ и оксо, если позволяет валентность;

R_9 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ или SO_2R_a ;

R_{10} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил;

A_1 представляет собой арил или гетероарил;

A_2 представляет собой арил или гетероарил;

R_{12} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b , $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ или $(CR_aR_b)_{n_2}NR_b(C=O)R_a$;

R_{13} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b , $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$, $(C=O)NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ или $(CR_aR_b)_{n_2}NR_b(C=O)R_a$;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, алкенил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S, арил или гетероарил; или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом углерода или азота, с которым они связаны, образуют циклоалкил или гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в X_1 , X_2 , X_3 , A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_a или R_b , где это применимо, необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, $NR_8(C=O)R_8$ и оксо, если позволяет валентность;

R_8 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или необязательно замещенный гетероцикл; или альтернативно две группы R_8 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S;

m в каждом случае независимо равно 1, 2 или 3;

n_1 в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3, если позволяет валентность;

n_2 в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3; и

n_4 представляет собой целое число от 0 до 3;

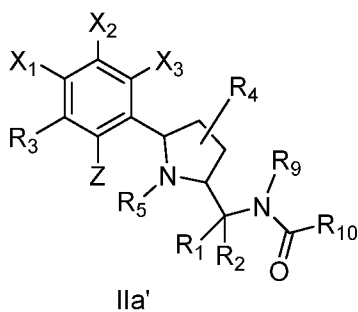
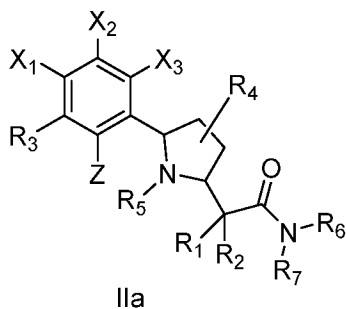
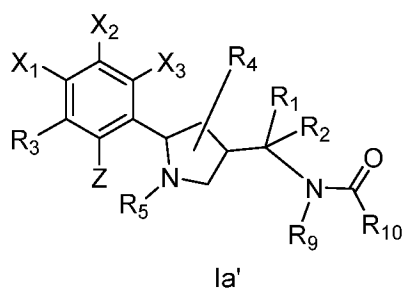
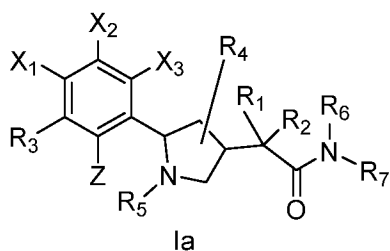
n_5 представляет собой целое число от 0 до 3.

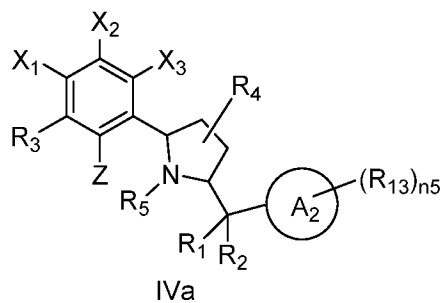
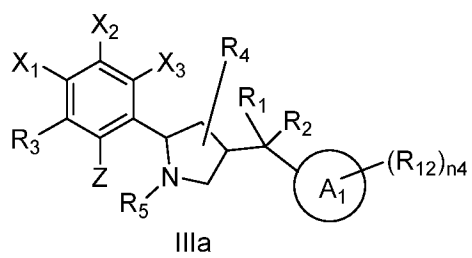
2. Соединение по п. 1, причем R_4 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$ или $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$; а R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или насыщенный гетероцикл.

3. Соединение по п. 1 или 2, причем m в каждом случае независимо равно 2 или 3.

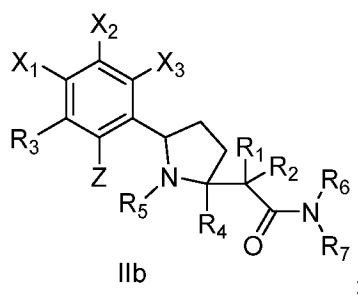
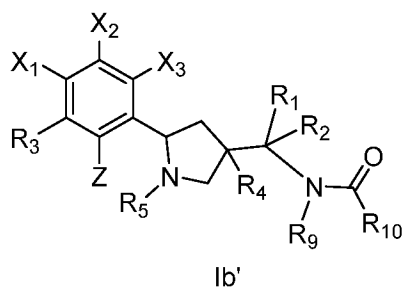
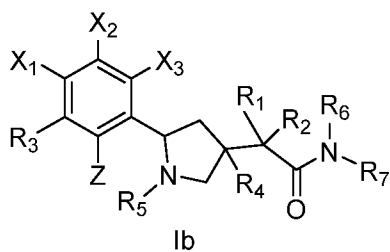
4. Соединение по п. 1 или 2, причем в одном или более случаях m равно 1.

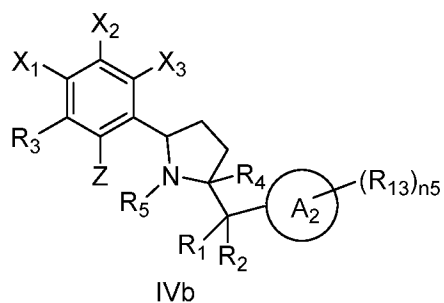
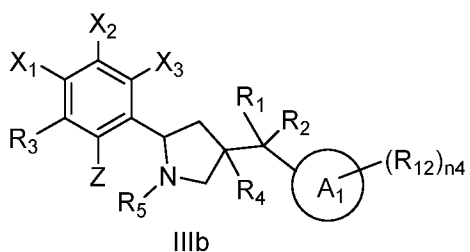
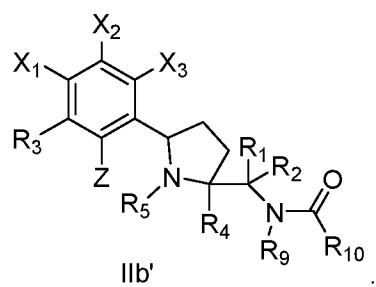
5. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы Ia, Ia', IIa, IIa', IIIa или IVa:





6. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы Ib, Ib', IIb, IIb', IIIb или IVb:







7. Соединение по любому из пп. 1–6, причем в одном или более случаях R_4 представляет собой H, алкил, циклоалкил или OR_a .
8. Соединение по п. 7, причем в одном или более случаях R_4 представляет собой H или алкил.
9. Соединение по п. 7 или 8, причем в одном или более случаях R_4 представляет собой H или CH_3 .
10. Соединение по любому из пп. 1–6, причем в одном или более случаях R_4 представляет собой насыщенный гетероцикл, $(CR_aR_b)_{n_2}OR_a$ или $(CR_aR_b)_{n_2}NR_aR_b$.
11. Соединение по любому из пп. 1–4 и 7–10, причем в одном или более случаях n_1 равно 1.
12. Соединение по любому из пп. 1–4 и 7–10, причем в одном или более случаях n_1 равно 0.
13. Соединение по любому из пп. 1–12, причем R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или насыщенный гетероцикл.
14. Соединение по любому из пп. 1–12, причем R_5 в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил или насыщенный гетероцикл.
15. Соединение по любому из пп. 1–12, причем R_5 в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.
16. Соединение по п. 15, причем R_5 в каждом случае независимо представляет собой H или CH_3 .

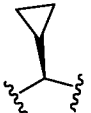
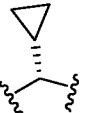
17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем R_1 и R_2 в каждом случае независимо представляют собой циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил, алкилгетероарил, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$.

18. Соединение по любому из пп. 1–16, причем R_1 и R_2 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, необязательно замещенный OR_8 , галоген, циклоалкил или фторированный алкил.

19. Соединение по п. 18, причем R_1 и R_2 в каждом случае независимо представляют собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$ или .

20. Соединение по п. 18, причем R_1 и R_2 представляют собой H и H, H и Me, Me и Me, H и Et, Me и Et, Et и Et, H и CH_2OH , H и CH_2CH_2OH , H и CH_2OCH_3 , H и $CH_2CH_2OCH_3$ или H и .

21. Соединение по п. 1 или 2, причем структурный фрагмент $-(CR_1R_2)_m-$ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH(CH_2OH)-$,

$-CH(CH_2OCH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$,  и .

22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл; причем алкил, циклоалкил, гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

23. Соединение по п. 22, причем R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил; при этом алкил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и OH.

24. Соединение по п. 22 или 23, причем R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H, $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2CH_2OH$.

25. Соединение по любому из пп. 1–21, причем R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S; при этом гетероцикл необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогенированного циклоалкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OR_8 , $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $NR_8(C=O)R_8$ и оксо, если позволяет валентность.

26. Соединение по п. 25, причем R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-, 5- или 6-членный гетероцикл; при этом гетероцикл необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, галогенированного алкила, галогена, CN, OH и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

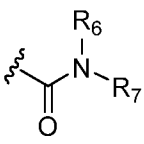
27. Соединение по п. 26, причем 4-, 5- или 6-членный гетероцикл представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин или пиперазин.

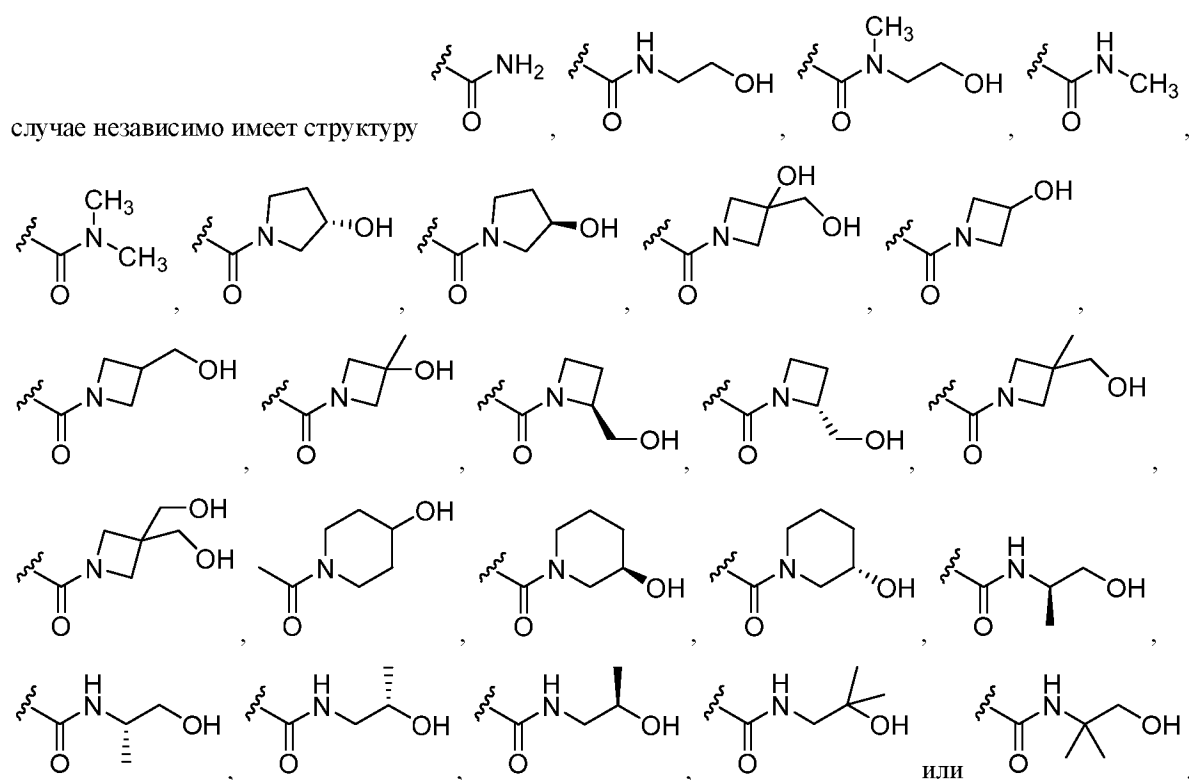
28. Соединение по п. 27, причем 4-, 5- или 6-членный гетероцикл замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из OH и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

29. Соединение по п. 28, причем R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют азетидин.

30. Соединение по п. 26, причем R_6 и R_7 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пирролидин.

31. Соединение по любому из пп. 1–21, причем R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой алкиларил или алкилгетероарил.

32. Соединение по любому из пп. 1–21, причем структурный фрагмент  в каждом



33. Соединение по любому из пп. 1–21, причем R_9 в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил.

34. Соединение по любому из пп. 1–21, причем R_9 в каждом случае независимо представляет собой $(C=O)R_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}OR_a$, $(C=O)(CR_aR_b)_{n2}NR_aR_b$, $(C=O)NR_aR_b$ или SO_2R_a .

35. Соединение по любому из пп. 1–21, причем R_9 в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

36. Соединение по п. 35, причем R_9 в каждом случае независимо представляет собой H или CH_3 .

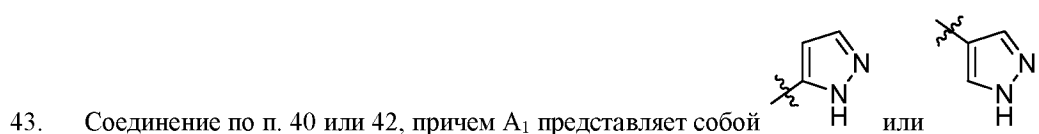
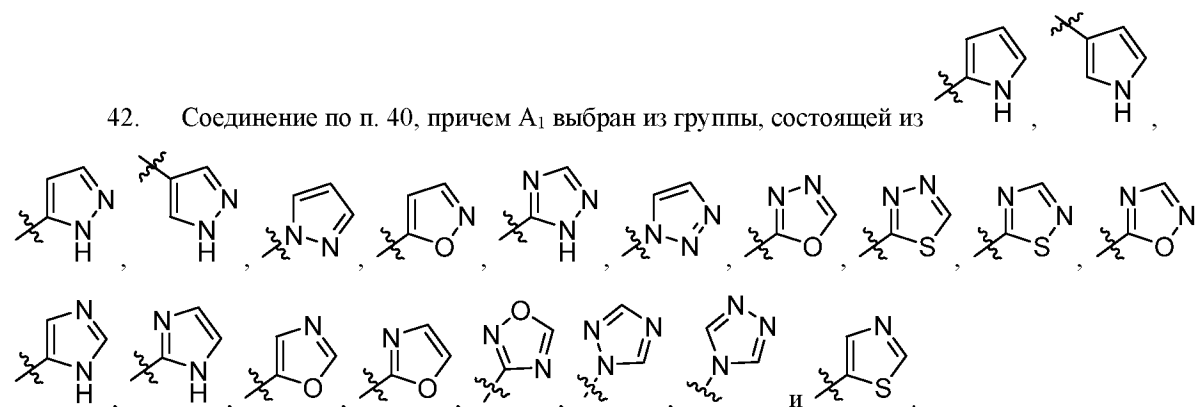
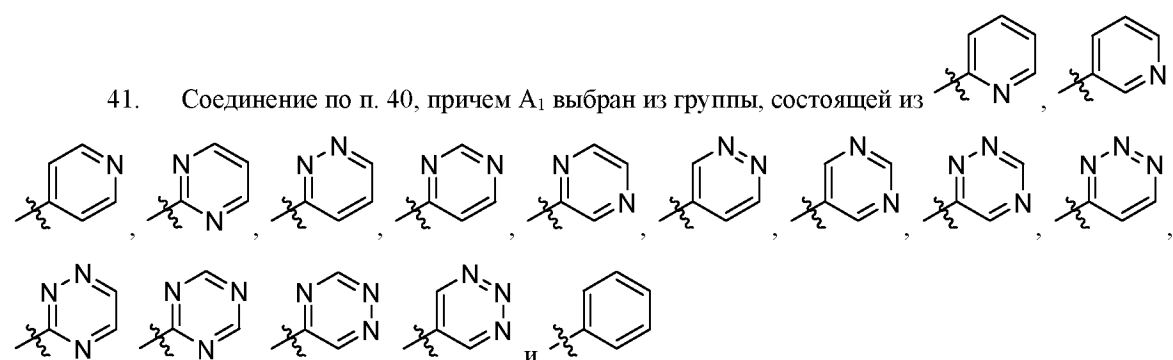
37. Соединение по любому из пп. 1–21 и 33–36, причем R_{10} в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл; при этом алкил, циклоалкил, гетероцикл

необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, OH, OMe, $-(CH_2)_{1-2}OMe$ и $-(CH_2)_{1-2}OH$.

38. Соединение по п. 37, причем в одном или более случаях R_{10} представляет собой алкил; при этом алкил необязательно замещен 1–2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN и OH.

39. Соединение по п. 37 или 38, причем R_{10} в каждом случае независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$.

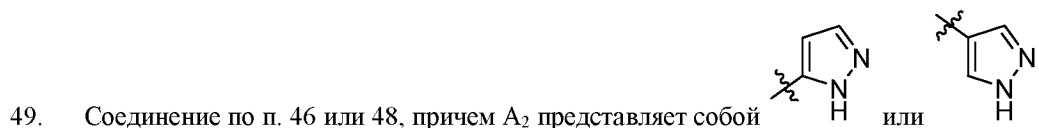
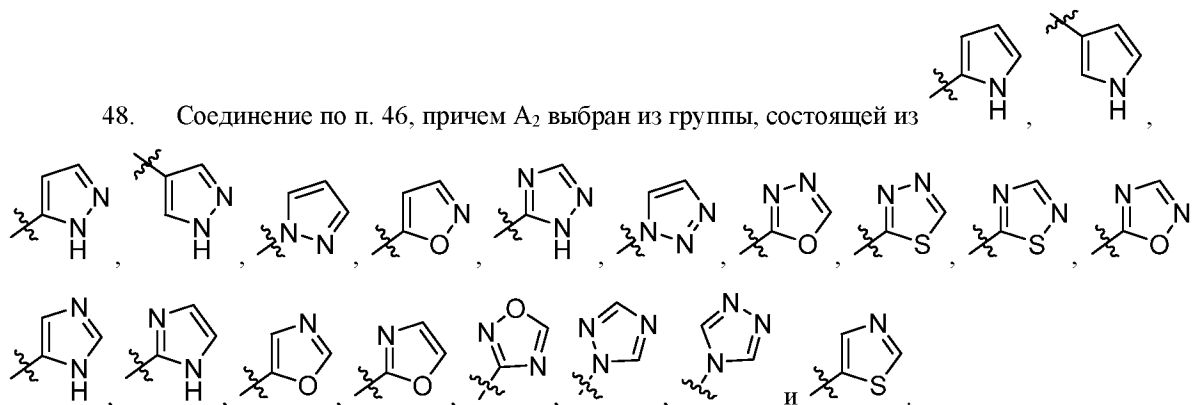
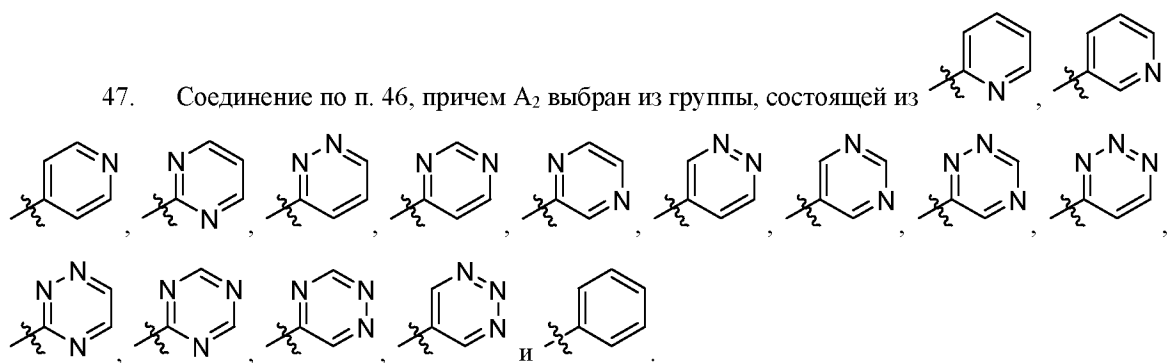
40. Соединение по любому из пп. 1–21, причем A_1 представляет собой 5- или 6-членный арил или гетероарил.



44. Соединение по любому из пп. 1–21 и 40–43, причем R_{12} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

45. Соединение по п. 44, причем в одном или более случаях R_{12} представляет собой H.

46. Соединение по любому из пп. 1–21, причем A_2 представляет собой 5- или 6-членный арил или гетероарил.



50. Соединение по пп. 1–21 и 46–49, причем R_{13} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

51. Соединение по п. 50, причем в одном или более случаях R_{13} представляет собой H.

52. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем Z в каждом случае независимо представляет собой OH или $O(C_1-C_4)$ алкил).

53. Соединение по п. 52, причем Z в каждом случае независимо представляет собой OMe, OEt или OH.

54. Соединение по п. 52 или 53, причем в одном или более случаях Z представляет собой OH.

55. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

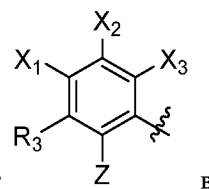
56. Соединение по п. 55, причем X_1 в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 .

57. Соединение по п. 55 или 56, причем в одном или более случаях X_1 представляет собой H.

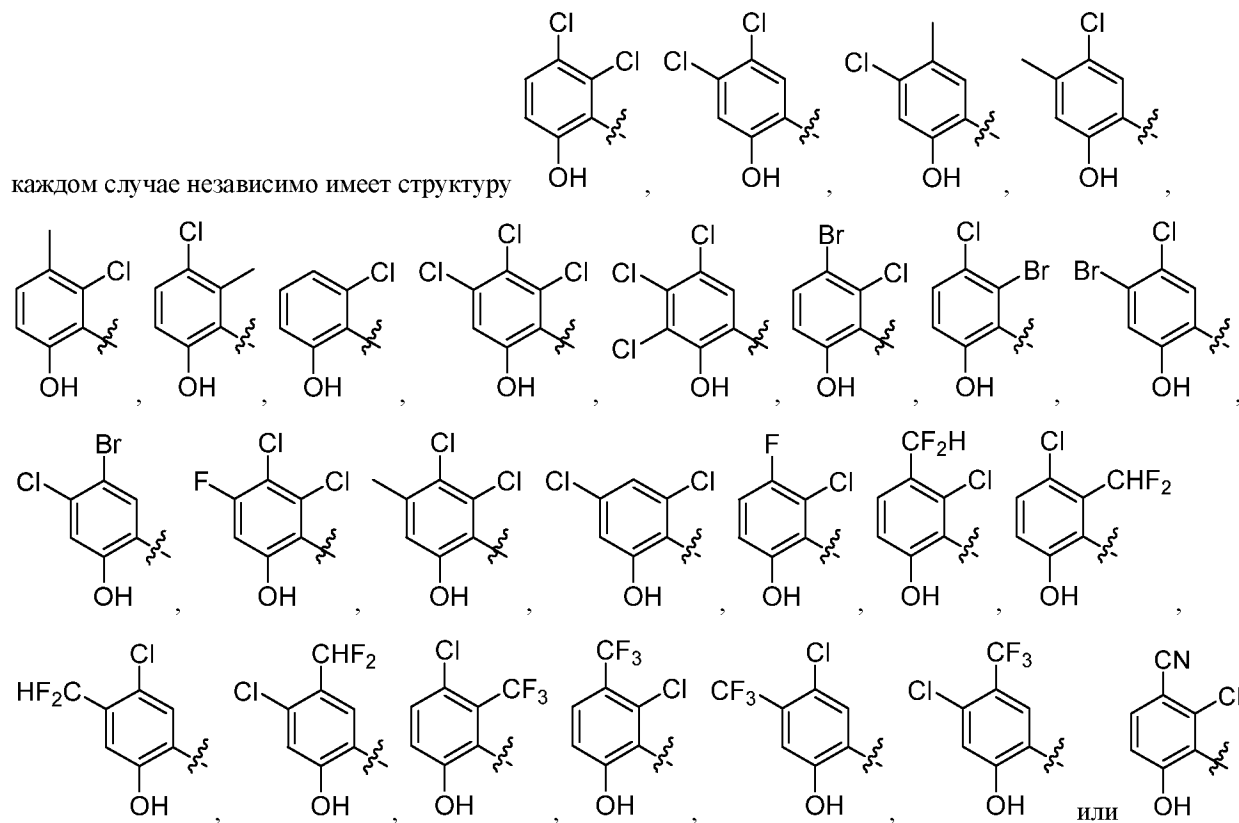
58. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.

59. Соединение по п. 58, причем X_2 в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 .

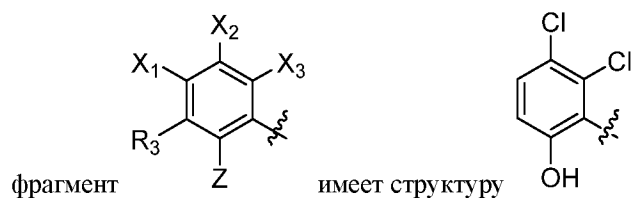
60. Соединение по п. 58 или 59, причем в одном или более случаях X_2 представляет собой Cl.
61. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.
62. Соединение по п. 61, причем X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 .
63. Соединение по п. 61 или 62, причем в одном или более случаях X_3 представляет собой Cl.
64. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, CF_3 , OR_a , SR_a , галоген, NR_aR_b или $NR_b(C=O)R_a$.
65. Соединение по п. 64, причем R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил.
66. Соединение по п. 64 или 65, причем в одном или более случаях R_3 представляет собой H.



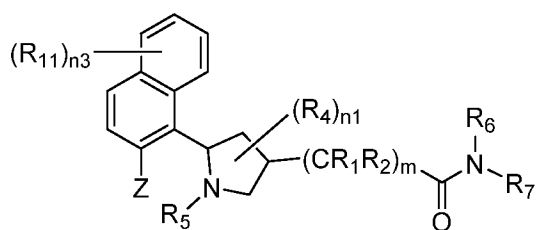
67. Соединение по любому из пп. 1–51, причем структурный фрагмент



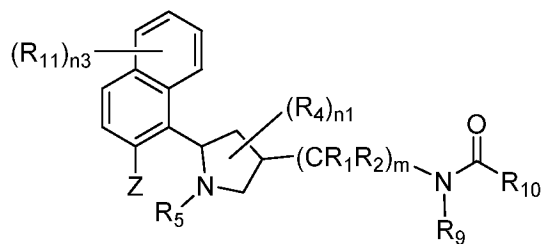
68. Соединение по любому из пп. 1–51, причем по меньшей мере в одном случае структурный



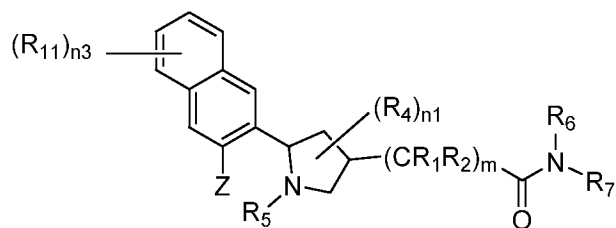
69. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы Ic, Ic', Id, Id', IIc, IIc', IIId, IIId', IIIc, IIIId, IVc или IVd:



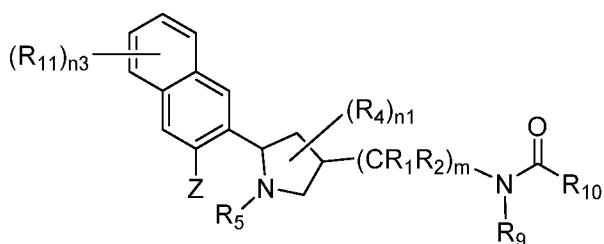
Ic



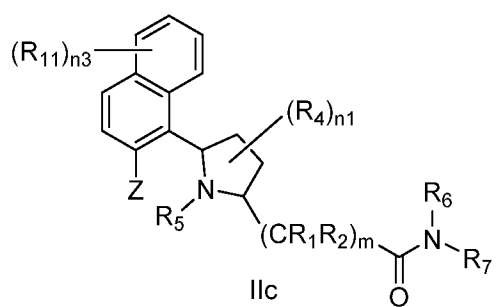
Ic'



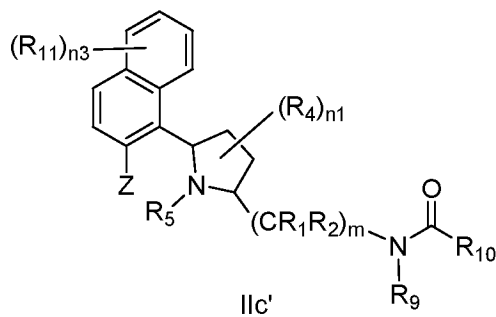
Id



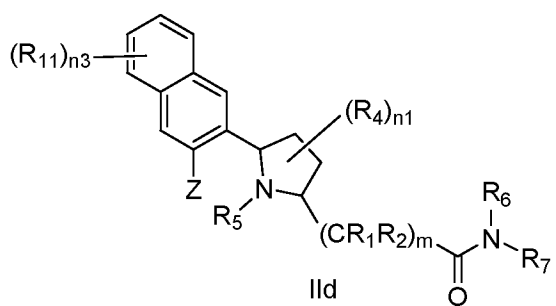
Id'



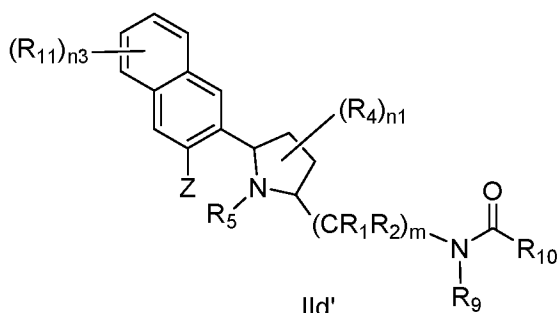
IIc



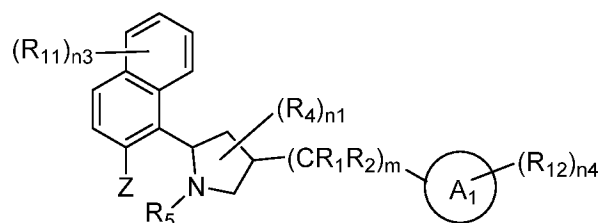
IIc'



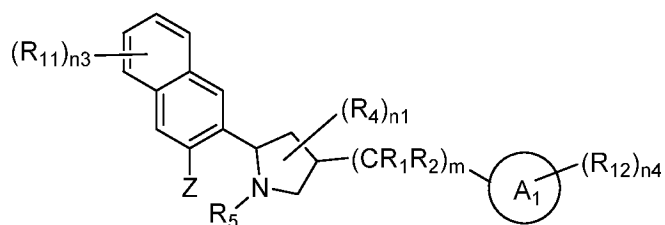
IIId



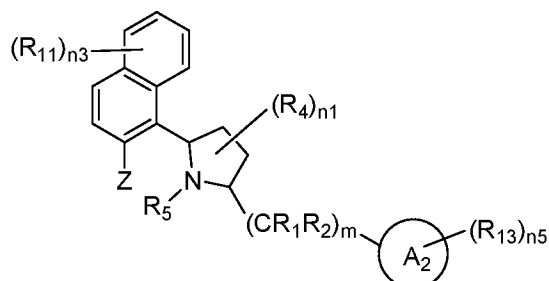
IIId'



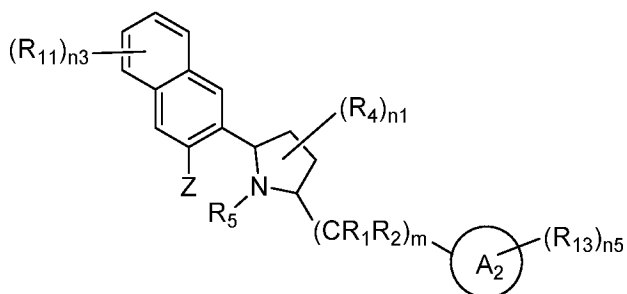
IIIc



IIIId



IVc



IVd

причем R_{11} в каждом случае независимо представляет собой H, галоген или алкил; и n_3 в каждом случае независимо представляет собой целое число от 0 до 3.

70. Соединение по п. 69, причем n_3 в каждом случае независимо равно 0, 1 или 2.

71. Соединение по п. 69, причем R_{11} в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

72. Соединение по п. 69, причем по меньшей мере в одном случае R_{11} представляет собой галоген.

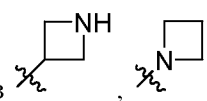
73. Соединение по п. 69, причем по меньшей мере в одном случае Z представляет собой OR_a .

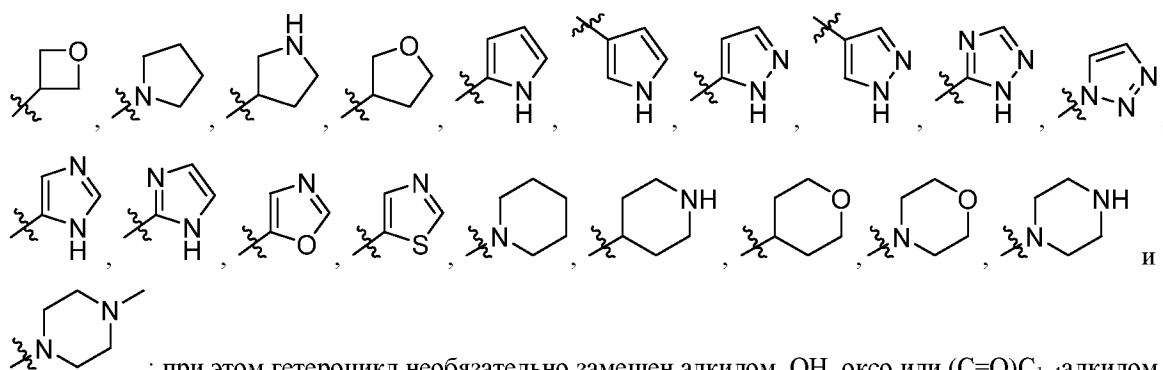
74. Соединение по п. 69, причем по меньшей мере в одном случае Z представляет собой OH, OMe или OEt.

75. Соединение по п. 69, причем по меньшей мере в одном случае Z представляет собой OH.

76. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

77. Соединение по п. 76, причем по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо

представляет собой H, Me, Et, Pr или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из 



; при этом гетероцикл необязательно замещен алкилом, ОН, оксо или (C=O)C₁₋₄алкилом, если позволяет валентность.

78. Соединение по п. 76 или 77, причем по меньшей мере в одном случае R_a или R_b представляет



79. Соединение по любому из пп. 1–75, причем R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0–3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S.

80. Соединение по любому из предшествующих пунктов, причем R₈ в каждом случае независимо представляет собой Н, алкил или гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, галогеном или ОН.

81. Соединение по п. 80, причем R₈ в каждом случае независимо представляет собой Н или алкил.

82. Соединение по п. 80 или 81, причем R₈ в каждом случае независимо представляет собой Н или Me.

83. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединений 31–79, как показано в таблице 7.

84. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из соединений 1–15, как показано в таблице 1, соединений 16–20, как показано в таблице 2, соединений 1a–15a, как показано в таблице 3, соединений 16a–30a, как показано в таблице 4, соединений 1b–15b, как показано в таблице 5, и соединений 16b–30b, как показано в таблице 6.

85. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1–84 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

86. Способ лечения состояния у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–84 или его фармацевтически приемлемой соли, причем состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и болезни почек.

87. Способ по п. 86, причем иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.
88. Способ по п. 86, причем аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет 1-го типа.
89. Способ по п. 86, причем расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.
90. Способ по п. 86, причем воспалительное расстройство представляет собой воспалительную кожную патологию, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную нейропатию.
91. Способ по п. 86, причем гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника.
92. Способ по п. 86, причем метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет 2-го типа.
93. Способ по п. 86, причем сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт.
94. Способ по п. 86, причем болезнь почек представляет собой хроническое заболевание почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.
95. Способ по п. 86, причем состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, болезни Альцгеймера, воспалительной кожной патологии, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.
96. Способ по п. 86, причем видом млекопитающих является человек.
97. Способ блокировки калиевого канала Kv1.3 у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–84 или его фармацевтически приемлемой соли.
98. Способ по п. 97, причем видом млекопитающих является человек.