

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393343 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.26

(51) Int. Cl. C07C 211/29 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.18

(54) ИНГИБИТОР АРГИНИНМЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110560615.X; 202110875453.9

(72) Изобретатель:

(32) 2021.05.21; 2021.07.30

Фу Синьянь, У Хайпин, Ван Мэн, Ми
Юань, Ши Хуэй, Го Цзяньнань (CN)

(33) CN

(86) PCT/CN2022/093688

(74) Представитель:

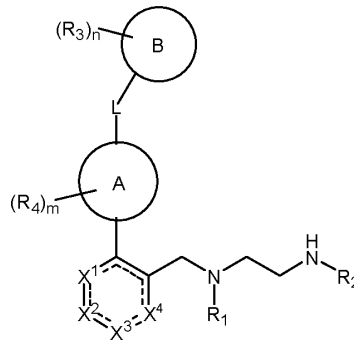
(87) WO 2022/242696 2022.11.24

Котлов Д.В., Яшмолкина М.Л.,
Лазебная Е.А. (RU)

(71) Заявитель:

ЦИТОСИНЛАБ ТЕРАПЕУТИКС КО.,
ЛТД. (CN)

(57) Представлен ингибитор аргининметилтрансферазы и его применение. В частности, предлагается соединение, которое может быть использовано в качестве ингибитора PRMT типа I, способ его получения и применение в лечении соответствующих заболеваний. Структура указанного соединения представлена формулой (I).



A1

202393343

202393343

A1

ИНГИБИТОР АРГИНИНМЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

5 Изобретение относится к области фармацевтической химии и медицины, в частности к классу соединений, ингибирующих PRMT типа I, способу их получения и применению в области лечения заболеваний.

Предшествующий уровень техники

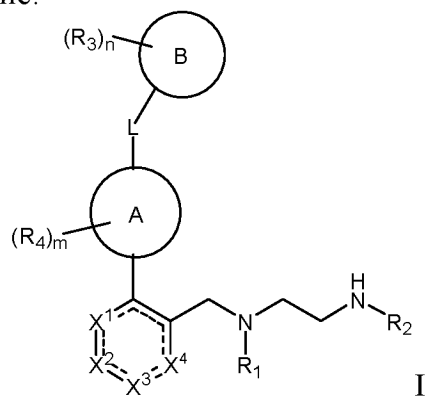
10 Метилирование аргинина в белках является очень распространенной посттрансляционной модификацией, которая широко распространена в цитоплазме и ядре. Семейство белковых аргининметилтрансфераз (PRMT) участвует в процессе метилирования аргинина в белках, который в основном использует S-аденозилметионин (SAM) в качестве донора метила для метилирования атома азота боковой цепи аргинина в белках с образованием S-аденозил-L-гомоцистеина и метилированного аргинина. Семейство PRMT содержит 9 видов изоформ PRMT. В соответствии с типом каталитической реакции, PRMT можно разделить на тип I (PRMT1\PRMT2\PRMT3\PRMT4\PRMT6\PRMT8), тип II (PRMT5\PRMT9) и тип III (PRMT7). PRMT первого типа отвечает за асимметричное диметилирование аргинина (ADMA), PRMT второго типа – за симметричное диметилирование аргинина (SDMA), а 20 PRMT третьего типа – за монометилирование аргинина (MMA).

В настоящее время многие документы подтверждают, что аномальная экспрессия PRMT типа I тесно связана с возникновением и развитием различных заболеваний. Например, было установлено, что PRMT1 играет онкогенную роль в лейкемии, раке легких, раке печени, раке желудка, раке толстой кишки, раке молочной железы, раке поджелудочной железы, раке головы и шеи, раке простаты, раке мочевого пузыря и т. д. В злокачественной глиоме обнаружена сверхэкспрессия PRMT2, что тесно связано с плохим прогнозом. У 70 % пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) наблюдалась как минимум двукратная сверхэкспрессия PRMT4. PRMT6 был сверхэкспрессирован в 52,6 % клеток рака желудка, и его экспрессия имела 30 значительную положительную корреляцию с уровнем модификации его субстрата. Между тем, PRMT типа I в основном отвечает за катализацию асимметричного диметилирования аргинина, а изменение уровня ADMA *in vivo* тесно связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, почечной недостаточностью, астмой и хроническими необструктивными заболеваниями. Следовательно, можно утверждать, 35 что аномальная экспрессия PRMT типа I связана с возникновением и развитием различных заболеваний. Таким образом, разработка новых молекул ингибиторов PRMT имеет большое значение.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 Целью настоящего изобретения является создание новых молекул ингибиторов PRMT.

Первый аспект настоящего изобретения предусматривает соединение, представленное следующей формулой I, или фармацевтически приемлемую соль или его дейтерированное соединение:



- 5 X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CR, NR и N; штриховая линия представляет собой химическую связь или отсутствие связи;
- 10 кольцо A выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично
- 15 ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного гетероцикла;
- 20 кольцо B выбрано из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, замещенного или незамещенного C_6 - C_{10} -арила, замещенного или незамещенного
- 25 5–12-членного гетероароматического кольца, замещенного или незамещенного 3–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного $-C_1$ - C_6 -алкил-6–10-членного арила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{12} -карбоцикла, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} -ацила, замещенной или незамещенной C_2 - C_{10} -эфирной группы, замещенного или
- 30 незамещенного C_6 - C_{10} -арилокси, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -амида, замещенного или незамещенного C_1 - C_4 -алкил- $S(O)_2$ и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 -алкил-SO-;
- m и n независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;
- L выбран из группы, состоящей из химических связей, -O-, $-(CHR^6)_p$ -, $-CHR^6-O$ -, $-CHR^6-C(O)-$, карбонила, S, -NH-, $-NHC(O)-$, $-NHS(O)_2$ -, $-NHC(O)NH$ -, $-NHC(S)NH$ -, $-COO$ -, $-O-S(O)_2$ -, $-COO-CH_2$ -, $-C(O)CH_2$ - и $-S(O)_2$ - или L отсутствует;
- p выбран из группы, состоящей из 1, 2 и 3;
- R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила;
- R^3 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -алкенила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкиламино, замещенного или незамещенного C_6 - C_{10} -арила,

замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₁₀-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-;

R представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₁₀-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-;

или два R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–11-членный карбоцикл или гетероцикл, причем кольцо является частично ненасыщенным или насыщенным; предпочтительно, карбоцикл или гетероцикл является 5–9-членным карбоциклом или гетероциклом, более предпочтительно 5–7-членным карбоциклом или гетероциклом (карбоцикл или гетероцикл является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим);

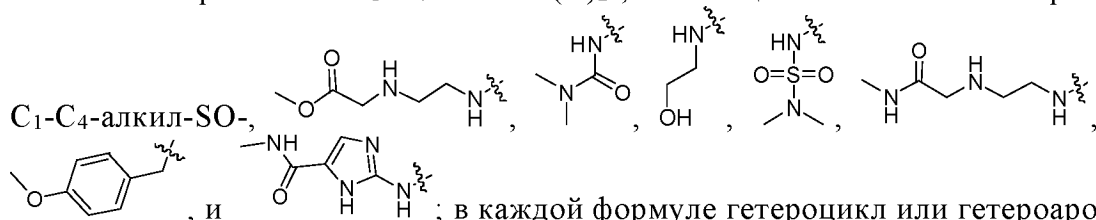
R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₁₀-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-;

или два R⁴ на одном или соседних атомах кольца вместе с атомами кольца, к

которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 3–11-членный карбоцикл или гетероцикл, причем кольцо представляет собой частично ненасыщенное кольцо, насыщенное кольцо или ароматическое кольцо;

5 R^6 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, ацила, сульфонила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, и замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкиламино;

если не указано иное, в приведенных выше формулах «замещенный» означает, что атом водорода в соответствующей группе замещен одним или несколькими
10 заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих элементов: дейтерий, тритий, галоген, гидроксил, карбоксил, тиол, бензил, оксо (=O), C_1 - C_{12} -алкоксикарбонил, C_1 - C_6 -альдегидная группа, амина, C_1 - C_6 -амид, нитро, циано, незамещенный или галогенированный C_1 - C_6 -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкил-амино, C_1 - C_6 -алкил-сульфонамид, C_1 - C_6 -алкил-уреидо, C_1 - C_6 -алкил-S-,
15 C_6 - C_{10} -арил, пяти- или шестичленный гетероарил, пяти- или шестичленный неароматический гетероциклил, пяти- или шестичленный неароматический гетероциклил-(CH₂)-, -O-(C_6 - C_{10} -арил), -O-(пяти- или шестичленный гетероарил), -NH-(C_6 - C_{10} -арил), -NH-(пяти- или шестичленный гетероарил),
20 C_1 - C_{12} -алкиламинокарбонил, незамещенный или галогенированный C_2 - C_{10} -ацил, сульфонил (-SO₂-OH), сульфаниламид (-SO₂-NH₂), фосфорил (-PO₃-OH), незамещенный или галогенированный C_1 - C_4 -алкил-S(O)₂-, незамещенный или галогенированный

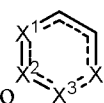


25 кольцо имеет 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O; каждый арил, гетероарил и гетероциклил может быть независимо замещен 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, трития, галогена, гидроксила, карбоксила, тиола, C_1 - C_6 -алкила и C_1 - C_6 -алкокси.

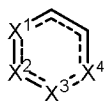
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения ароматическое кольцо, ароматическое кольцо или ароматическая система включает обычные
30 таутомеры ароматических колец, такие как пиридон, бензимидазол, бензопиразол и тому подобное.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, по крайней мере, один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

35 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо представляет собой ароматическое кольцо.



В другом предпочтительном варианте два R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–11-членный карбоцикл или гетероцикл, причем это кольцо и



кольцо вместе образуют систему ароматических колец.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения, когда кольцо В представляет собой Н, указанное m равно 2, 3, 4, 5 или 6; и по меньшей мере два R^4 на одном или соседних атомах кольца вместе с атомами кольца, к которым они
5 присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–11-членный карбоцикл или гетероцикл (кольцо представляет собой частично ненасыщенное кольцо, насыщенное кольцо или ароматическое кольцо).

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения L выбирают из группы, состоящей из: химической связи, -O-, $-(CHR^6)_p-$, $-CHR^6-O-$, $-CHR^6-C(O)-$,
10 карбонила, S, -NH-, -NHC(O)-, -COO-, -COO-CH₂-, -C(O)CH₂- и -S(O)₂- или L отсутствует.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из Н, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или
15 незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного
20 C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; и/или

R представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из Н, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного
C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–10-членного
30 гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного
35 C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; или две R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–9-членный карбоцикл или
40 гетероцикл, и кольцо является частично ненасыщенным, насыщенным или ароматическим; и/или

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^4 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкокси, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкиламино, замещенного или незамещенного C_6-C_{10} -арила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного $-C_1-C_6$ -алкил-фенила, замещенного или незамещенного C_3-C_8 -карбоцикла, замещенного или незамещенного C_2-C_6 -ацила, замещенной или незамещенной C_2-C_{10} -эфирной группы, замещенного или незамещенного C_6-C_{10} -арилокси, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -амида, замещенного или незамещенного $-C_1-C_6$ -алкил-фенила, замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкил-SO-; или две R^4 , расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–9-членный карбоцикл или гетероцикл, и кольцо является частично ненасыщенным или насыщенным.

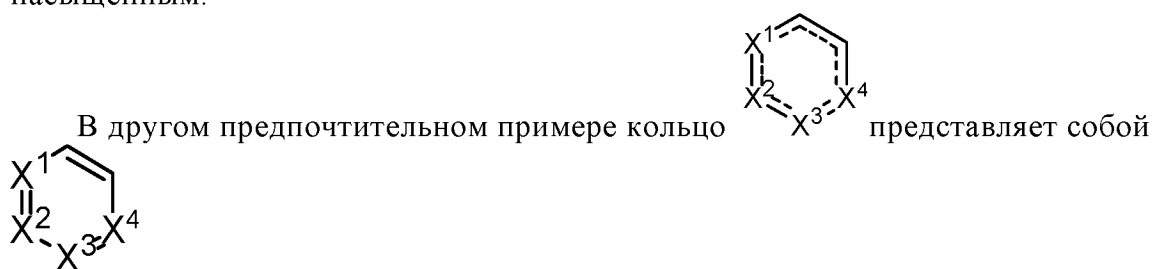
В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо В выбрано из группы, состоящей из: H или замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероароматического кольца, замещенного или незамещенного 3–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C_3-C_{12} -карбоцикла.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^3 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкокси, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкиламино, замещенного или незамещенного C_6-C_{10} -арила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного C_2-C_6 -ацила, замещенной или незамещенной C_2-C_6 -эфирной группы, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -амида, замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкил-SO-; и/или

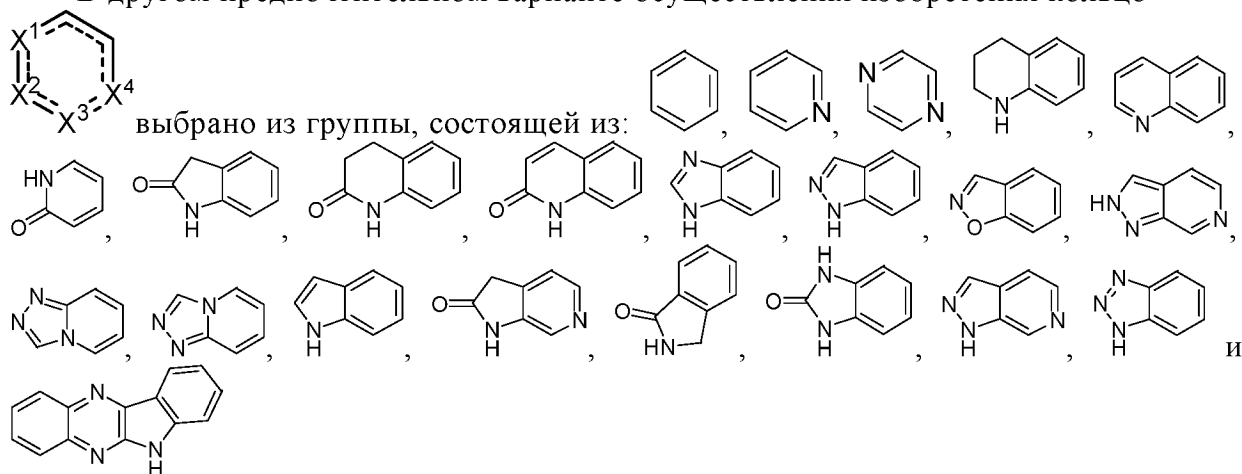
R представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкокси, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -алкиламино, замещенного или незамещенного C_2-C_6 -ацила, замещенной или незамещенной C_2-C_6 -эфирной группы, замещенного или незамещенного C_1-C_6 -амида, замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C_1-C_4 -алкил-SO-; или две R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами кольца, к которым они

присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–7-членный карбоцикл или гетероцикл; и/или

- 5 R^4 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_3 - C_8 -карбоцикла, замещенного или незамещенного C_2 - C_6 -ацила, замещенной или незамещенной C_2 - C_{10} -эфирной группы, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -амида, замещенного или незамещенного C_1 - C_4 -алкил- $S(O)_2$ - и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 -алкил-SO-; или две R^4 на соседних атомах кольца, вместе с
- 10 атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–9-членный карбоцикл и кольцо является частично ненасыщенным или насыщенным.

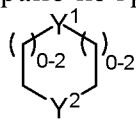


- 15 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо



- 20 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо В выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C_6 - C_{10} -арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C_3 - C_{12} -карбоцикла.

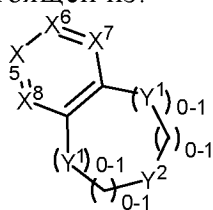
- 25 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



, где Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CHR^6 и NR^6 ; 0–2 означает, что число атомов углерода может быть 0, 1 или 2; и L-V структура может быть расположена на Y^1 , Y^2 или других атомах кольца (предпочтительно на Y^1 , Y^2);

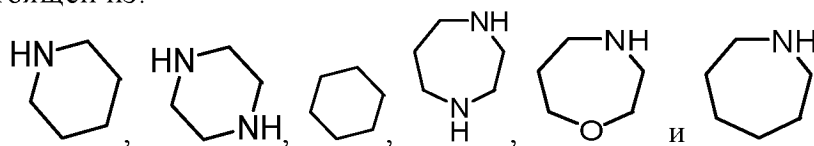
30

или кольцо А вместе с двумя R⁴ образуют группу, выбранную из группы, состоящей из:



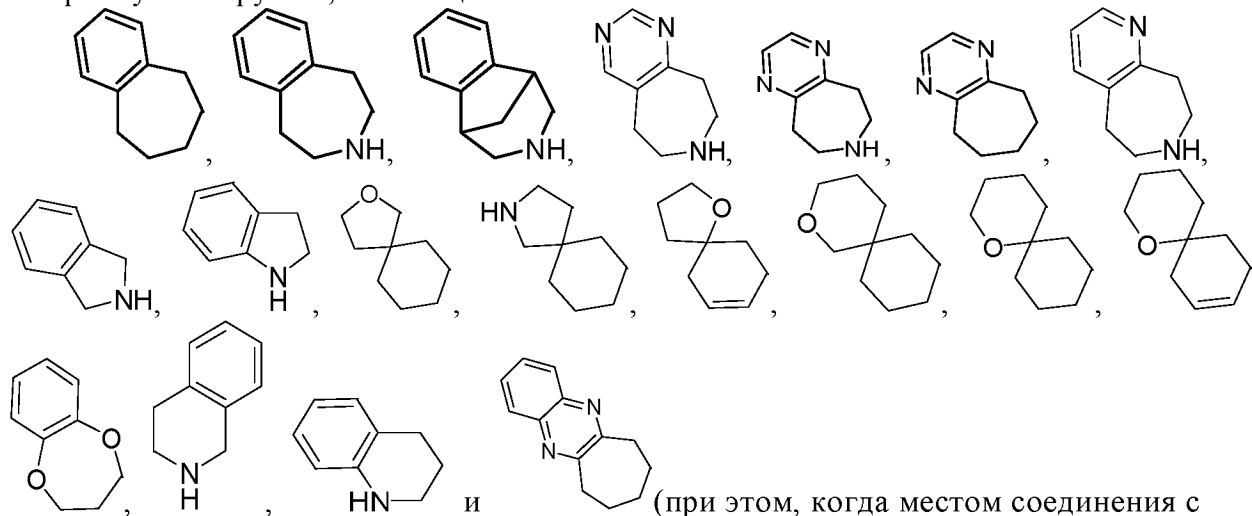
5 где Y¹ и Y² каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CHR⁶, O и NR⁶; X⁵, X⁶, X⁷ и X⁸ каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CR⁶ и N.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо А представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:



10 соединения, связанным с другими структурными фрагментами или заместителями, является NH, атом водорода на NH теряется с образованием места соединения);

или кольцо А вместе с двумя R⁴ образуют замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

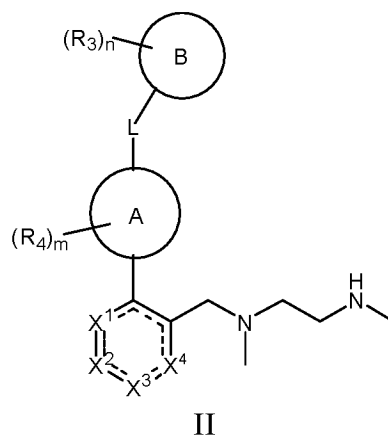


15 (при этом, когда местом соединения с другими структурными фрагментами или заместителями является NH, атом водорода на NH теряется для образования места соединения).

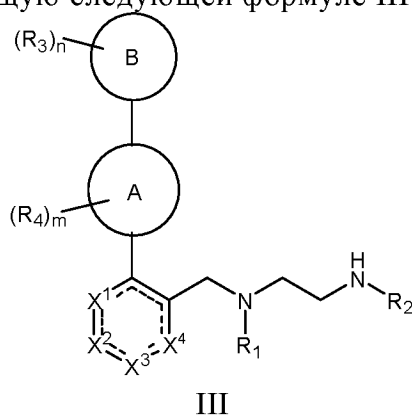
20 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения заместители на кольце А представляют собой группы, выбранные из группы, состоящей из: H, галогена, циано, amino, нитро, карбонила, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламина, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной

25 C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле II:



5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле III:



где,

10 кольцо А выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного гетероцикла;

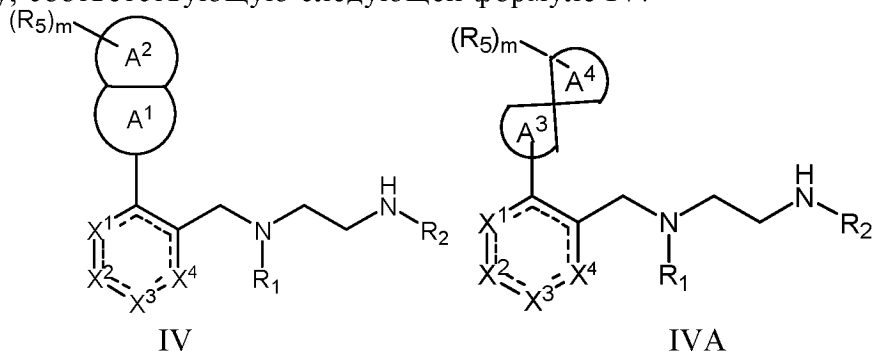
15 кольцо В выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 3–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃–C₁₂-гетероцикла;

20 предпочтительно, R³ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-SO-;

25 предпочтительно, R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного

или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле IV:



где,

кольцо A¹ выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–8-членного гетероцикла;

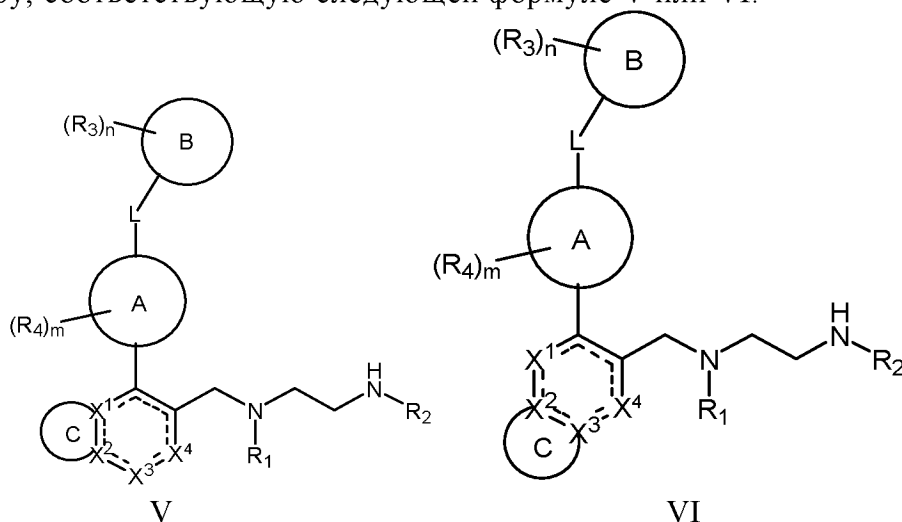
кольцо A² выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла; и кольцо A² слито с кольцом A¹;

кольцо A³ и кольцо A⁴, каждое из которых независимо выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 3–8-членного гетероцикла;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; R⁵ выбрана из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси или гетероарилокси, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-ариламино или гетероариламино, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или

незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; и R⁵ может быть расположена на кольце A¹, кольце A², кольце A³ или кольце A⁴.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение имеет структуру, соответствующую следующей формуле V или VI:



где кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 5–7-членный гетероцикл или замещенный или незамещенный 5–6-членный гетероарил;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–6-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного гетероцикла;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла;

предпочтительно, R³ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонилла, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-SO-;

предпочтительно, R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонилла, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или

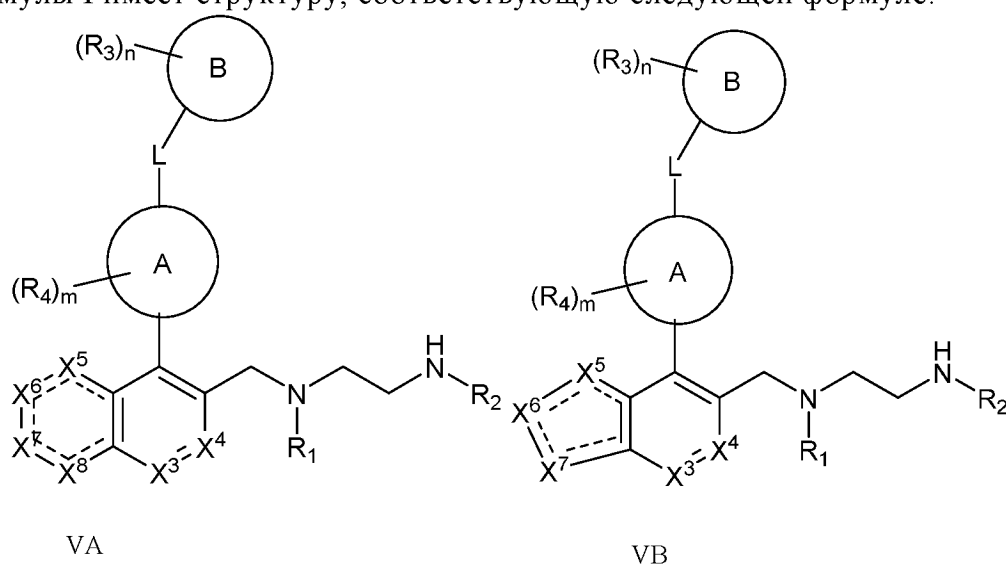
незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-

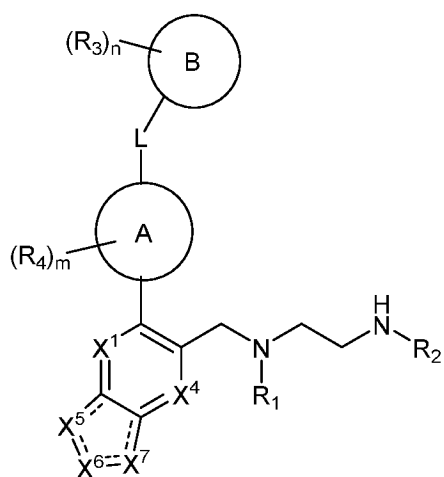
5 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо C выбрано из группы, состоящей из бензольного кольца, 5-7-членного гетероароматического кольца и 5-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла.

10 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо A выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5-6-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5-7-членного гетероцикла;

15 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения кольцо B выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5-7-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4-12-членного гетероцикла, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла.

20 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение формулы I имеет структуру, соответствующую следующей формуле:





VIA

X⁵, X⁶, X⁷ и X⁸ независимо выбраны из группы, состоящей из: C(R)₂, NR, CR и N; штриховые линии представляют собой химические связи или отсутствие связи.

Во втором аспекте настоящего изобретения приведена фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы I, описанного в первом аспекте настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, адъювантов, расходных материалов и/или разбавителей.

В третьем аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения формулы I, описанного в первом аспекте настоящего изобретения, или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с PRMT; предпочтительно PRMT представляет собой PRMT типа I.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения заболевание выбрано из группы, состоящей из опухоли, сердечно-сосудистого заболевания, нейродегенеративного заболевания, малярии, СПИДа, подагры, диабета, почечной недостаточности, хронического заболевания легких, окулофарингеальной мышечной дистрофии, кокаиновой зависимости, легочной гипертензии, бокового амиотрофического склероза и алкогольного цирроза.

В другом предпочтительном варианте опухоль выбрана из любой из следующих: рак мозга, глиобластома, лейкемия, лимфома, синдром Баннаяна-Зонана, болезнь Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло, рак молочной железы, опухоль Вильмса, саркома Юинга, рабдомиосаркома, эпендимома, медуллобластома, рак толстой кишки, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак почки, рак легких, рак печени, меланома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, саркома, остеосаркома, гигантоклеточная опухоль кости и рак щитовидной железы.

Следует понимать, что в рамках объема настоящего изобретения вышеупомянутые технические особенности настоящего изобретения и технические особенности, конкретно описанные ниже (например, варианты осуществления), могут быть

объединены друг с другом для формирования нового или предпочтительного технического решения. Ограниченное пространством, оно здесь повторяться не будет.

Подробное описание изобретения

5 Благодаря обширным и глубоким исследованиям авторы настоящего изобретения впервые неожиданно обнаружили класс соединений, обладающих ингибирующим PRMT действием. На этой основе было создано настоящее изобретение.

Термины

10 В настоящем документе галоген представляет собой F, Cl, Br или I.

В настоящем изобретении, если не указано иное, используемые здесь термины имеют обычное значение, известное специалистам в данной области. В настоящем изобретении все химические формулы предназначены для охвата любых возможных оптических или геометрических изомеров (таких как R-форма, S-форма или рацемат, или цис-транс-изомеры алкенов и т. д.), если не указано иное.

15 В настоящем изобретении термин «C₁-C₆-алкил» относится к прямому или разветвленному алкилу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, и включает, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил и т. д.; предпочтительно, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

20 В настоящем изобретении термин «C₁-C₆-алкокси» относится к прямому или разветвленному алкокси, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, включая, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и т. д.

25 В настоящем изобретении термин «C₂-C₆-алкенил» относится к прямому или разветвленному алкенилу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода, имеющему двойную связь, включая, без ограничения, этенил, пропенил, бутенил, изобутенил, пентенил и гексенил и т. д.

30 В настоящем изобретении термин «C₂-C₆-алкинил» относится к прямой или разветвленной алкинильной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, имеющей тройную связь, включая, без ограничения, этинил, пропирил, бутинил, изобутинил, пентинил и гексинил, и т. д.

35 В настоящем изобретении термин «C₃-C₁₀-циклоалкил» относится к циклическому алкилу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода на кольце, включая, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклодецил и т. д. Термины «C₃-C₈-циклоалкил», «C₃-C₇-циклоалкил» и «C₃-C₆-циклоалкил» имеют схожие значения.

40 В настоящем изобретении термин «C₃-C₁₀-циклоалкенил» относится к циклическому алкенилу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода в кольце, включая, без ограничения, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, циклодецил и т. д. Термин «C₃-C₇-циклоалкенил» имеет аналогичное значение.

В настоящем изобретении термин «C₁-C₁₂-алкоксикарбонил» относится к

алкоксикарбонилу, содержащему от 1 до 12 атомов углерода в алкильной цепи, включая, без ограничения, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил и тому подобное.

5 В настоящем изобретении термин «С₁-С₁₂-алкиламинокарбонил» относится к алкиламинокарбонильной группе, содержащей от 1 до 12 атомов углерода в алкильной цепи, включая, без ограничения, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил, пропиламинокарбонил, изопропиламинокарбонил, трет-бутиламинокарбонил, бензиламинокарбонил, диметиламинокарбонил и тому подобное.

10 В настоящем изобретении термин «С₅-С₉-фуранозил» относится к фуранозильной группе, содержащей от 5 до 9 атомов углерода, где положение-1 гликозила связано с основной цепью, включая, без ограничения, рибофуранозил, дезоксирибофуранозил, галактофуранозил и т. д.

15 В настоящем изобретении термин «С₅-С₉-пиранозил» относится к пиранозильной группе, содержащей от 5 до 9 атомов углерода, где положение-1 гликозила связано с основной цепью, включая, без ограничения, глюкопиранозил, глюкоуроновой кислоты глюкопиранозил, рамнопиранозил, галактопиранозил, маннопиранозил, ксилопиранозил и т. д.

20 В настоящем изобретении термин «ароматическое кольцо» или «арил» имеет одинаковое значение, предпочтительно «арил» представляет собой «С₆-С₁₂-арил» или «С₆-С₁₀-арил». Термин «С₆-С₁₂-арил» относится к ароматической кольцевой группе, содержащей от 6 до 12 атомов углерода без гетероатомов в кольце, такой как фенил, нафтил и тому подобное. Термин «С₆-С₁₀-арил» имеет аналогичное значение.

25 В настоящем изобретении термин «гетероароматическое кольцо» или «гетероарил» имеет аналогичное значение и относится к гетероароматической группе, содержащей от одного до нескольких гетероатомов. Гетероатомы в данном случае включают кислород, серу и азот. Например, фурил, тиенил, пиридил, пирозолил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, имидазолил, тетразолил и тому подобное. Гетероароматическое кольцо может быть соединено с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, где кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарил может быть необязательно замещенным или незамещенным.

35 В настоящем изобретении термин «3–12-членный гетероциклический» относится к насыщенной или ненасыщенной 3–12-членной циклической группе, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота в кольце, таких как диоксол и т. д. Термин «3–7-членный гетероциклический» имеет аналогичное значение.

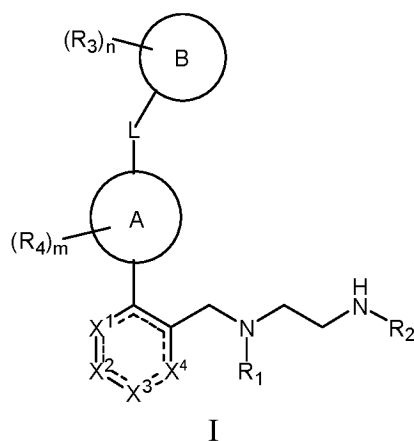
40 В настоящем изобретении термин «замещенный» означает, что один или несколько атомов водорода в определенной группе замещены определенным заместителем. Конкретные заместители – это соответствующие заместители, описанные выше, или заместители, присутствующие в каждом примере. Если не указано иное, замещенная группа может иметь заместитель, выбранный из определенной группы, в любом замещаемом положении, и заместители могут быть одинаковыми или разными в каждом положении. Циклический заместитель, такой как гетероциклоалкил, может

быть присоединен к другому кольцу, такому как циклоалкил, с образованием спирибициклической кольцевой системы, например, двух колец, имеющих общий атом углерода. Специалисты в данной области понимают, что комбинации заместителей, рассматриваемые в настоящем изобретении, являются стабильными или химически осуществимыми. Заместители могут быть, например, такими (но не ограничиваются ими): C₁-C₈-алкил, C₂-C₈-алкенил, C₂-C₈-алкинил, C₃-C₈-циклоалкил, 3-12-членный гетероциклический, арил, гетероарил, галоген, гидроксил, карбоксил (-COOH), C₁-C₈-альдегидная группа, C₂-C₁₀-ацил, C₂-C₁₀-эфирная группа, C₁-C₁₂-алкоксикарбонил, amino, алкокси, C₁-C₁₀-сульфонил и т. д.

10

Соединения, ингибирующие PRMT

Настоящее изобретение представляет класс соединений, обладающих ингибирующей PRMT активностью, или их фармацевтически приемлемые соли или дейтерированные соединения:



15

где определение каждой группы соответствует описанному выше. В настоящем изобретении предпочтительные соединения имеют структуру, показанную в любом из примеров соединений P001-P448.

20

Фармацевтическая композиция и способ применения

Поскольку соединение настоящего изобретения обладает превосходной активностью ингибирования PRMT типа I, соединение настоящего изобретения и его различные кристаллические формы, фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, гидраты или сольваты, а также фармацевтические композиции, содержащие соединение настоящего изобретения в качестве основного активного ингредиента, могут быть использованы для лечения, профилактики и облегчения последствий заболеваний, вызванных аномальной активностью или экспрессией PRMT.

25

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения включает соединение настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемую соль в безопасном и эффективном количественном диапазоне, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. Где «безопасное и эффективное количество» относится к такому количеству соединения, которого достаточно для очевидного улучшения состояния без появления серьезных побочных эффектов. Обычно

30

фармацевтическая композиция содержит 1–2000 мг соединения по настоящему изобретению на дозу, более предпочтительно 5–500 мг соединения по настоящему изобретению на дозу. Предпочтительно, «одна доза» представляет собой капсулу или таблетку.

5 «Фармацевтически приемлемый носитель» означает один или несколько совместимых твердых или жидких наполнителей или гелеобразных веществ, которые подходят для медицинского применения и должны обладать достаточной чистотой и низкой токсичностью. «Совместимость» здесь относится к способности компонентов композиции смешиваться друг с другом и с соединениями изобретения без
10 существенного снижения эффективности соединений. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают целлюлозу и ее производные (такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза натрия, ацетат целлюлозы и т. д.), желатин, тальк, твердые смазывающие вещества (такие как стеариновая кислота, магния стеарат), кальция сульфат, растительное масло (такое как соевое масло,
15 кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и т. д.), полиолы (такие как пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит), эмульгаторы (например, Tween® и т. д.), смачивающие вещества (такие как натрия додецилсульфат), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, апирогенная вода и т. д.

Способы введения соединений или фармацевтических композиций настоящего изобретения специфически не ограничен, и типичный способ введения включает,
20 помимо прочего, пероральное, внутриопухоловое, ректальное, парентеральное (внутривенное, внутримышечное или подкожное) и местное введение.

Твердые лекарственные формы для приема внутрь включают капсулы, таблетки, драже, порошки и гранулы. В указанных твердых лекарственных формах активное
25 соединение смешивают по меньшей мере с одним обычным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как натрия цитрат или кальция фосфат, или со следующими ингредиентами: (a) наполнитель или компатибилизатор, такой как крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; (b) клеящие вещества, такие как гидроксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин,
30 поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; (c) увлажняющие агенты, такие как глицерин; (d) разрыхлители, такие как агар, кальция карбонат, картофельный крахмал или крахмал маниоки, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и натрия карбонат; (e) вещества, замедляющие растворение, такие как парафин; (f) ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; (g) смачивающие
35 вещества, такие как цетиловый спирт и глицерина моностеарат; (h) адсорбенты, такие как каолин; и (i) смазывающие вещества, такие как тальк, кальция стеарат, магния стеарат, твердый полиэтиленгликоль, натрия додецилсульфат или их смеси. Лекарственные формы в виде капсул, таблеток и драже могут также содержать буферизующие вещества.

40 Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, сахаросодержащие драже, капсулы и гранулы, могут быть изготовлены с использованием материалов для нанесения покрытий, например, оболочек, и других материалов, хорошо известных в

данной области. Они могут содержать вещество, придающее непрозрачность, и высвобождение активного соединения в такой композиции может происходить замедленно в части пищеварительного тракта. Примерами компонентов для встраивания могут быть полимерные вещества и восковые вещества. При необходимости активное соединение может также образовывать микрокапсулы с одним или несколькими вспомогательными веществами, описанными выше.

К жидким лекарственным формам для приема внутрь относятся фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или настойки. В дополнение к активным соединениям жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в этой области, такие как вода или другие растворители, сжижающие агенты и эмульгаторы, например, этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид и масла, особенно хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или их смеси.

Помимо этих инертных разбавителей, в композицию могут входить вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы, суспендирующие вещества, подсластители, ароматизаторы и специи.

Помимо активного соединения, суспензия может содержать суспендирующие агенты, такие как этоксилированный изооктадеканол, полиоксиэтиленсорбит и дегидратированные эфиры сорбита, микрокристаллическая целлюлоза, метаноловый алюминий, агар и любые их смеси.

Композиция для парентерального введения может включать физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для повторного растворения в стерильных инъекционных растворах или дисперсиях. К подходящим водным и неводным носителям, разбавителям, растворителям или наполнителям относятся вода, этанол, многоатомные спирты, а также их подходящие смеси.

Лекарственные формы соединения изобретения для местного применения включают мази, порошки, пластыри, пропелленты и ингаляторы. Активный ингредиент смешивают в стерильных условиях с физиологически приемлемым носителем и любыми консервантами, буферизирующими веществами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Соединение настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с другими фармацевтически приемлемыми соединениями. В некоторых предпочтительных вариантах соединения настоящего изобретения можно вводить вместе с другими низкомолекулярными соединениями с образованием PROTAC или с другими высокомолекулярными соединениями, такими как моноклональные антитела, с образованием ADC.

При применении фармацевтической композиции млекопитающим, нуждающимся в лечении (например, людям), вводят безопасное и эффективное количество соединения настоящего изобретения, где дозировка во время введения является фармацевтически считающейся эффективной дозой, которая обычно составляет от 1 до 2000 мг в сутки,

более предпочтительно от 5 до 500 мг в сутки для человека с массой тела 60 кг.

Разумеется, при определении конкретной дозировки необходимо учитывать способ введения препарата, состояние здоровья пациента и другие факторы, которые находятся в компетенции опытных врачей.

5

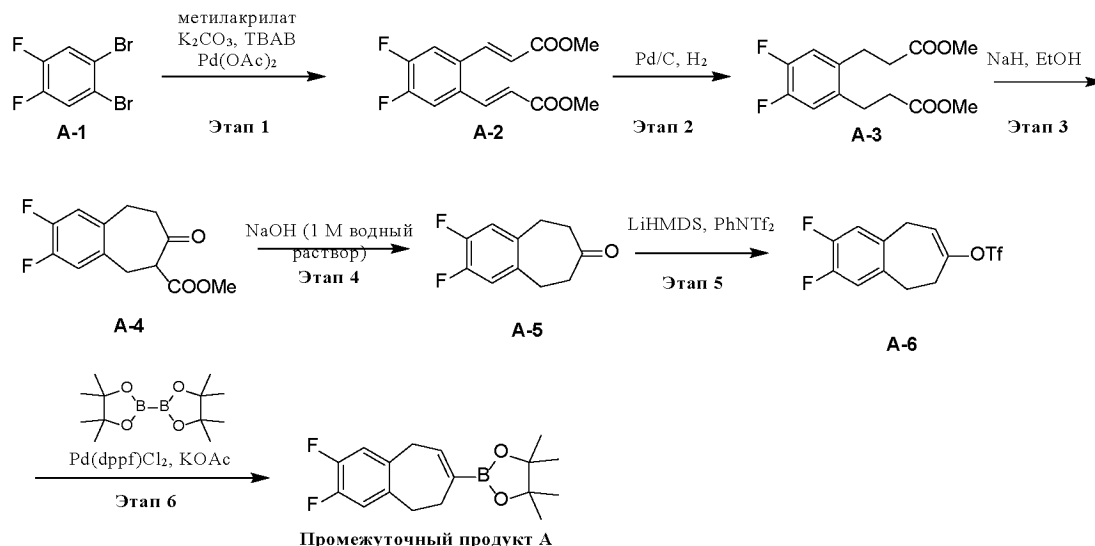
Настоящее изобретение более подробно описано ниже в связи с конкретными вариантами осуществления. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации изобретения и не ограничивают его объем. Экспериментальные методы в следующих примерах, в которых не указаны конкретные условия, обычно основаны на обычных условиях или условиях, рекомендованных производителем. Если не указано иное, процентное содержание и порции рассчитывают по массе.

10

Общие методы синтеза:

Синтез промежуточного продукта 1: синтез 2-(2,3-дифтор-6,9-дигидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточный продукт А):

15



20

Этап 1: к раствору 1,2-дибром-4,5-дифторбензола (А-1) (2,0 г, 7,36 ммоль) и метилакрилата (1,90 г, 22,1 ммоль, 1,99 мл) в диметилформамиде (10 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (2,37 г, 7,36 ммоль) и калия карбонат (2,54 г, 18,4 ммоль).

25

После замены реакционного раствора азотом в течение 1 мин, добавляли палладия ацетат (33,03 мг, 147 ммоль), и перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали и промывали ретентат 3 раза этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), высушивали над магния сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 15 % этилацетата в петролейном эфире) с получением (2E,2'E)-диметил 3,3'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)диакрилата (А-2) (6,0 г, 21,26 ммоль, выход 96,3 %), в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,93 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 6,31 (d, 2H), 3,85 (s, 6H)

30

Этап 2: к раствору (2E,2'E)-диметил 3,3'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)диакрилата (А-2)

(6,0 г, 21,3 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли палладиевую чернь (1,0 г, 10 %), дегазировали реакционный раствор при пониженном давлении и многократно заменяли атмосферу водорода, затем перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Реакционный раствор фильтровали с помощью диатомовой земли и трижды промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 15 % этилацетат в петролейном эфире) с получением диметил-3,3'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)дипропионата (А-3) (5,8 г, 20,26 ммоль, выход 95,31 %), в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 6,98 (t, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,94 (t, 4H), 2,61 (t, 4H);

Этап 3: перемешанный раствор диметил-3,3'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)дипропионата (А-3) (1,0 г, 3,49 ммоль) в ксилоле (5 мл) при 95 °С медленно добавляли в суспензию NaN (209,59 мг, 5,24 ммоль, чистота 60 %) в ксилоле (5 мл), при этом перед добавлением 1 мл раствора 3,3'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)дипропионата (А-3) в ксилоле добавляли одну каплю безводного этанола. После добавления температура реакции повышалась до 115 °С, и реакция продолжалась при этой температуре в течение 1,5 ч. Параллельно проводили шесть реакций. Завершение реакции и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. 6 реакций объединяли, охлаждали ледяной водой (30 мл) и 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты (30 мл) и экстрагировали 3 раза этилацетатом (40 мл). Органический слой сушили над магния сульфатом, фильтровали, и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта метил-2,3-дифтор-7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-6-карбоксилат (А-4) (5,3 г) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 254,7 [M+H]⁺, 268,8 [M+14]⁺;

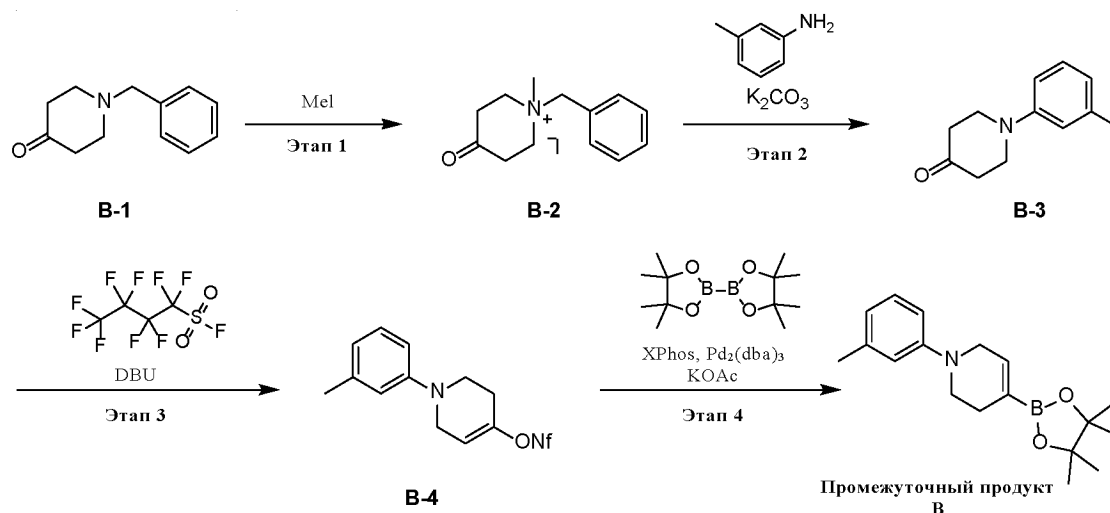
Этап 4: к раствору метил-2,3-дифтор-7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-6-карбоксилата (А-4) (5,3 г, 20,85 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли натрия гидроксид (1 М водный раствор, 62,5 мл), и подвергали реакционный раствор реакции в течение 2 ч при 90 °С. Завершение реакции и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 12 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,3-дифтор-8,9-дигидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7(6H)-она (А-5) (2,6 г, 13,2 ммоль, с выходом 78,9 %) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,06 (t, 2H), 2,78–2,95 (m, 4H), 2,53–2,69 (m, 4H),

Этап 5: к раствору 2,3-дифтор-8,9-дигидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7(6H)-она (А-5) (1,0 г, 5,10 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли лития бис(триметилсилил)амид (1 М раствор тетрагидрофурана, 5,61 мл) при -70 °С, затем

проводили реакцию при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч в защитной атмосфере азота. К реакционному раствору добавляли N-фенилбис(трифторметансульфонил)имид (2,00 г, 5,61 ммоль) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и затем медленно нагревали до комнатной температуры в течение 15 ч. Завершение реакции подтверждали методом ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 8:1, $R_f = 0,8$). Реакционный раствор охлаждали водой (25 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органический слой сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 5 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,3-дифтор-6,9-дигидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ила трифторметансульфоната (**A-6**) (1,27 г, 3,87 ммоль, выход 75,91 %), в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 6,87–7,09 (m, 2H), 5,89–5,97 (m, 1H), 3,35–3,49 (m, 2H), 2,89–3,02 (m, 2H), 2,55–2,75 (m, 2H);

Этап 6: к раствору 2,3-дифтор-6,9-дигидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ила трифторметансульфоната (**A-6**) (1,27 г, 3,87 ммоль) и бис(пинаколато)дибората (1,08 г, 4,26 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли натрия ацетат (1,14 г, 11,61 ммоль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия хлорид (283,09 мг, 386,89 мкмоль), затем в реакционный раствор добавляли азот в течение 1 мин и проводили реакцию при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ при перемешивании в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. Полное расходование исходного сырья и образование новых пятен определяли методом ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 8:1, $R_f = 0,8$). Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Высушивали органический слой над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 3 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-(2,3-дифтор-6,9-дигидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (**промежуточный продукт A**) (880 мг, 2,880 ммоль, выход 74,3 %), в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 6,95 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,54–6,69 (m, 1H), 3,45–3,58 (m, 2H), 2,87–3,01 (m, 2H), 2,29–2,54 (m, 2H), 1,25 (s, 12H)

Синтез промежуточного продукта 2: синтез 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(m-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (промежуточный продукт B):



Этап 1: к раствору 1-бензилпиперидин-4-она (B-1) (100 г, 528 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (700 мл) добавляли йодометан (90,0 г, 634 ммоль, 39,5 мл, 1,2 экв.) и перемешивали реакционный раствор при 20 °С в течение 16 ч, при этом белое твердое вещество выпало в осадок. Реакционный раствор фильтровали, дважды промывали ретентат сухим ацетоном (200 мл), собирали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 1-бензил-1-метил-4-оксопиперидин-1-йодида (B-2) (297 г, 897 ммоль, выход 84,86 %), в виде неокрашенного белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе без очистки.

Этап 2: мутный раствор 1-бензил-1-метил-4-оксопиперидин-1-йодида (B-2) (162 г, 489 ммоль, 1,3 экв.) в этаноле (400 мл) и воде (200 мл) порциями добавляли к раствору 3-метиланилина (40 г, 373 ммоль, 1,0 экв.) и калия карбоната (7,74 г, 56,0 ммоль, 0,15 экв.) в этаноле (500 мл), перемешивали реакционный раствор при 90 °С еще в течение 40 мин. Завершение реакции и образование новых пятен определяли методом ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 4:1, $R_f = 0,5$). Реакционный раствор разбавляли водой (300 мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органический слой сушили над магния сульфатом, фильтровали, фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 12 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-(*m*-толил)пиперидин-4-она (B-3) (59 г, 312 ммоль, 83,5 % выход) в виде желтого сиропа; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,21 (t, 1H), 6,79–6,89 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 3,61 (t, 4H), 2,59 (t, 4H), 2,35 (s, 3H)

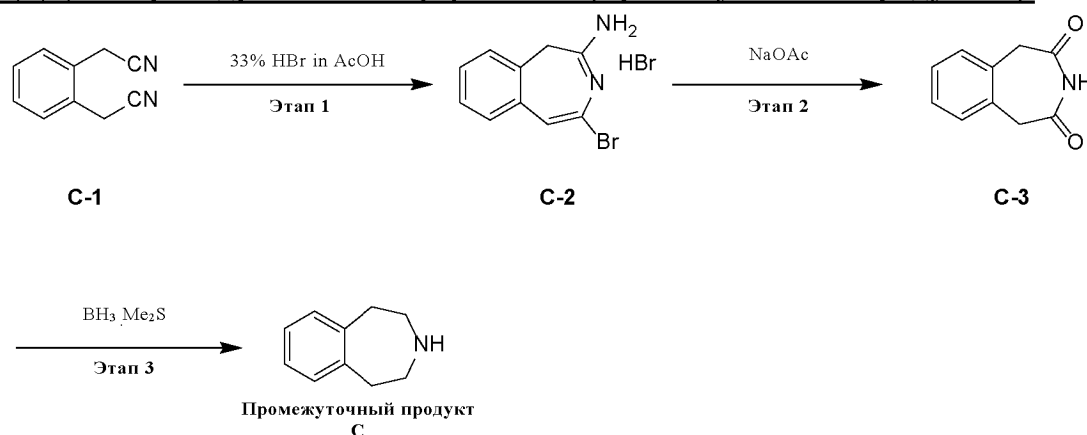
Этап 3: к раствору 1-(*m*-толил)пиперидин-4-она (B-3) (90 г, 475 ммоль, 1 экв.) и 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нафторбутан-1-сульфонилфторида (216 г, 715 ммоль, 1,5 экв.) в тетрагидрофуране (1200 мл) добавляли по каплям DBU (217 г, 1,43 моль, 215 мл, 3 экв.) при 0 °С, перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 3 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли водой (1 л), доводили до pH 3–4 с помощью 10 % раствора фосфорной кислоты и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (1 л) 3 раза. Органический слой высушивали над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт диспергировали в петролейном эфире (1,5 л) и перемешивали при 20 °С в течение 1 ч, фильтровали и

концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта

1-(м-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил-1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонат (В-4) (175 г) в виде желтого масла, который использовали непосредственно на следующем этапе без очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 472,1 [M+H]^+$;

Этап 4: две реакции проводили параллельно. К раствору 1-(м-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил-1,1,2,2,3,3,4,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (В-4) (70 г, 148 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан) (42,0 г, 165 ммоль, 1,11 экв.) в 1,4-диоксане (1000 мл) добавляли калия ацетат (44 г, 448 ммоль), затем реакционный раствор дегазировали при пониженном давлении и многократной смене азота, далее добавляли 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил (4,3 г, 9,02 ммоль, 0,06 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (4,10 г, 4,47 ммоль, 0,03 экв.), перемешивали реакционный раствор при 90 °С в защитной атмосфере азота в течение 16 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, ретентат промывали петролейным эфиром (500 мл) 3 раза, и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (силикагель, 5 % этилацетат в петролейном эфире) с получением неочищенного продукта, который промывали н-пентаном (150 мл) с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(м-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (промежуточный продукт В) в виде желтого твердого вещества (32 г, 101,60 ммоль, выход 34,21 %, чистота 95 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 300,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,10–7,22 (m, 1H), 6,70–6,81 (m, 2H), 6,56–6,69 (m, 2H), 3,76–3,83 (m, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,38–2,45 (m, 2H), 2,38–2,46 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (s, 12H)

Синтез промежуточного продукта 3: синтез 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (промежуточный продукт С).



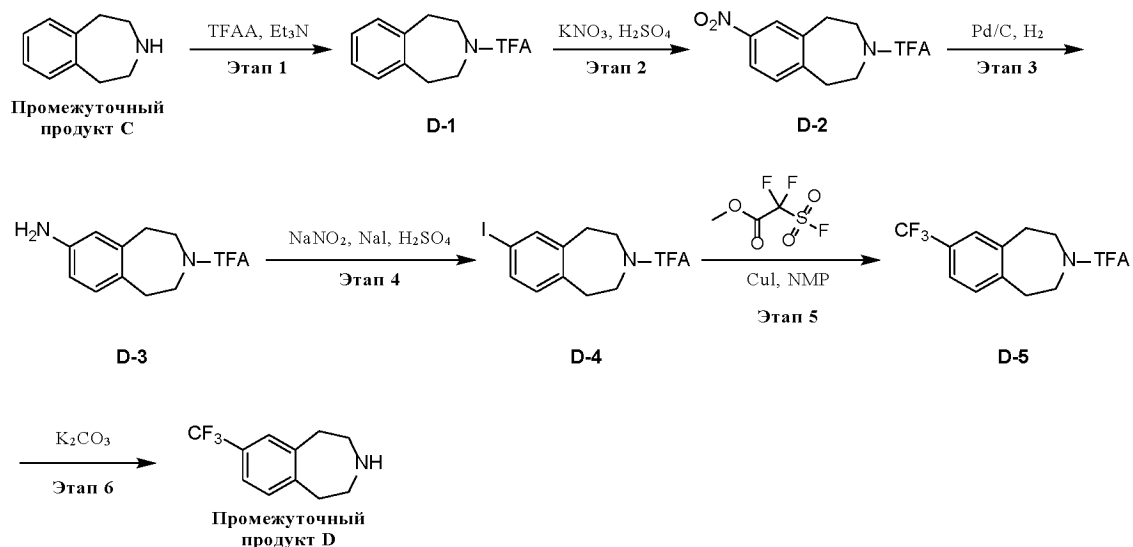
Этап 1: к раствору 2,2'-(1,2-фенилен)диацетонитрила (С-1) (50 г, 320,14 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) медленно добавляли водорода бромид (196,23 г, 800,34 ммоль, 33 % раствор водорода бромид в уксусной кислоте) в течение 1 ч при 25 °С. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. Полученный реакционный раствор

5 фильтровали и промывали изопропиловым эфиром с получением твердого соединения, которое высушивали при пониженном давлении с получением 4-бром-1Н-бензо[d]азепин-2-амин (С-2) в виде ярко-желтого твердого вещества. Ярко-желтый неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем

10 **Этап 2:** раствор 4-бром-1Н-бензо[d]азепин-2-амин (С-2) (88 г, 276,72 ммоль, гидробромида гидрохлорид) в воде (600 мл) нагревали до 85 °С и пошагово добавляли натрия ацетат (29,51 г, 359,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 95 °С и перемешивали в течение 6 ч. Завершение реакции определяли методом ТСХ. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали с получением твердого соединения и промывали водой для получения неочищенного продукта 1Н-бензо[d]азепин-2,4(3Н,5Н)-дион (С-3) (47 г) в виде розового твердого вещества. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без очистки.

15 **Этап 3:** к раствору 1Н-бензо[d]азепин-2,4(3Н,5Н)-диона (С-3) (47 г, 268,29 ммоль) в толуоле (50 мл) медленно по каплям добавляли раствор ди-метилсульфоксида боргидрида (10 М, 80,49 мл) в атмосфере азота. Розовый реакционный раствор нагревали до 110 °С и перемешивали в течение 6 ч. Обнаружение методом ТСХ ($R_f = 0,40$) показало полную реакцию исходного сырья. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, медленно по каплям добавляли метанол (115 мл), после добавления реакционный раствор нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждали до 20 °С, добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в диоксане, доводили рН реакционного раствора до 4–5, и перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную суспензию фильтровали с получением 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепина (**промежуточный продукт С**) (26 г, 141 ммоль, выход 52,7 %, гидрохлорид) в виде розового твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 9,50 (br, 2H), 7,14–7,24 (m, 4H), 3,10–3,20 (m, 8H);

30 **Синтез промежуточного продукта 4: синтез 7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепина (промежуточный продукт D):**



Этап 1: к раствору 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (промежуточный продукт С) (11 г свободного основания, 74,72 ммоль) в дихлорметане (220 мл) добавляли триэтиламин (9,07 г, 89,7 ммоль) при 25 °С в защитной атмосфере азота, затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (18,8 г, 89,7 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционный раствор при температуре 0 °С в течение 1 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор последовательно промывали один раз насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (200 мл), два раза 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты (200 мл) и один раз насыщенной соленой водой (200 мл). Органическую фазу сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 13 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-2,2,2-трифторэтанона (**D-1**) (16 г, 65,8 ммоль, выход 88,0 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 244,1$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,15–7,24 (m, 4H), 3,77–3,83 (m, 2H), 3,70–3,75 (m, 2H), 2,98–3,04 (m, 4H);

Этап 2: две реакции проводили параллельно. 1-(4,5-Дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-2,2,2-трифторэтанон (**D-1**) (8,0 г, 32,9 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (32 мл) при 0 °С и перемешивали смесь в течение 10 мин с получением серовато-желтого раствора. Далее порциями добавляли калия нитрат (2,66 г, 26,3 ммоль) в течение 20 мин при 0 °С и перемешивали реакционный раствор при 0 °С в течение 30 мин. Полное расходование исходного сырья определяли методом ТСХ. Реакционный раствор медленно выливали в ледяную воду (50 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали один раз насыщенной соленой водой (50 мл), сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 15 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,2,2-трифтор-1-(7-нитро-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)этанона (**D-2**) (8,6 г, 29,8 ммоль, выход 45,2 %, чистота 99,7 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:

(ИЭР) $m/z = 288,9$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,05–8,10 (m, 2H), 7,32–7,39 (m, 1H), 3,80–3,87 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,09–3,17 (m, 4H)

Этап 3: к раствору

2,2,2-трифтор-1-(7-нитро-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)этанона (**D-2**) (4,3 г, 14,9 ммоль) в метаноле (130 мл) добавляли 10 % влажную палладиевую чернь (794 мг, 746 мкмоль) в защитной атмосфере азота, над суспензией трижды заменяли атмосферу водорода из баллона и перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 16 ч в атмосфере водорода. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Далее фильтровали реакционный раствор, фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 30 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 1-(7-амино-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-2,2,2-трифторэтанона (**D-3**) в виде ярко-желтого твердого вещества (6,6 г, 25,5 ммоль, выход 85,4 %, чистота 99,7 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 259,0$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 6,94 (dd, 1H), 6,47–6,55 (m, 2H), 3,71–3,78 (m, 2H), 3,57–3,70 (m, 4H), 2,83–2,94 (m, 4H)

Этап 4: к раствору

1-(7-амино-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-2,2,2-трифторэтанона (**D-3**) (4,5 г, 17,4 ммоль) в растворе воды (58 мл) и серной кислоты (9,57 г, 97,6 ммоль) по каплям добавляли водный раствор (29 мл) $NaNO_2$ (1,56 г, 22,6 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 10 мин. Затем к полученному раствору добавляли водный раствор NaI (3,92 г, 26,1 ммоль) в серной кислоте (1 М/л, 5,8 мл). Реакционную смесь естественным образом нагревали до 25 °С и перемешивали в течение 16 ч. Полное расходование исходного сырья определяли методом ТСХ. Затем реакционный раствор трижды экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой дважды промывали полунасыщенным водным раствором натрия тиосульфата (100 мл), сушили над магния сульфатом, фильтровали, полученный фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 4,3 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,2,2-трифтор-1-(7-йод-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)этанона (**D-4**) в виде белого твердого вещества (4,7 г, 12,7 ммоль, выход 73,1 %). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,46–7,57 (m, 2H), 6,86–6,94 (m, 1H), 3,72–3,83 (m, 2H), 3,62–3,72 (m, 2H), 2,93 (m, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) -68,07

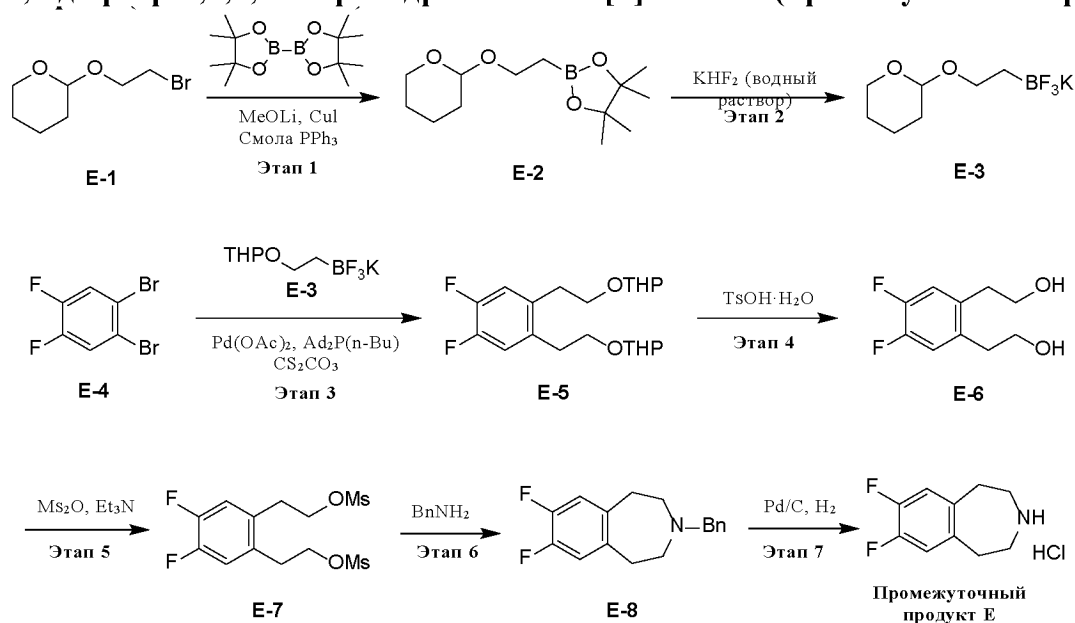
Этап 5: к раствору

2,2,2-трифтор-1-(7-йодо-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)этанона (**D-4**) (250 мг, 677 мкмоль) в диметилформаиде (2 мл) последовательно добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (651 мг, 3,39 ммоль), меди йодид (26 мг, 135 мкмоль) и N-метилпирролидон (806 мг, 8,13 ммоль) при 25 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и перемешивали в течение 12 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и фильтровали. Фильтрат дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над магния сульфатом, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния

диоксид, 4 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,2,2-трифтор-1-(7-(трифторметил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-ил)этанона (**D-5**) в виде желтого твердого вещества (180 мг, 578 мкмоль, выход 85,4 %).

- Этап 6:** к раствору 2,2,2-трифтор-1-(7-(трифторметил)-4,5-дигидро-1Н-бензо[d]азепин-3(2Н)-ил)этанона (**D-5**) (120 мг, 386 мкмоль) в метаноле (3 мл) добавляли все количество калия карбоната (160 мг, 1,16 ммоль), нагревали реакционную смесь до 50 °С и перемешивали в течение 12 ч. Полное расходование исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор концентрировали досуха, добавляли воду (5 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (5 мл). Органический слой сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепин (**промежуточный продукт D**) (80 мг) в виде желтого сиропа, который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 215,9 [M+H]^+$;

Синтез промежуточного продукта 5: синтез 7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепина (промежуточный продукт E):



- Этап 1:** к раствору 2-(2-бромэтокситетрагидро-2Н-пирана (**E-1**) (18 г, 86,09 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бис(1,3,2-диоксаборолан) (26,2 г, 103 ммоль) в диметилформамиде (350 мл) добавляли лития метоксид (6,54 г, 172,18 ммоль, 2,0 экв.), меди йодид (1,64 г, 8,61 ммоль) и трифенилфосфиновую смолу (2,25 г, ~3 ммоль/г, 8,61 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и фильтровали с помощью диатомовой земли. Фильтрат дважды промывали дихлорметаном (100 мл), объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении, затем выливали в насыщенный раствор аммония хлорида и трижды экстрагировали трет-бутилметиловым эфиром (200 мл). Полученную органическую

фазу промывали водой (300 мл) и насыщенной соленой водой (300 мл), сушили над безводным натрия сульфата и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1,3,2-диоксаборолан (E-2) (19,0 г) в виде бесцветного масла. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 4,62 (t, 1H), 3,83–3,94 (m, 2H), 3,46–3,59 (m, 2H), 1,77–1,91 (m, 1H), 1,65–1,74 (m, 1H), 1,45–1,61 (m, 4H), 1,25 (s, 12H), 1,19 (t, 2H).

Этап 2: к раствору 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1,3,2-диоксаборолана (E-2) (19 г, 74,18 ммоль) в тетрагидрофуране (540 мл) добавляли раствор калия бифторида (17,38 г, 222,53 ммоль, 7,33 мл) в воде (60 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество промывали 4 раза сухим ацетоном (50 мл), фильтровали и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали трет-бутилметиловым эфиром (100 мл), собирали фильтрацией и сушили с получением калия-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)трифторбората (E-3) (13,5 г, 57,18 ммоль, выход 77,09 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ (ppm) 4,44 (dd, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 3,58 (ddd, 1H), 3,33–3,39 (m, 1H), 3,23 (ddd, 1H), 1,64–1,77 (m, 1H), 1,50–1,60 (m, 1H), 1,29–1,49 (m, 4H), 0,20–0,45 (m, 2H).

Этап 3: к раствору 1,2-дибром-4,5-дифторбензола (E-4) (2,0 г, 7,36 ммоль) и калия-(2-(((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)трифторбората (E-3) (3,99 г, 16,92 ммоль) в воде (10 мл) и диоксане (50 мл) добавляли бис(1-адамантил)-бутилфосфин (527,49 мг, 1,47 ммоль), цезия карбонат (14,38 г, 44,14 ммоль) и палладия ацетат (495,45 мг, 2,21 ммоль) и затем перемешивали в атмосфере азота в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 8:1) показала полное расходование исходного сырья и образование новых пятен. Реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю, затем разбавляли водой (30 мл) и три раза экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, промывали соленой водой (100 мл), сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 10 % этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,2'-(((4,5-дифтор-1,2-фенилен)бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(тетрагидро-2Н-пиран а) (E-5) (1,25 г, 3,37 ммоль, выход 45,87 %), в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,03 (t, 1H), 6,97–7,09 (m, 1H), 4,56–4,60 (m, 2H), 3,91 (td, 2H), 3,68–3,77 (m, 2H), 3,57 (td, 2H), 3,42–3,52 (m, 2H), 2,91 (t, 4H), 1,75–1,87 (m, 2H), 1,65–1,74 (m, 2H), 1,45–1,63 (m, 8H).

Этап 4: к раствору 2,2'-(((4,5-дифтор-1,2-фенилен)бис(этан-2,1-диил))бис(окси))бис(тетрагидро-2Н-пиран а) (E-5) (1,25 г, 3,37 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли п-толуолсульфоновой

кислоты моногидрат (801,08 мг, 4,21 ммоль, 1,2 экв). Реакционный раствор перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. ТСХ показала полное расходование исходного сырья и образование новых пятен (петролейный эфир: этилацетат = 10:1). Удаляли растворитель путем концентрирования при пониженном давлении, добавляли дихлорметан (20 мл) и насыщенный раствор натрия бикарбоната (20 мл), экстрагировали водную фазу пять раз дихлорметаном (20 мл). Органический слой промыли насыщенной соленой водой (50 мл), сушили над безводным натрием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 2,2'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)диэтанола (**E-6**) (700 мг, 3,46 ммоль, выход 98,65 %) в виде желтого твердого вещества. Сырой продукт использовали непосредственно на следующем этапе без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,03 (t, 2H), 3,86 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 1,97 (br, 2H)

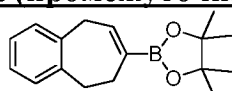
Этап 5: к раствору 2,2'-(4,5-дифтор-1,2-фенилен)диэтанола (**E-6**) (700 мг, 3,46 ммоль) и триэтиламина (1,75 г, 17,31 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли метансульфоновый ангидрид (1,51 г, 8,65 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционный раствор при 0–25 °С в течение 1 ч. Полное расходование исходного сырья и образование новых пятен определяли методом ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 10:1). Реакцию нейтрализовали добавлением по каплям насыщенного раствора натрия бикарбоната (20 мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (4,5-дифтор-1,2-фенилен)бис(этан-2,1-диил)диметансульфонат (**E-7**) (1,32 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,07 (t, 2H), 4,39 (t, 4H), 3,08 (t, 4H), 2,98 (s, 6H)

Этап 6: к раствору (4,5-дифтор-1,2-фенилен)бис(этан-2,1-диил)диметансульфоната (**E-7**) (1,22 г, 3,40 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) добавляли бензиламин (3,65 г, 34,04 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 50 °С в течение 16 ч. Затем к реакционному раствору добавляли насыщенный раствор натрия бикарбоната (15 мл) и дважды экстрагировали дихлорметаном (15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным магнием сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 5 % этилацетат в петролейном эфире) с получением N-бензил-7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (**E-8**) (600 мг, 1,98 ммоль, выход 58,04 %, чистота 90 %) в виде светло-желтой жидкости. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 273,8 [M+H]⁺,

Этап 7: к раствору N-бензил-7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (**E-8**) (600 мг, 2,20 ммоль) в смеси хлористоводородной кислоты/метанола (1 мл) и метанола (15 мл) добавляли 10 % палладиевую чернь (233,62 мг, 219,52 мкмоль). Над реакционной смесью несколько раз заменяли атмосферу водорода вакуумом, а затем перемешивали в атмосфере водорода из баллона (15 фунт/кв. дюйм) при 50 °С в течение 16 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор

концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя с получением 7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (**промежуточный продукт E**) (400 мг неочищенного продукта гидрохлорида) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 184,0 [M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 8,83 (br s, 1H), 7,31 (t, 2H), 2,98–3,16 (m, 8H)

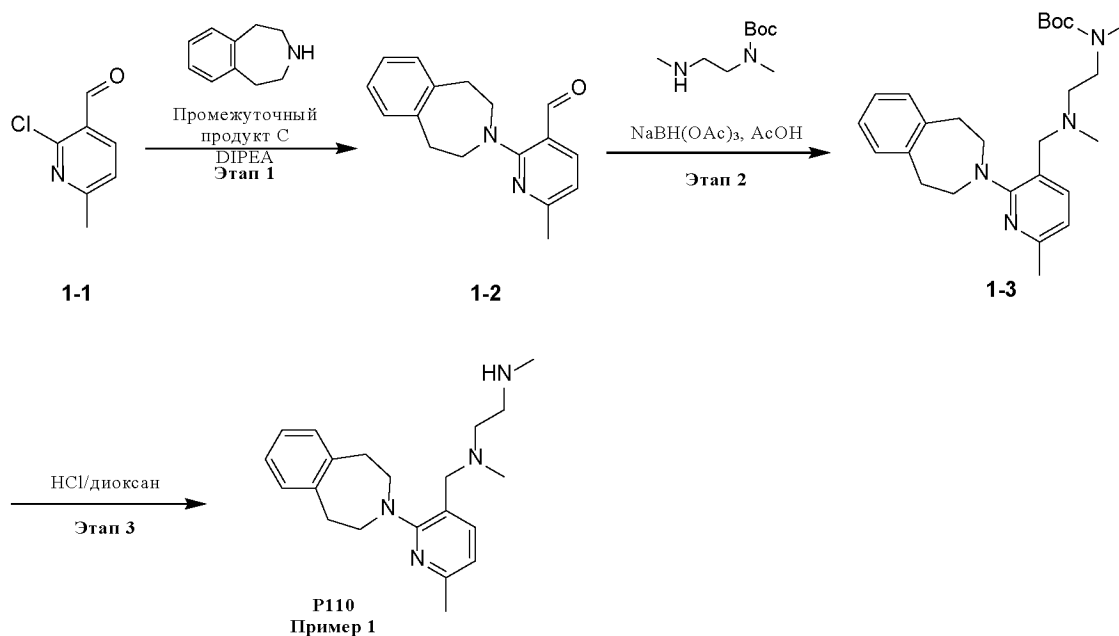
10 **Синтез промежуточного продукта 6: синтез 2-(6,9-дигидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (промежуточный продукт F):**



Промежуточный продукт F

15 Промежуточный продукт F может быть синтезирован в соответствии с методом синтеза промежуточного продукта А. 1H ЯМР (400 МГц, $CHCl_3$) δ (ppm) 7,15–7,18 (m, 2H), 7,04–7,09 (m, 2H), 6,62–6,73 (m, 1H), 3,55–3,62 (m, 2H), 3,01–3,07 (m, 2H), 2,46–2,53 (m, 2H), 1,21–1,27 (m, 12H)

20 **Пример 1: синтез (N1-((2-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)-N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина) (соединение P110):**



25 **Этап 1:** к раствору 2-хлор-6-метилникотинальдегида (1-1) (100 мг, 643 мкмоль) и 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (**промежуточный продукт C**) (104 мг, 707 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (166 мг, 1,29 ммоль) в защитной атмосфере азота и перемешивали реакционный раствор при 100 °С в течение 16 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Затем реакционный раствор

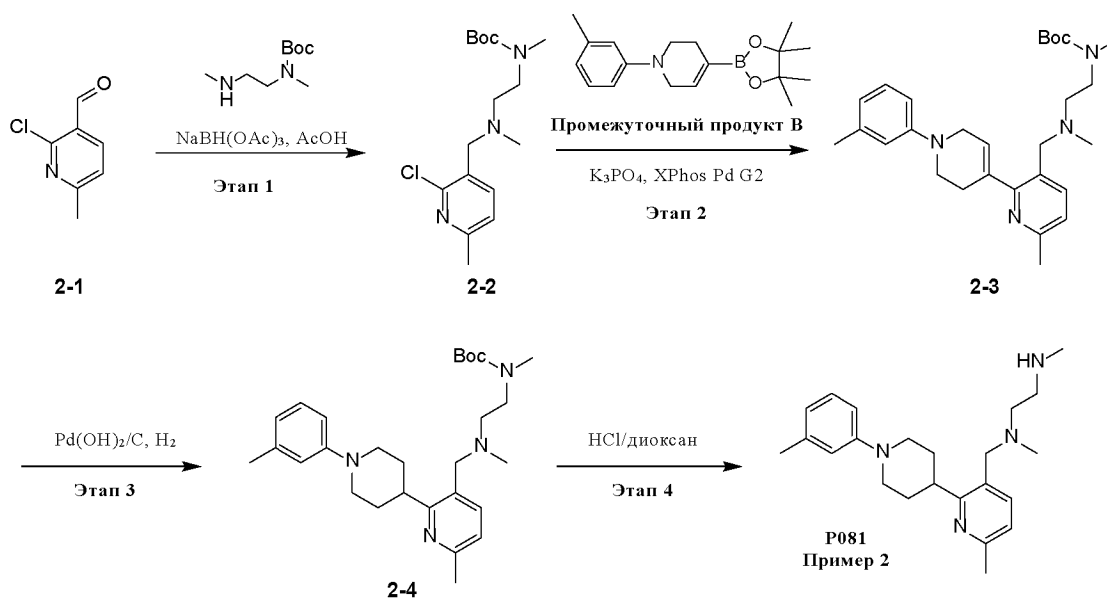
концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0–7 % раствором этилацетата/петролейного эфира) с получением

2-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-6-метилникотинальдегида (**1-2**) (90 мг, 314,26 мкмоль, выход 48,89 %, чистота 93 %) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 267,1 [M+H]^+$;

Этап 2: к раствору 2-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-6-метилникотинальдегида (**1-2**) (110 мг, 413 мкмоль) и трет-бутилметил(2-(метиламино)этил)карбамата (78 мг, 413 мкмоль) в 10 мл дихлорметана по каплям добавляли AcOH (25 мг, 413 мкмоль) и желтый реакционный раствор перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Затем порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (263 мг, 1,24 ммоль) и перемешивали желтый реакционный раствор при 20 °С в течение 14 ч. Завершение реакции определяли методом ЖХ-МС. Реакцию нейтрализовали добавлением по каплям насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенной соленой водой, сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта трет-бутил(2-((2-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)(метиламино)этил)(метил)карбамат (**1-3**) (150 мг, неочищенный) в виде желтой слизи, который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 439,3 [M+H]^+$;

Этап 3: к трет-бутил-2-((2-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)(метиламино)этил)(метил)карбамату (**1-3**) (150 мг, 342 мкмоль) осторожно добавили раствор HCl/1,4-диоксана (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В %: 0–38 %, 9 мин), собирали и лиофилизировали при низкой температуре с получением N1-((2-(4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)-6-метилпиридин-3-ил)метил)-N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (**P110, пример 1**), в виде желтого твердого вещества (110 мг, 318 мкмоль, выход 93,1 %, чистота 98 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 339,3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (ppm) 8,29 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,53 (t, 4H), 3,39 (s, 4H), 3,16 (t, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)

Пример 2. Синтез соединения
N¹,N²-диметил-N1-((6-метил-2-(1-(m-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)этан-1,2-диамина (P081)



Этап 1: 2-хлор-6-метилпиридинальдегид (**2-1**) (10,0 г, 64,3 ммоль), трет-бутилметил(2-(метиламино)этил)карбамат (13,3 г, 70,7 ммоль) и AcOH (4,25 г, 70,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл) и перемешивали реакционную смесь при 25 °С в течение 2 ч. Осторожно порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (40,9 г, 1923 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. ЖХ-МС показала полное расходование исходного сырья. Реакцию нейтрализовали осторожным добавлением NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0–10 % раствором этилацетата/петролейного эфира) и концентрировали с получением желтого вязкого продукта трет-бутил 2-((2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил)(метил)аминоэтил)(метил)карбамат (**2-2**) (13,0 г, 38,4 ммоль, выход 59,8 %). ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 328,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,65–7,78 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,25–3,50 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,52–2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,35–1,49 (m, 9H)

Этап 2. К 70 мл тетрагидрофурана последовательно добавляли трет-бутил(2-((2-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил)(метил)аминоэтил)(метил)карбамат (**2-2**) (7,02 г, 21,4 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(m-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (**промежуточный продукт В**) (7,05 г, 23,6 ммоль) и водный раствор калия фосфата (9,10 г, 42,9 ммоль) (14 мл). Реакционную систему выдерживали при пониженном давлении, несколько раз сменяли атмосферу азота и добавляли XPhos-Pd-G2 (510 мг, 648 мкмоль), затем нагревали на масляной бане в защитной атмосфере азота при 85 °С в течение 30 ч. ЖХ-МС показала полное расходование исходного сырья. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор разбавляли насыщенным соевым раствором (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водную фазу этилацетатом. Объединенную органическую фазу сушили

над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали, затем разделяли посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0~10~30 % раствором этилацетата/дихлорметана) и затем концентрировали с получением

5 трет-бутилметил(2-(метил((6-метил-1'-(м-толил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-3-ил)метил)амино)этил)карбамата (**2-3**) в виде желтой вязкой жидкости (10,9 г, 19,9 ммоль, выход 93,1 %, чистота 85 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 465,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,70 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,99–7,08 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78–6,81 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,84–5,93 (m, 1H), 3,86–3,93 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,21–3,41 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,62–2,71 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,39–2,52 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,34–1,54 (m, 9H)

Этап 3: к раствору трет-бутилметил(2-(метил((6-метил-1'-(м-толил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридин]-3-ил)метил)амино)этил)карбамата (**2-3**) (7,84 г, 16,9 ммоль) в 250 мл этилацетата добавляли 10 % влажную $Pd(OH)_2/C$ (3,16 г) в защитной атмосфере азота и несколько раз заменяли атмосферу в системе на атмосферу водорода из баллона, а затем проводили реакцию при комнатной температуре в течение 36 ч в защитной атмосфере водорода. Завершение реакции контролировали методом ЖХ-МС. Реакционный раствор фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом.

20 Объединенные органические фазы концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0~25 % раствором этилацетата/дихлорметана) с получением трет-бутилметил(2-(метил((6-метил-2-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)амино)этил)карбамата (**2-4**) в виде желтой слизи (8,86 г, 18,0 ммоль, выход 76,9 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 467,4 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,45 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78–6,81 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 3,76–3,86 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,23–3,43 (m, 2H), 3,03–3,17 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,73–2,83 (m, 2H), 2,49–2,63 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14–2,29 (m, 5H), 1,75–1,84 (m, 2H), 1,33–1,51 (m, 9H)

Этап 4: к раствору трет-бутилметил(2-(метил((6-метил-2-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)амино)этил)карбамата (**2-4**) (11,7 г, 25,1 ммоль) в метаноле (70 мл) при перемешивании добавляли по каплям $HCl/1,4$ -диоксан (4 М, 75 мл) и перемешивали реакцию смесь в защитной атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали методом ЖХ-МС. Реакционный раствор концентрировали, добавляли около 200 мл метанола и сушили при пониженном давлении. Операцию повторяли дважды для удаления хлористоводородной кислоты. Концентрат разбавляли метанолом и обесцвечивали нагреванием с активированным углем, охлаждали, фильтровали при комнатной температуре и промывали метанолом, затем концентрировали до объема примерно 100 мл. Добавляли изопропанол вместо метанола и концентрировали до 40 250 мл. Реакционную эмульсию нагревали при 85 °С в течение 30 мин, перемешивали при 30 °С в течение 10 ч и охлаждали до комнатной температуры. После фильтрации твердое вещество последовательно промывали изопропанолом (100 мл) и н-пентаном

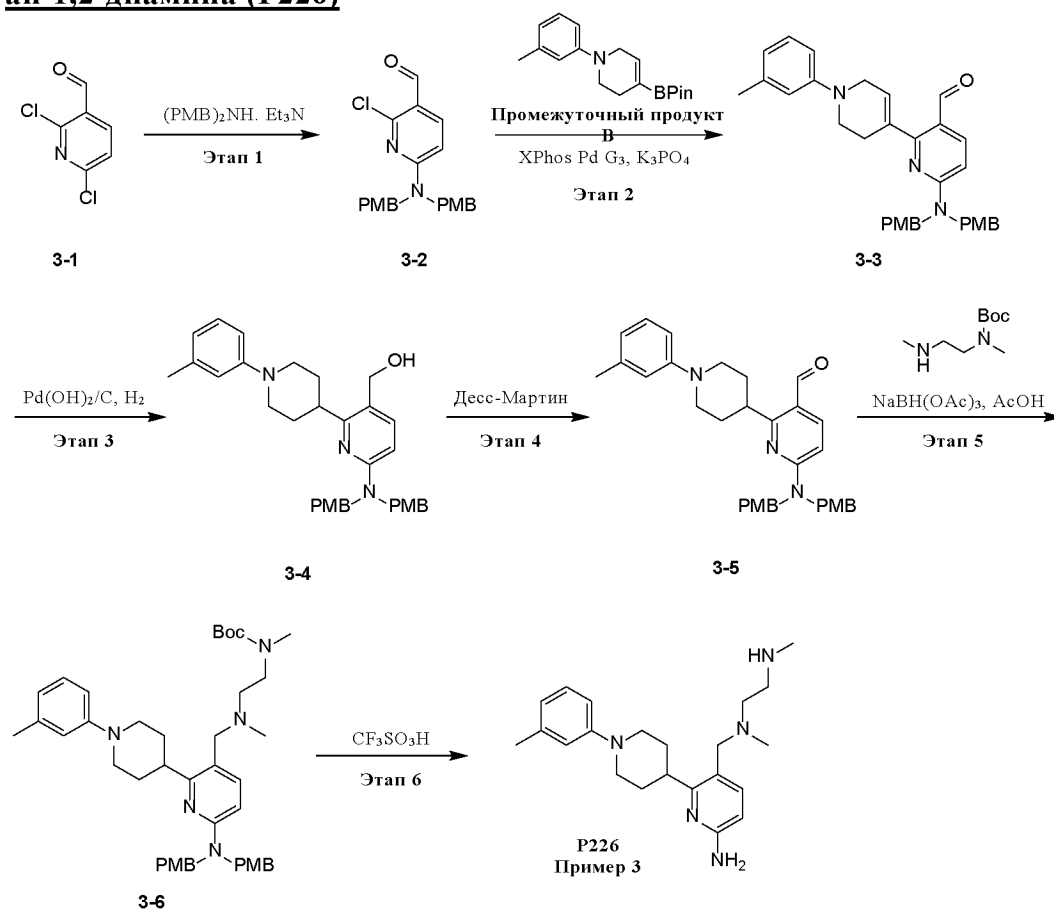
(200 мл × 2), затем собирали и сушили в вакууме. Твердый продукт растворяли в 150 мл воды, фильтровали, фильтрат лиофилизировали и получали N¹,N²-диметил-N¹-((6-метил-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)этан-1,2-диамин (**P081, пример 2**) в виде белого твердого вещества (гидрохлорид, 9,8 г, 19,1 ммоль, выход 76,2 %, чистота 99,9 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 367,3 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (ppm) 8,52 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43–7,51 (m, 2H), 7,36–7,42 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,93–4,07 (m, 3H), 3,82–3,91 (m, 2H), 3,67–3,76 (m, 2H), 3,55–3,63 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,46–2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,31–2,39 (m, 2H)

10

Пример 3.

Синтез

N¹-((6-амино-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-N¹,N²-диметилаэтан-1,2-диамина (P226)



15 **Этап 1:** к раствору 2,6-дихлорникотинальдегида (**3-1**) (25 г, 142 ммоль) и бис(4-метоксибензил)амин (40,2 г, 156 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли триэтиламин (17,2 г, 170 ммоль, 23,7 мл) и перемешивали реакционный раствор при 50 °С в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали методом ЖХ-МС. Смесь выливали в 200 мл ледяной воды и экстрагировали этилацетатом (400 мл × 1, 200 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенной соленой водой, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке (силикагель, градиентное элюирование 0–20 % раствор этилацетата/(петролейный эфир:дихлорметан = 5:1)) с получением

20

6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-хлорникотинальдегида (**3-2**) в виде белого твердого вещества (50 г, 124,83 ммоль, выход 87,88 %, чистота 99,08 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 397,1 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ (ppm) 10,02 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,27–7,12 (m, 4H), 6,90 (d, 4H), 6,73 (d, 1H), 4,78 (br, 4H), 3,73 (s, 6H)

5 Этап 2: в реакционную колбу последовательно добавляли 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-хлорникотинальдегид (**3-2**) (800 мг, 2,02 ммоль), 1-(*m*-толил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин (**промежуточный продукт В**) (1,02 г, 2,40 ммоль, 70 % чистоты), тетрагидрофуран (6 мл) и водный раствор калия фосфата (856 мг калия фосфата растворяли в 1 мл воды),
10 выдерживали реакционную систему при пониженном давлении, несколько раз сменяли атмосферу азота и добавляли XPhos-Pd-G3 (37 мг, 43,71 мкмоль) в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 70 °С на масляной бане в течение 2,5 ч в защитной атмосфере азота. Образование продукта контролировали методом ЖХ-МС. После охлаждения до комнатной температуры к реакционному раствору добавляли
15 насыщенную соленую воду и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали, затем разделяли и очищали посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0~10~15 % раствором этилацетата/петролейного эфира) с получением
20 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-1'-(*m*-толил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридил]-3-карбоксальдегида (**3-3**) (1,01 г, 1,50 ммоль, выход 74,2 %, чистота 79 %) в виде желтой слизи. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 534,3 [M+H]^+$;

Этап 3: в реакционную колбу добавляли 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-1'-(*m*-толил)-1',2',3',6'-тетрагидро-[2,4'-бипиридил]-3-карбоксальдегид (**3-3**) (801 мг, 1,50 ммоль) и этилацетат (50 мл), затем добавляли Pd(OH)₂/C (450 мг, 10 % Pd(OH)₂/C) в защитной атмосфере азота. Атмосферу реакционной системы заменяли атмосферой водорода (водород из баллона) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционный раствор фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке
30 (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0–25 % раствором этилацетата/петролейного эфира) с получением 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метанола (**3-4**) в виде желтой слизи (695 мг, 1,23 ммоль, выход 64,9 %, чистота 95 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 538,3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,34 (d, 1H), 7,09–7,24 (m, 5H), 6,77–6,92 (m, 6H), 6,68 (br d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,73 (s, 4H), 4,65 (d, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,72–3,81 (m, 1H), 2,99–3,13 (m, 1H), 2,75–2,88 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15–2,30 (m, 2H), 1,80–1,92 (m, 2H), 1,40 (t, 1H),

Этап 4:
40 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метанол (**3-4**) (440 мг, 818 мкмоль) добавляли к 10 мл дихлорметана и затем добавляли периодинан Десс-Мартина (347 мг, 818 мкмоль) на ледяной бане. Перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию

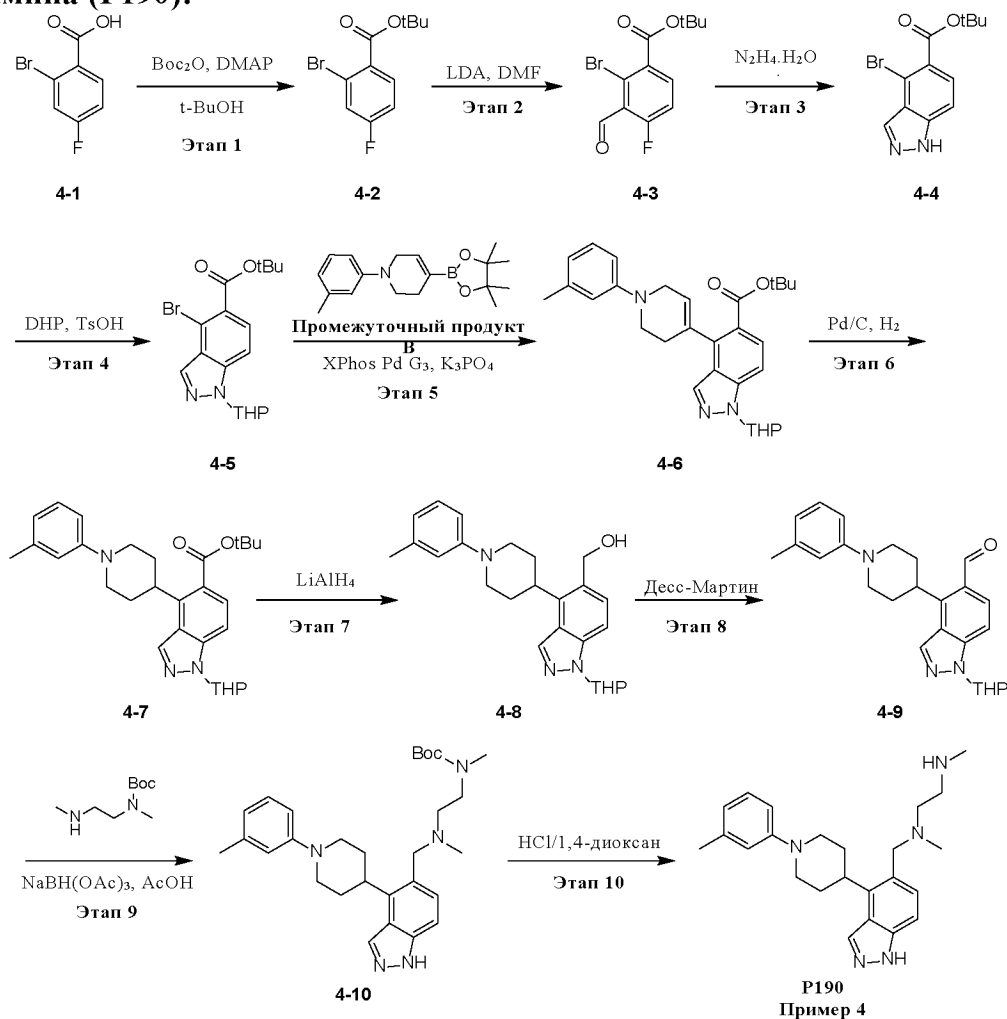
нейтрализовали добавлением 20 мл 10 % водного раствора натрия тиосульфата. После перемешивания в течение получаса к реакционному раствору добавляли 50 мл насыщенного водного раствора натрия бикарбоната и трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы поочередно промывали насыщенной соленой водой и насыщенным водным раствором натрия бикарбоната, сушили над безводным магнием сульфатом, фильтровали, концентрировали, затем разделяли и очищали посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем градиентное элюирование 0~16,8 % раствором этилацетата/петролейного эфира) с получением 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)никотинальдегида (**3-5**) в виде желтой слизи (250 мг, 373 мкмоль, выход 45,6 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 536,2$ $[M+H]^+$;

Этап 5: в реакционную колбу последовательно добавляли 5 мл дихлорметана, затем 6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)никотинальдегид (**3-5**) (250 мг, 466,70 мкмоль), трет-бутилметил(2-(метиламино)этил)карбамат (88 мг, 466 мкмоль), и АсОН (28,03 мг, 466,70 мкм) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли порциями $NaBH(OAc)_3$ (297 мг, 1,40 ммоль) и перемешивали в течение 14 ч. Реакцию нейтрализовали осторожным добавлением по каплям 20 мл насыщенного водного раствора натрия бикарбоната и экстрагировали дихлорметаном три раза после перемешивания. Объединенные органические фазы промывали насыщенной соленой водой, сушили над безводным магнием сульфатом, затем фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке (колонка с силикагелем, градиентное элюирование 0~17 % раствором тетрагидрофурана/петролейного эфира) с получением трет-бутил-2-((6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)*m*-этил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**3-6**) в виде желтой слизи (60 мг, 83,1 мкмоль, выход 17,80 %, чистота 98 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 708,4$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,24 (d, 1H), 7,10–7,19 (m, 5H), 6,74–6,88 (m, 6H), 6,65 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,69 (s, 4H), 3,79 (s, 6H), 3,70–3,79 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,21–3,41 (m, 2H), 2,98–3,09 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,72–2,84 (m, 2H), 2,44–2,59 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09–2,27 (m, 5H), 1,78–1,87 (m, 2H), 1,36–1,49 (m, 9H),

Этап 6: к раствору трет-бутил-2-((6-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)*m*-этил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**3-6**) (60 мг, 84,7 мкмоль) в 1 мл трифторуксусной кислоты добавляли трифторметансульфоновую кислоту (29 мг, 194 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь в защитной атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Концентрировали реакционную смесь, затем очищали и разделяли посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Boston Green ODS 150 × 30 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05 % HCl)-ACN]; В (%): 0–25 %, 9 мин). Целевой продукт лиофилизировали с получением N^1 -((6-амино-2-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)- N^1, N^2 -диметилэтан-1,2-диамина (**P226, пример 3**) в виде желтого твердого вещества (22 мг, 58,7 мкмоль, выход 69,2 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 368,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (ppm)

7,91 (d, 1H), 7,43–7,51 (m, 2H), 7,36–7,43 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,78–3,89 (m, 4H), 3,63–3,72 (m, 1H), 3,49–3,62 (m, 4H), 2,78 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,31–2,44 (m, 2H), 2,18–2,30 (m, 2H)

5 **Пример 4.** **Синтез**
N¹,N²-диметил-N¹-((4-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)метил)этан-1,2-диамина (P190):



10 **Этап 1:** к раствору 2-бром-4-фторбензойной кислоты (**4-1**) (23 г, 105 ммоль) в
 трет-бутаноле (200 мл) добавляли 4-диметиламинопиперидин (12,8 г, 105 ммоль) и
 ди-трет-бутилдикарбонат (68,8 г, 315 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре (с
 вентиляцией), проводили реакцию в защитной атмосфере азота при 90 °С в течение 2 ч.
 15 Полное расходование исходного сырья и образование новых пятен определяли методом
 ТСХ. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и дважды экстрагировали
 этилацетатом (150 мл). Органический слой один раз промывали насыщенной соленой
 20 водой (80 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат
 концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на
 колонке (кремния диоксид, петролейный эфир: этилацетат = 10:1) с получением
 трет-бутил 2-бром-4-фторбензоата (**4-2**) в виде бесцветной жидкости (26,8 г, 95,0 ммоль,

выход 90,4 %, чистота 97,5 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,77 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,02–7,10 (m, 1H), 1,61 (s, 9H).

Этап 2: синтез лития диизопропиламида: к раствору диизопропиламина (5,15 г, 50,9 ммоль, 7,19 мл) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М, 17,45 мл) при -70°C , после добавления реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение получаса с получением желтого раствора диизопропиламида. Раствор трет-бутил 2-бром-4-фторбензоата (**4-2**) (10 г, 36,35 ммоль), растворенный в тетрагидрофуране (20 мл), по каплям добавляли к свежеприготовленному лития диизопропиламиду при -75°C , проводили реакцию при -75°C в течение 1,5 ч. Добавляли диметилформамид (10,6 г, 145 ммоль) к реакционному раствору при -75°C для продолжения реакции в течение 0,5 ч. Полное расходование исходного сырья и образование новых пятен определяли методом ТСХ. Затем реакцию нейтрализовали уксусной кислотой (20 мл) при -70°C , разбавляли водой (150 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали насыщенной соленой водой (100 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 3 % этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 2-бром-4-фтор-3-формилбензоата (**4-3**) в виде белого твердого вещества (8,7 г, 27,7 ммоль, выход 76,2 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 10,39 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 1,63 (s, 9H)

Этап 3: к раствору трет-бутил 2-бром-4-фтор-3-формилбензоата (**4-3**) (8,7 г, 28,7 ммоль) в диметиловом эфире этиленгликоля (100 мл) добавляли гидразина гидрат (31,6 г, 537 ммоль, 85 %, 18,7 экв.) и перемешивали реакционный раствор при 90°C в течение 1 ч. Полное расходование исходного материала и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (150 мл). Промывали органический слой насыщенной соленой водой (100 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 3 % этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-бром-1H-индазол-5-карбоксилата (**4-4**) в виде желтого твердого вещества (4,5 г, 15,1 ммоль, выход 52,7 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 296,9/298,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Этап 4: к раствору трет-бутил 4-бром-1H-индазол-5-карбоксилата (**4-4**) (4,5 г, 15,14 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (3,82 г, 45,43 ммоль, 4,15 мл) в дихлорметане (60 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (288 мг, 1,51 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 15°C в течение 1 ч. Полное расходование сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенной соленой водой (80 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 3 % этилацетата в петролейном эфире) с получением

трет-бутил-4-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**4-5**) в виде желтого сиропа (4,5 г, 11,6 ммоль, выход 76,7 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 240,9/242,9 [M+H-THP-tBu]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,16 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 3,93–4,03 (m, 1H), 3,67–3,80 (m, 1H), 2,43–2,59 (m, 1H), 2,12–2,21 (m, 1H), 2,02–2,12 (m, 1H), 1,66–1,85 (m, 3H), 1,64 (s, 9H)

Этап 5: к раствору трет-бутил-4-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**4-5**) (1,0 г, 2,62 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(*m*-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**промежуточный продукт В**) (863 мг, 2,89 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли водный раствор калия фосфата (1,67 г, 7,87 ммоль) (2 мл). Реакцию дегазировали при пониженном давлении и многократно заменяли атмосферу азота. Добавляли

(2-дициклогексилфосфин-2,4,6-триизопропил-1,1-бифенил)[2-(2-амино-1,1-бифенил)] палладия (II) метансульфонат (XPhos Pd-G3) (67 мг, 78,7 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в защитной атмосфере азота. Завершение реакции и образование нового продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и трижды экстрагировали этилацетатом (20 мл). Промывали органический слой насыщенной соленой водой (20 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 3 % этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(1-(*m*-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**4-6**) (800 мг, 1,55 ммоль, выход 59,0 %) в виде желтого сиропа. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 474,4 [M+H]^+$;

Этап 6: к раствору трет-бутил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(1-(*m*-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**4-6**) (800 мг, 1,69 ммоль) в метаноле (160 мл) добавляли 10 % Pd/C (150 мг), реакционный раствор дегазировали при пониженном давлении и несколько раз заменяли атмосферу на атмосферу водорода, затем перемешивали при 50 °С в течение 32 ч в атмосфере водорода из баллона. Образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 30 % этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(1-(*m*-толил)пиперидин-4-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**4-7**) в виде желтого сиропа (630 мг, 1,24 ммоль, выход 73,2 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 476,3 [M+H]^+$; RT = 0,857 мин

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,31 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,80–6,91 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,71 (dd, 1H), 3,99–4,07 (m, 1H), 3,86–3,94 (m, 2H), 3,65–3,79 (m, 2H), 2,82–3,93 (m, 2H), 2,51–2,65 (m, 1H), 2,37–2,49 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11–2,22 (m, 1H), 2,04–2,10 (m, 1H), 1,93–2,02 (m, 2H), 1,71–1,85 (m, 2H), 1,64–1,71 (m,

1H), 1,63 (s, 9H)

Этап 7: к раствору трет-бутил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-карбоксилата (**4-7**) (630 мг, 1,32 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) по каплям добавляли лития алюмогидрид (1 М раствор в THF, 5,5 мл) при -5 °С и перемешивали реакционный раствор при 20 °С в течение 3 ч. Полное расходование материала и образование новых пятен определяли методом ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1:1). Реакционный раствор нейтрализовали добавлением воды по каплям (10 мл) при -5 °С, разбавляли водой (5 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенной соленой водой (20 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 50 % этилацетат в петролейном эфире) с получением (1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)метанола (**4-8**) в виде белого твердого вещества (500 мг, 849 мкмоль, выход 64,1 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 406,3 [M+H]^+$;

Этап 8: к раствору (1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-ил)метанола (**4-8**) (200 мг, 493,18 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (220 мг, 518 мкмоль) и проводили реакцию при 25 °С в течение 6 ч. Полное расходование сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор нейтрализовали 10 % раствором натрия тиосульфата (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем добавляли насыщенный раствор натрия бикарбоната (50 мл) и трижды экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органический слой промывали насыщенной соленой водой (50 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 30 % этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-карбоксальдегида (**4-9**) в виде желтого сиропа (140 мг, 293 мкмоль, выход 59,4 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 404,3 [M+H]^+$;

Этап 9: к раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1H-индазол-5-карбоксальдегида (**4-9**) (200 мг, 496 мкмоль) и трет-бутилметил (2-(метиламино)этил)карбамата (112 мг, 595 мкмоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли уксусную кислоту (36 мг, 595 мкмоль) и перемешивали реакционный раствор при 20 °С в течение 2 ч. Затем добавляли натрия триацетоксиборогидрид (315 мг, 1,49 ммоль, 3 экв.) и перемешивали реакционный раствор при 20 °С в течение 14 ч. Полное потребление исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным раствором натрия бикарбоната (10 мл), разбавляли водой (5 мл), дважды экстрагировали дихлорметаном (20 мл), сушили над магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и очищали

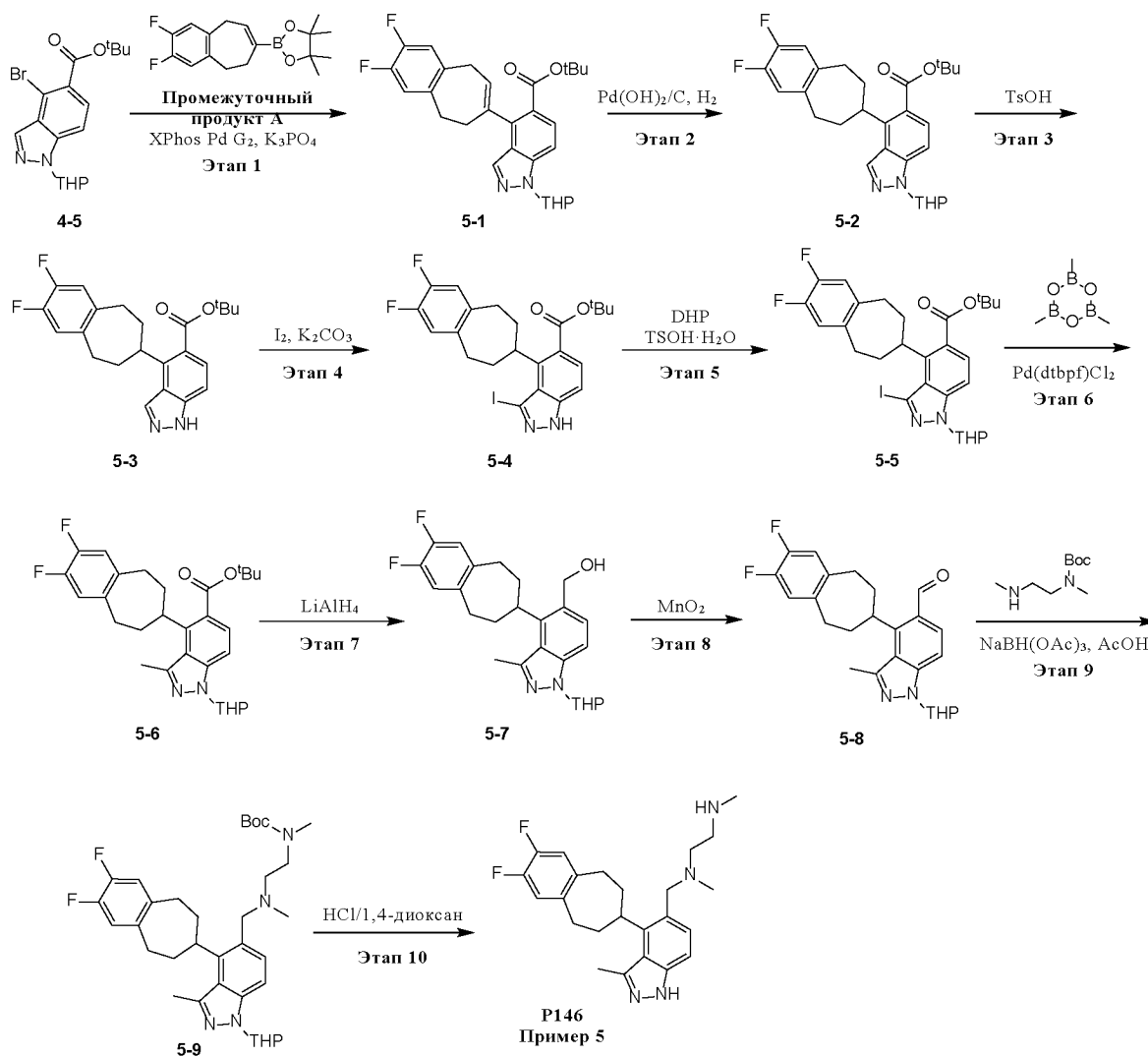
5 посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 50 % этилацетат в дихлорметане) с получением трет-бутил-метил(2-(метил((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1Н-индазол-5-ил)метил)амино)этил)карбамата (**4-10**) (210 мг, 365 мкмоль, выход 73,6 %) в виде желтого сиропа. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 576,5 [M+H]^+$;

10 **Этап 10:** к раствору трет-бутилметил-(2-(метил((1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)-1Н-индазол-5-ил)метил)амино)этил)карбамата (**4-10**) (210 мг, 365 мкмоль) в метаноле (2 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (4 М, 2,10 мл) и перемешивали

15 реакционный раствор при 25 °С в течение 16 ч. Полное расходование исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии (колонка Boston Green ODS, кремний 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 150 мм; в качестве элюента использовали смесь воды (содержащей 0,05 % хлористоводородной кислоты) и ацетонитрила убывающей

20 полярности) с получением N¹,N²-диметил-N¹-(((4-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил))-1Н-индазол-5-ил)метил)этан-1,2-диамин (**P190, пример 4**) в виде белого твердого вещества (гидрохлорид, 105 мг, 245 мкмоль, выход 67,3 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 392,2 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (ppm) 8,63 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42–7,51 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,86–4,02 (m, 2H), 3,65–3,84 (m, 5H), 3,52–3,64 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,70–2,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,09–2,19 (m, 2H)

25 **Пример 5. Синтез**
N¹-((4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1Н-индазол-5-ил)метил)-N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамина (P146):



- Этап 1:** в реакционную колбу добавляли раствор трет-бутил 4-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**4-5**) (1,95 г, 5,11 ммоль),
- 5 (2,3-дифтор-6,9-дигидро-5Н-бензо[7]циклопентан-7-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолана (**промежуточный продукт А**) (1,80 г, 5,88 ммоль, 1,15 экв.), толуола (45 мл) и калия фосфата (2,18 г, 10,3 ммоль) в воде (6,5 мл) и несколько раз заменяли атмосферу азота реакционной смеси, затем добавляли
- 10 хлор(2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопрпил-1,1-бифенилен)[2-(2-амино-1,1-бифенил)]палладий (II) (0,03 экв.). Перемешивали реакционный раствор при 60 °С в течение 24 ч в защитной атмосфере азота. Образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор охлаждали до 25 °С, растворяли в воде (50 мл) и этилацетате (50 мл). Органическую фазу разделяли и трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над магния сульфатом и
- 15 фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 15 % этилацетата в петролейном эфире) с получением неочищенного продукта трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,9-дигидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилат (**5-1**) в виде желтого масла. ЖХ-МС: (ИЭР)

$m/z = 481,2 [M+H]^+$;

Этап 2: неочищенный продукт с предыдущего этапа, трет-бутил 4-(2,3-дифтор-6,9-дигидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилат (**5-1**), растворяли в этилацетате (50 мл) и добавляли палладия гидроксид/углерод (520 мг, 10 %) в атмосфере азота. Атмосферу реакционного раствора несколько раз заменяли на атмосферу водорода и перемешивали в течение 12 ч при 30 °С. Расходование исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор фильтровали с получением трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**5-2**) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 399,3 [M+H-TMP]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,94–7,05 (m, 2H), 5,70 (dd, 1H), 3,98–4,07 (m, 1H), 3,89–3,98 (m, 1H), 3,69–3,80 (m, 1H), 2,91–3,06 (m, 2H), 2,76–2,91 (m, 2H), 2,46–2,59 (m, 1H), 2,11–2,23 (m, 3H), 1,95–2,10 (m, 3H), 1,66–1,84 (m, 4H), 1,65 (s, 9H)

Этап 3: к раствору трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**5-2**) (1,9 г, 3,94 ммоль) в метаноле (30 мл) и тетрагидрофуране (30 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (297 мг, 1,56 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 30 °С в течение 3,5 дней. Образование целевого продукта и содержание оставшегося исходного сырья определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным раствором натрия бикарбоната (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола. Затем добавляли этилацетат (100 мл) и воду (50 мл), органическую фазу разделяли и дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным магния сульфатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством тонкослойной хроматографии (кремния диоксид, 35 % этилацетата в петролейном эфире), затем концентрировали досуха при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**5-3**) в виде белого твердого вещества (827 мг, 2,08 ммоль, выход 52,7 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 399,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,06 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,00 (t, 2H), 3,90–4,02 (m, 1H), 2,92–3,06 (m, 2H), 2,76–2,90 (m, 2H), 2,14–2,27 (m, 2H), 1,98–2,11 (m, 2H), 1,64 (s, 9H)

Этап 4: к раствору трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилата (**5-3**) (424 мг, 1,06 ммоль) в диметилформамиде (10 мл, после предварительного добавления калия карбоната (458 мг, 3,31 ммоль)) добавляли йод (459 мг, 1,81 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 15–20 °С в течение 16 ч. ЖХ-МС показала 69 % целевого продукта и 30 % оставшегося исходного сырья. К

реакционному раствору добавляли йод (135 мг, 532 мкмоль) и калия карбонат (180 мг, 1,30 ммоль) и продолжали перемешивание при 15~30 °С в течение 3 ч. ЖХ-МС показала наличие 10 % оставшегося сырья и образование целевого продукта. Его объединяли с предыдущими 50 мг неочищенного продукта для обработки. К
5 реакционному раствору добавляли этилацетат (50 мл) и 10 % раствор тиосульфата натрия (50 мл), разделяли органическую фазу, а водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органические фазы объединяли, промывали один раз 10 % раствором натрия тиосульфата, три раза 10 % лития хлоридом (25 мл) и один раз насыщенной соленой водой (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали при
10 пониженном давлении с получением неочищенного продукта – трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-йод-1Н-индазол-5-карбоксилат (**5-4**) в виде светло-желтой пены, который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 525,0 [M+H]^+$;

15 Этап 5: к раствору трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-йод-1Н-индазол-5-карбоксилата (**5-4**) (589 мг, 1,12 ммоль) и 3,4-дигидропирана (420 мг, 4,99 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (50 мг, 263 мкмоль, 0,23 экв.) на ледяной бане при температуре от 0 до 5 °С и перемешивали
20 реакционный раствор в течение 3 ч при 15–20 °С. Полное расходование исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Затем реакционный раствор распределяли между 5 % раствором натрия бикарбоната (50 мл) и дихлорметаном (50 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу дважды экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над
25 магния сульфатом, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, а затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 12 % этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-1)-индазол-5-карбоксилата (**5-5**) в виде белого твердого
30 вещества (564 мг, 742 мкмоль, выход 66,0 %, чистота 80 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 525,1 [M+H-TMP]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,46 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,97 (t, 2H), 5,67 (dd, 1H), 4,52–4,67 (m, 1H), 3,95–4,03 (m, 1H), 3,67–3,80 (m, 1H), 3,05–3,16 (m, 2H), 2,80 (dd, 2H), 2,42–2,62 (m, 1H), 2,04–2,27 (m, 6H), 1,68–1,79 (m, 3H), 1,27–1,44 (m, 9H)

35 Этап 6: параллельно проводили две реакции: трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-йод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-1)-индазол-5-карбоксилат (**5-5**) (225 мг, 370 мкмоль, 1,0 экв.), 1,4-диоксан (5 мл) и калия фосфат (236 мг, 1,11 ммоль) растворяли в воде (1 мл), заменяли атмосферу реакционного раствора на атмосферу азота, добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (292 мг, 1,16 ммоль, 50 % в ТГФ) и
40 [1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорид палладия (17 мг, 26,1 мкмоль, 0,07 экв.). Перемешивали реакционный раствор при 80 °С в течение 2 ч в защитной атмосфере азота. Полное расходование исходного сырья и образование целевого

продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор охлаждали до 20 °С и распределяли между насыщенной соленой водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл), органический слой разделяли, а водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединяли органические фазы, сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 0-5-7 % этилацетата в петролейном эфире) с получением дейодированного побочного продукта трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,9-дигидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксилат (**5-1**) в виде ярко-желтого масла (124 мг, 257 мкмоль, выход 34,7 %) и целевого продукта трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-1)-индазол-5-карбоксилат (**5-6**) в виде ярко-желтого масла (244 мг, 442 мкмоль, выход 59,8 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 497,2 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,38 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,97 (t, 2H), 5,60 (dd, 1H), 4,02–4,09 (m, 1H), 3,81–3,92 (m, 1H), 3,68–3,78 (m, 1H), 2,87–2,99 (m, 2H), 2,80–2,87 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,48–2,61 (m, 1H), 2,19–2,33 (m, 2H), 2,06–2,18 (m, 3H), 1,95–2,04 (m, 1H), 1,70–1,84 (m, 2H), 1,62–1,70 (m, 2H), 1,58 (s, 9H),

Этап 7: в реакционную колбу добавляли трет-бутил-4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-1)-индазол-5-карбоксилат (**5-6**) (239 мг, 481 мкмоль) и тетрагидрофуран (8 мл), а также лития тетрагидроалюминий (1 М тетрагидрофуран, 0,9 мл) при 15~2 °С и продолжали перемешивание реакционного раствора в течение 2 ч. ТСХ показала, что исходное сырье все еще присутствует, и образовались новые пятна. Продолжали добавлять лития тетрагидроалюминий (1 М тетрагидрофуран, 300 мкл) и перемешивали реакционный раствор в течение 1 ч при 15–20 °С. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат = 3:1) показала, что большая часть исходного сырья была израсходована и образовались новые пятна. Реакционный раствор нейтрализовали водой (50 мл) и 15 % раствором натрия гидроксида, растворяли в этилацетате (50 мл), сушили над магния сульфатом и перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метанол (**5-7**) (221 мг, 518 мкмоль) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 427,3 [M+H]^+$;

Этап 8: к раствору (4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метанола (**5-7**) (210 мг, 492 мкмоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли марганца диоксид (530 мг, 6,10 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 40 °С в течение 3,5 ч, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-

-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксальдегид (**5-8**) (210 мг, 495 мкмоль) в виде почти белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 425,1 [M+H]^+$;

Этап 9: раствор

- 5 4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-карбоксальдегида (**5-8**) (204 мг, 480 мкмоль), трет-бутилметил (2-(метиламино)этил)карбамата (186 мг, 987 мкмоль) и уксусной кислоты (62 мг, 1,03 ммоль, 2,15 экв.) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч, затем добавляли натрия триэтоксикарбонилборогидрид (340 мг, 1,60 ммоль). Перемешивали реакционный раствор при 25 °С в течение 14 ч.
- 10 Расходование исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Реакционный раствор разделяли между 5 % раствором натрия бикарбоната (15 мл) и дихлорметаном. Разделяли органическую фазу, а водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединяли органические фазы, сушили над
- 15 магния сульфатом, фильтровали, концентрировали досуха при пониженном давлении, затем очищали посредством хроматографии на колонке (кремния диоксид, 30 % этилацетата в дихлорметане) с получением
- 20 трет-бутил(2-((4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**5-9**) (204 мг, 325 мкмоль, выход 67,6 %) в виде ярко-желтого масла. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 597,4 [M+H]^+$;

Этап 10: к раствору

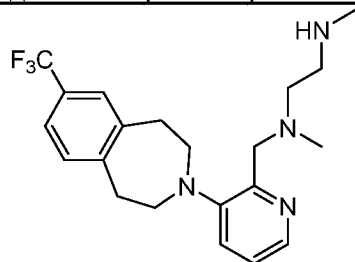
- 25 трет-бутил(2-((4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**5-9**) (202 мг, 338 мкмоль) в метаноле, добавляли HCl/1,4-диоксан (4 М, 15 мл) и перемешивали реакционный раствор при 10–15 °С в течение 12 ч. Полное расходование исходного сырья и образование целевого продукта определяли методом ЖХ-МС. Концентрировали реакционный раствор досуха при пониженном давлении, затем очищали методом обращенно-фазовой препаративной жидкостной хроматографии
- 30 (колонка YMC-ActusTriart C18, кремний 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 150 мм; в качестве элюента использовали смесь воды, содержащей 0,05 % аммиака, и ацетонитрил с уменьшающейся полярностью с получением
- 35 N1-((4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]циклопентен-7-ил)-3-метил-1Н-индазол-5-ил)метил-N1,N2-диметилэтан-1,2-диамина (**P146, пример 5**) в виде белого твердого вещества (гидрохлорид, 105 мг, 214 мкмоль, выход 63,3 %, чистота 99 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 413,4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) смесь таутомеров δ (ppm) 7,84 (d, 0,5H), 7,71 (d, 0,5H), 7,49–7,55 (m, 1H), 7,08–7,17 (m, 2H), 4,74–4,84 (m, 1H), 4,36–4,74 (m, 1H), 4,08–4,20 (m, 0,5H), 3,74–3,87 (m, 1,5H), 3,63–3,72 (m, 1H), 3,43–3,63 (m, 2H), 3,29–3,37 (m, 1H) 2,99–3,05 (m, 2H), 2,96 (s, 1,5H), 2,83–2,87 (m, 1H),
- 40 2,83 (s, 1,5H), 2,81 (s, 3H), 2,74 (s, 1,5H), 2,26 (s, 1,5H), 2,09–2,26 (m, 2H), 1,84–2,08 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) смесь таутомеров δ (ppm) -144,96, -145,32

Пример

6:

синтез

N¹,N²-диметил-N¹-((3-(7-(трифторметил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-ил)пиридин-2-ил)метил)этан-1,2-диамина (P088)



P088
Пример 6

5 Соединение P088 синтезировали, как описано в примере 1, с использованием 3-фторпиридинкарбоксальдегида и промежуточного продукта D, ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 393,4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (ppm) 8,25 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,28–3,36 (m, 2H), 3,15–3,20 (m, 2H), 3,06–3,13 (m, 8H), 2,71 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

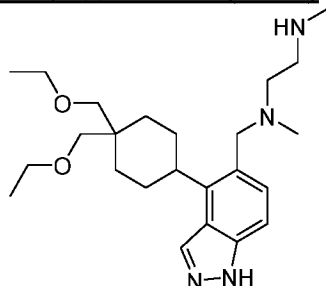
10

Пример

7:

синтез

N¹-((4-(4,4-бис(этоксиметил)циклогексил)-1H-индазол-5-ил)метил)-N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамина (P266)



P266
Пример 7

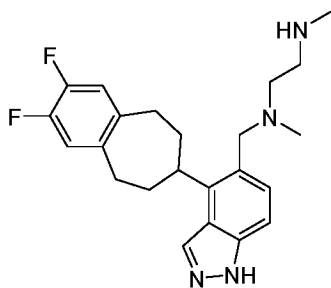
15 Соединение P266 синтезировали, как описано в **примере 4**, используя промежуточный продукт **4-4** и 2-(4,4-бис(этоксиметил)циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 417,4 [M+H]^+$; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (ppm) 8,30 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,58–3,65 (m, 2H), 3,55 (q, 2H), 20 3,48–3,57 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,92–3,05 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,97–2,14 (m, 2H), 1,63–1,75 (m, 2H), 1,48–1,58 (m, 2H), 1,33–1,46 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,16 (t, 3H)

Пример

8: синтез

N¹-((4-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ил)-1H-индазол-5-ил)метил)-N¹,N²-диметилэтан-1,2-диамина (P167)

25



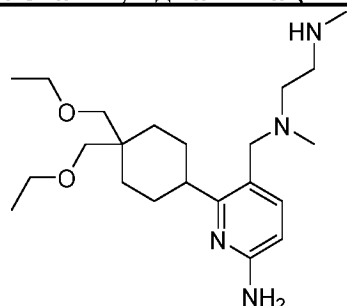
P167
Пример 8

Соединение **P167** синтезировали, как описано в **примере 4**, с использованием промежуточного продукта **4-5** и **промежуточного продукта А**, ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 399,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (ppm) 8,05 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,65–3,78 (m, 2H), 3,54–3,63 (m, 2H), 3,39–3,52 (m, 1H), 2,95–3,08 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,75–2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H) 1,88–2,12 (m, 4H)

Пример 9.

Синтез

10 **N^1 -((6-амино-2-(4,4-бис(этоксиметил)циклогексил)пиридин-3-ил)метил)- N^1,N^2 -диметилэтан-1,2-диамина (P293)**



P293
Пример 9

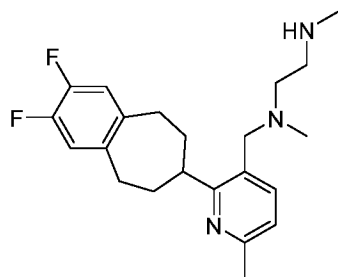
Соединение **P293** синтезировали, как описано в **примере 3**, с использованием промежуточного продукта **3-2** и 2-(4,4-бис(этоксиметил)циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 393,3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ (ppm) 8,41 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,54 (q, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,10–3,16 (m, 2H), 2,87–2,98 (m, 1H), 2,67–2,71 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81–1,91 (m, 2H), 1,74–1,81 (m, 2H), 1,50–1,62 (m, 2H), 1,33–1,44 (m, 2H), 1,20 (t, 2H), 1,18 (t, 2H)

20

Пример

10: синтез

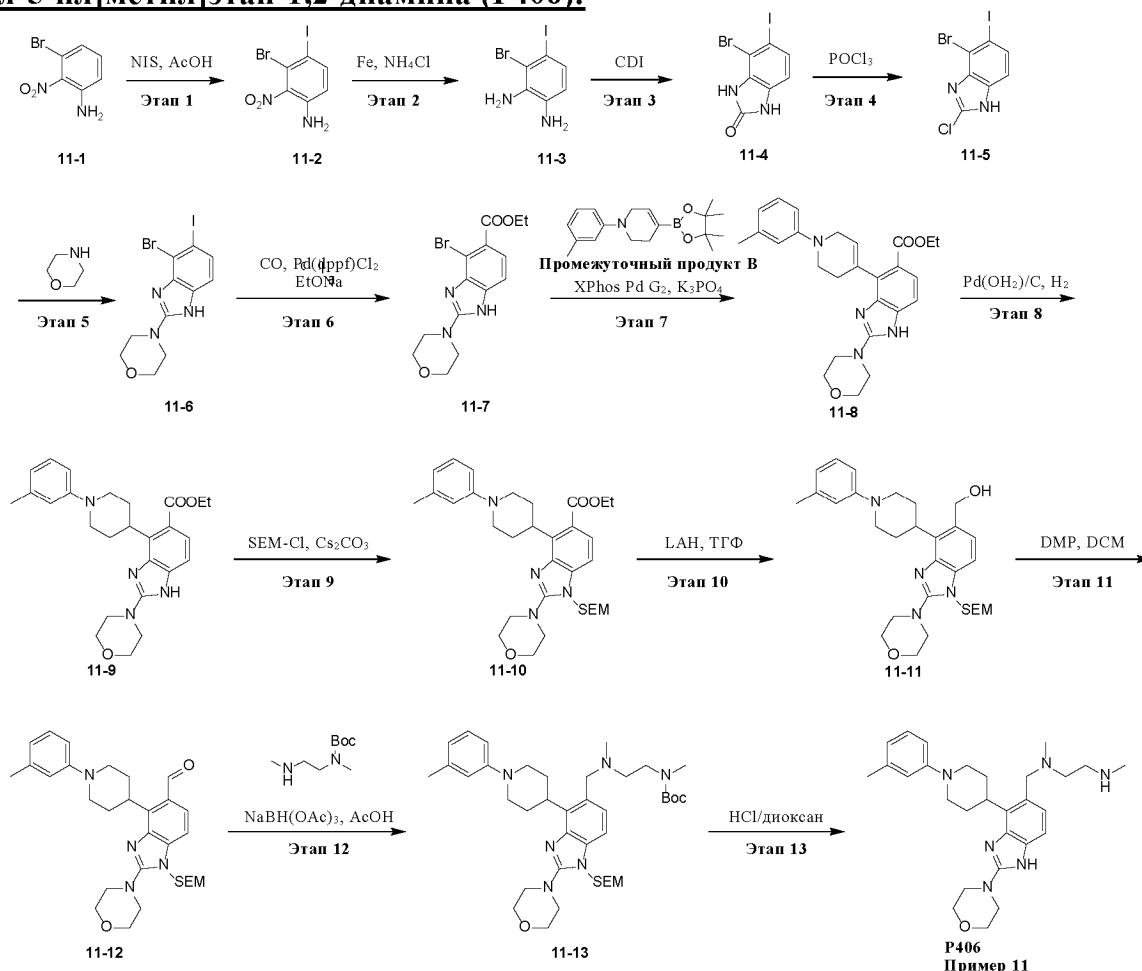
N^1 -((2-(2,3-дифтор-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]циклопентен-7-ил-6-метилпиридин-3-ил)метил)- N^1,N^2 -диметилэтан-1,2-диамина (P038)



P038
Пример 10

Соединение **P038** синтезировали, как описано в примере 2, с использованием промежуточного продукта **2-2** и промежуточного продукта **A**, ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 374,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (ppm) 8,49 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,07 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,57–3,70 (m, 3H), 3,48–3,56 (m, 2H), 2,92–3,06 (m, 2H), 2,81–2,89 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,01–2,13 (m, 2H), 1,74–1,91 (m, 2H)

Пример 11: синтез N,N'-диметил-N'-[[2-морфолин-4-[1-(*m*-толил)-4-пиперидинил]-1H-бензо[d]имидазо-л-5-ил]метил]этан-1,2-диамина (P406):



10

15

Этап 1: смесь 2-нитро-3-бromoанилина (11-1) (150 г, 691,18 ммоль), N-йодсукцинимид (171 г, 760,05 ммоль) и уксусной кислоты (1500 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и охлаждали после превращения реактива 11-1. Реакционный раствор выливали в 3600 мл воды, осадок фильтровали, сушили в вакууме, растворяли в этилацетате, последовательно промывали водой и насыщенной соленой

водой и экстрагировали этилацетатом. Объединяли органические фазы, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали, затем разделяли посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением 178 г 2-нитро-3-бром-4-иоданилина (**11-2**) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 7,66 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,23 (s, 2H).

Этап 2: к раствору 2-нитро-3-бром-4-иоданилина (**11-2**) (80,0 г, 233,29 ммоль) в системе смеси тетрагидрофуран (640 мл)/этанол (640 мл)/вода (320 мл) добавляли NH₄Cl (187 г, 3,50 моль), смесь нагревали до 90 °С и медленно порциями добавляли порошкообразное железо (52,1 г, 933,17 ммоль). Нагревание продолжали в течение 2 ч до завершения реакции. Охлаждали реакционный раствор до 60 °С, перемешивали с диатомовой землей в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали; фильтрат экстрагировали этилацетатом, концентрировали для удаления большей части водорастворимого растворителя, затем растворяли в большом количестве этилацетата и промывали насыщенной соленой водой; органическую фазу сушили после экстракции, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта 3-бром-4-йод-фенилендиамина (**11-3**) в виде коричневого твердого вещества (73,8 г, 224,04 ммоль, выход 96,03 %, 933,17 ммоль), который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 314,8 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 6,92 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,90 (s, 2H).

Этап 3: раствор 3-бром-4-йод-фенилендиамина (**11-3**) (35,0 г, 111,85 ммоль) в тетрагидрофуране (350 мл) охлаждали на ледяной бане и добавляли карбонилдиимдазол (27,2 г, 167,77 ммоль); затем реакционный раствор постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч до завершения реакции. Реакционный раствор концентрировали и промывали водой (500 мл) в течение получаса, фильтровали и лиофилизировали с получением неочищенного продукта 4-бром-5-йод-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (**11-4**) в виде коричневого твердого вещества (37,8 г, 111,53 ммоль, выход 99,72 %), которое использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 11,12 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,75 (d, 1H).

Этап 4: 4-бром-5-йод-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (**11-4**) (28,0 г, 82,61 ммоль) осторожно добавляли к фосфорила трихлориду (130 мл). Смесь нагревали до 100 °С в течение 3 ч, а затем нагревали до 120 °С в течение 16 ч практически до полного завершения реакции. Охлаждали смесь до комнатной температуры и дистиллировали под давлением до половины объема. После осторожного выливания порциями в 2 л ледяной воды осторожно доводили pH до 8 с помощью калия карбоната при перемешивании. Коричневое твердое вещество осаждали, фильтровали и высушивали с получением неочищенного 2-хлор-4-бром-5-йод-1H-бензо[d]имидазола (**11-5**) (30,0 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 358,9 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm) 13,77 (br s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,32 (br d, 1H),

Этап 5: к суспензии 2-хлор-4-бром-5-йод-1Н-бензо[d]имидазола (11-5) (30,0 г, 83,95 ммоль, 2,05 мл) в изопропанол (150 мл) и тетрагидрофуране (150 мл) добавляли морфолин (37,0 г, 424,70 ммоль, 37,37 мл) и нагревали смесь до 90 °С в течение 4 дней, а затем охлаждали до комнатной температуры после полной конверсии исходного материала. Отгоняли органический растворитель, затем промывали водой (300 мл); твердые вещества фильтровали и очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем, получая коричневую слизь, которую промывали этанолом с получением 30,1 г желтого твердого неочищенного продукта и далее перекристаллизовывали в этаноле, получая 2-(4-морфолинил)-4-бром-5-йод-1Н-бензо[d]имидазол (11-6) в виде белого твердого вещества (15,5 г, 37,99 ммоль, выход 45,25 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 407,9, 409,9 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ (ppm) 11,82 (s, 0,85H), 11,40 (s, 0,15H), 7,48 (d, 0,15H), 7,40 (d, 0,85H), 6,97–7,05 (m, 1H), 3,65–3,81 (m, 4H), 3,44–3,59 (m, 4H),

Этап 6: 2-(4-морфолинил)-4-бром-5-йод-1Н-бензо[d]имидазол (11-6) (15,5 г, 37,99 ммоль) добавляли к раствору натрия этоксида (чистота 20 %, 180 мл) в этаноле. Реакционный раствор дезоксигенировали и 3 раза заменяли СО (баллон), затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,11 г, 1,52 ммоль), снова дезоксигенировали и 3 раза заменяли СО; систему нагревали до 45 °С и проводили реакцию в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали на ледяной бане и нейтрализовали осторожным добавлением уксусной кислоты (8 мл, рН = 6–7), концентрировали, разбавляли этилацетатом, промывали и экстрагировали насыщенным раствором натрия бикарбоната и насыщенной соленой водой; органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением этил-4-бром-2-(4-морфолинил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (11-7) (16,5 г, 46,58 ммоль, выход 77,12 %), в виде светло-желтого аморфного твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 356,0 [M+H]^+$

Этап 7: этил-4-бром-2-(4-морфолинил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (11-7) (16,5 г, 46,58 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(*m*-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (промежуточный продукт В) (15,3 г, 51,24 ммоль) и калия фосфат (19,8 г, 93,17 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (165 мл) и воду (33 мл), заменяли атмосферу реакционного раствора на атмосферу азота, добавляли XPhos-PD-G2 (1,10 г, 1,40 ммоль) и нагревали реакционный раствор при 65 °С в течение 5 ч в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до 40 °С, затем добавляли натрия диэтилкарбамотионилтиолат (997,25 мг, 5,82 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 ч, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением этил-2-(4-морфолинил)-4-(1-*m*-толил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (11-8) (18,5 г, 41,43 ммоль, 88,94 %) в виде желтого твердого

вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 447,3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 9,59 (br s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,86–6,98 (m, 2H), 6,81 (br d, 1H), 5,75 (br s, 1H), 4,33 (q, 2H), 3,76–3,87 (m, 6H), 3,50–3,64 (m, 6H), 2,88 (br d, 2H), 2,65 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,39 (t, 3H),

5 Этап 8: к суспензии соединения
этил-2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-бензо[d]имид
азол-5-карбоксилата (**11-8**) (18,5 г, 41,43 ммоль) в тетрагидрофуране (600 мл)
добавляли $Pd(OH)_2/C$ (7,0 г, 41,43 ммоль, чистота 10 %) и заменяли атмосферу
реакционной смеси на атмосферу водорода, после чего проводили реакцию в течение
10 16 ч при 30 °С в атмосфере водорода (из баллона) до завершения реакции. Реакционный
раствор фильтровали и промывали тетрагидрофураном (200 мл*2). Объединенный
фильтрат концентрировали и сушили с получением неочищенного продукта –
2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата
(**11-9**) (19 г), который использовали непосредственно на следующем этапе без
15 дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 449,3 [M+H]^+$,

Этап 9: к раствору
этил-2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-3H-бензо[d]имидазол-5-карбокси
лата (**11-9**) (19 г, 42,36 ммоль) в CH_3CN (550 мл) добавляли цезия карбонат (69,0 г,
211,79 ммоль) и по каплям при перемешивании добавляли SEM-Cl (19 г, 113,96 ммоль,
20,17 мл). Проводили реакцию при 30 °С в течение 24 ч, после чего реакция была
практически завершена. Смесь фильтровали, промывали этилацетатом, объединенные
органические фазы концентрировали и очищали посредством хроматографии на
колонке с силикагелем с получением
25 этил-2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметиле
н)бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**11-10**) в виде бесцветного масла (22,3 г,
38,53 ммоль, выход 90,96 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 580,2 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц,
 $CDCl_3$) δ (ppm) 7,59 (d, 1H), 7,08–7,21 (m, 2H), 6,82–6,89 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,29 (s,
2H), 4,40 (q, 2H), 3,91 (br d, 2H), 3,81–3,87 (m, 4H), 3,64–3,76 (m, 4H), 3,38–3,47 (m, 4H),
2,98–3,12 (m, 2H), 2,85–2,96 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,79 (br d, 2H), 1,44 (t, 3H), 0,05 (s, 2H),
30 0,02 (s, 8H)

Этап 10: к раствору лития алюмогидрида (3,0 г, 79,05 ммоль, 79,05 мл) в
тетрагидрофуране (300 мл) по каплям добавляли раствор
этил-2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметиле
н)бензо[d]имидазол-5-карбоксилата (**11-10**) (22,0 г, 38,01 ммоль) в тетрагидрофуране
35 (100 мл) на ледяной бане, затем постепенно возвращали к комнатной температуре и
нагревали до 30 °С в течение 1 ч. Реакция была практически завершена. Реакцию
нейтрализовали, осторожно добавляя по каплям 3 мл воды, 3 мл 15 % водного раствора
натрия гидроксида и 6 мл воды на ледяной бане, затем перемешивали, сушили над
безводным магния сульфатом при комнатной температуре в течение 15 мин и
40 фильтровали. Концентрировали органическую фазу с получением неочищенного
2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметиле
н)бензо[d]имидазол-5-метанола (**11-11**) (19,3 г, 35,96 ммоль, выход 94,60 %) в виде

бесцветной вязкой жидкости, который непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 537,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,28 (s, 1H), 7,10–7,22 (m, 3H), 6,83–6,92 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,23–5,34 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,90 (br d, 2H), 3,80–3,86 (m, 4H), 3,75–3,80 (m, 1H), 3,67–3,75 (m, 2H), 3,39–3,47 (m, 4H), 3,27–3,38 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,88–2,99 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 0,95–1,01 (m, 2H), 0,05 (s, 2H), 0,02 (s, 8H),

5
10
15
20
Этап 11: к раствору 2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметилен)бензо[d]имидазол-5-метанола (**11-11**) (9,5 г, 17,70 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли DMP (9,01 г, 21,24 ммоль, 6,58 мл), затем проводили реакцию при 30 °С с перемешиванием в течение получаса; реакция была практически завершена. Добавляли 100 мл насыщенного водного раствора натрия бикарбоната и 100 мл натрия тиосульфата и перемешивали реакционный раствор в течение 30 мин. Органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом после экстракции дихлорметаном, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, получая 2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметилен)бензо[d]имидазол-5-карбальдегид (**11-12**) в виде бежево-белого аморфного твердого вещества (11,7 г, 21,88 ммоль, выход 61,81 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 535,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 10,50 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,81–6,90 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,10–4,16 (m, 1H), 3,92 (br d, 2H), 3,80–3,88 (m, 4H), 3,69–3,77 (m, 2H), 3,39–3,49 (m, 4H), 2,90–3,08 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,82 (br d, 2H), 0,94–1,04 (m, 2H), 0,00–0,07 (m, 9H),

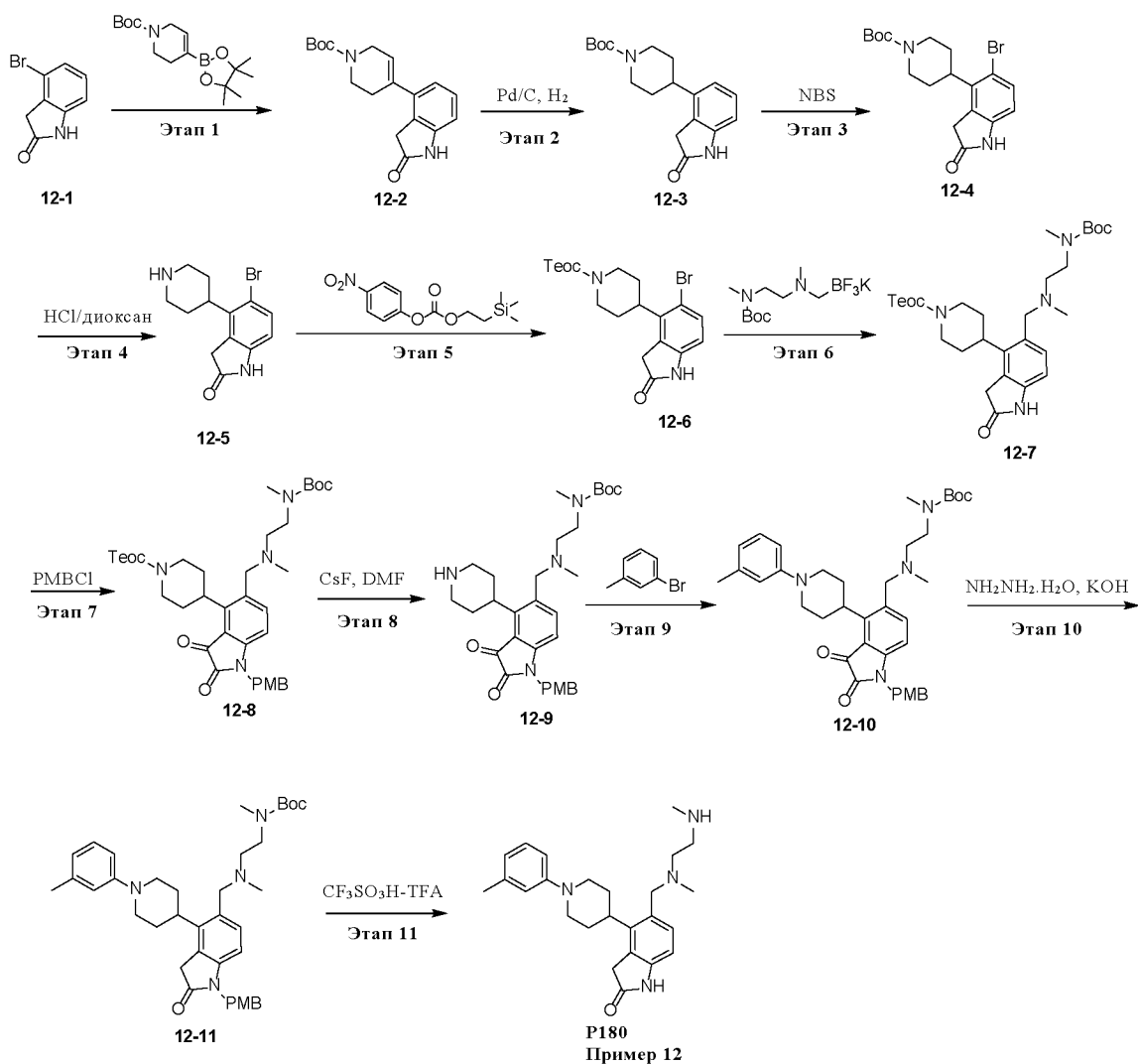
25
30
35
40
Этап 12: к раствору 2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметилен)бензо[d]имидазол-5-карбальдегида (**11-12**) (10,7 г, 20,01 ммоль) и трет-бутил N-метил-N-[2-(метиламино) этил]карбамата (4,52 г, 24,01 ммоль) в 150 мл дихлорметана добавляли уксусную кислоту (1,44 г, 24,01 ммоль, 1,37 мл) и перемешивали реакционный раствор при 30 °С в течение 1 ч, затем добавляли частями натрия ацетата борогидрида (12,7 г, 60,03 ммоль) и перемешивали реакционный раствор при 30 °С в течение 15 ч до полного завершения реакции. Реакцию нейтрализовали осторожным добавлением 100 мл насыщенного водного раствора натрия бикарбоната и перемешивали в течение 1 ч, затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенную органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением N-трет-бутоксикарбонил-N,N'-диметил-N'-[[2-морфолинил-4-[1-(м-толил)-4-пиперидинил]-1H-бензо[d]имидазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамина (**11-13**) (10,6 г, 14,99 ммоль, выход 68,12 %) и побочного продукта 2-(4-морфолинил)-4-(1-м-толил-4-пиперидинил)-1-(2-триметилсилилэтоксиметилен)бензо[d]имидазол-5-метанол (**11-11**) (1,9 г, 3,54 ммоль, выход 17,69 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 535,3$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,17 (t, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,83–6,89 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,89 (br d, 2H), 3,78–3,85 (m, 4H), 3,68–3,76

(m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,37–3,44 (m, 5H), 3,30 (br s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,80–2,91 (m, 5H), 2,46–2,64 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (br s, 3H), 1,69 (br d, 2H), 1,36–1,45 (m, 9H), 0,92–1,00 (m, 2H), -0,02–0,03 (m, 9H),

- Этап 13:** к раствору
- 5 N-трет-бутоксикарбонил-N,N'-диметил-N'-[[2-морфолинил-4-[1-(m-толил)-4-пиперидинил]-1H-бензо[d]имидазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамина (**11-13**) (10,6 г, 14,99 ммоль) в 50 мл 1,4-диоксана добавляли раствор HCl/диоксан (50 мл) и перемешивали при 70 °С в течение 2 ч до осаждения белого твердого вещества. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 10 мл метанола. После концентрирования при перемешивании
- 10 добавляли по каплям 50 мл метанола и 500 мл изопропилового эфира, выпадал белый осадок, который продолжали взбивать при перемешивании при комнатной температуре в течение 16 ч; затем фильтровали и лиофилизировали с получением N,N'-диметил-N'-[[2-морфолинил-4-[1-(m-толил)-4-пиперидинил]-1H-бензо[d]имидазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамина гидрохлорида в виде белого твердого вещества
- 15 (количественно определенного в пересчете на гидрохлорид с коэффициентом 4). ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 477,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ (ppm) 7,33–7,55 (m, 6H), 3,89–4,02 (m, 6H), 3,69–3,87 (m, 9H), 3,54–3,66 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,60–2,77 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21 (br d, 2H)

- К** раствору
- 20 N,N'-диметил-N'-[[2-морфолинил-4-[1-(m-толил)-4-пиперидинил]-1H-бензо[d]имидазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамина гидрохлорида (400 мг) в 5 мл воды осторожно по каплям добавляли насыщенный водный раствор натрия карбоната для доведения pH до 8–10, затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенной соленой водой, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и
- 25 концентрировали, далее неочищенный продукт лиофилизировали с получением N,N'-диметил-N'-[[2-морфолинил-4-[1-(m-толил)-4-пиперидинил]-1H-бензо[d]имидазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамина (**P406, пример 11**) в виде светло-желтого соединения (270 мг, 0,566 ммоль, выход 88,15 %). ЖХ-МС: (ИЭР) m/z = 477,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,28 (br s, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,94 (br d, 1H), 6,80 (s, 1H),
- 30 6,75 (br t, 2H), 6,55 (br d, 1H), 3,84 (br d, 2H), 3,68 (br s, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,05–3,29 (m, 6H), 2,92 (m, 2H), 2,69–2,80 (m, 2H), 2,55–2,63 (m, 2H), 2,41–2,48 (m, 2H), 2,26 (d, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,50 (br d, 2H),

- ПРИМЕР 12:** синтез
- 35 **5-((метил(2-(метиламино)этил)амино)метил)-4-(1-метилфенил)пиперидин-4-ил)индолин-2-она (P180).**



Этап 1: 4-бromoиндолин-2-он (**12-1**) (2,00 г, 9,43 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (2,92 г, 9,43 ммоль) и калия фосфат (6,01 г, 28,30 ммоль) добавляли к смеси 100 мл тетрагидрофурана и 20 мл воды и после замены на атмосферу азота добавляли XphosPd G3 (239 мг, 0,28 ммоль). Нагревали реакционный раствор до 65 °С и перемешивали в защитной атмосфере азота в течение 2 ч после очередной замены азота. Реакционный раствор разбавляли насыщенной соленой водой и экстрагировали этилацетатом; объединенные органические фазы сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали; затем неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением 4-(1-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-индолин-2-она (**12-2**) в виде коричневого твердого вещества (2,8 г, 8,91 ммоль, выход 94,43 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 214,9 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 10,40 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,96 (br s, 1H), 3,98 (br s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,46–3,53 (m, 2H), 2,41 (br d, 2H), 1,44 (s, 9H),

Этап 2: 4-(1-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-индолин-2-он (**12-2**) (2,30 г, 7,32 ммоль) добавляли к 50 мл метанола и после замены на атмосферу азота добавляли 10 % палладиевую чернь (460 мг, 0,43 ммоль). Реакционный раствор

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода (баллон) после замены водорода. Когда реакция была практически завершена, фильтровали реакционный раствор и промывали метанолом; фильтрат концентрировали с получением желтого неочищенного продукта

5 4-(1-трет-бутоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-индолин-2-он (**12-3**) (2,2 г, 6,95 ммоль, выход 95,04 %), который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 216,9 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 8,55 (br s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,28 (br s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,83 (br t, 2H), 2,63 (tt, 1H), 1,75–1,82 (m, 2H), 1,61–1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 9H),

10 **Этап 3:** к раствору неочищенного 4-(1-трет-бутоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-индолин-2-она (**12-3**) (3,70 г, 11,69 ммоль) в 100 мл дихлорметана порциями добавляли N-бромсукцинимид (2,29 г, 12,86 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение

15 16 ч, реакция была практически завершена. К реакционному раствору при перемешивании осторожно добавляли 50 мл 15 % водного раствора калия карбоната; промывали органическую фазу насыщенной соленой водой после экстракции дихлорметаном, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали и затем прокачивали с этилацетатом при комнатной температуре с

20 получением неочищенного 4-(1-трет-бутоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-5-бром-индолин-2-она (**12-4**) (3,60 г, 9,11 ммоль, выход 77,88 %) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) δ 8,90 (br s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,28 (br d, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,37 (br s, 1H), 2,83 (br t, 2H), 1,78 (br d, 4H), 1,51 (s, 9H).

25 **Этап 4:** к раствору неочищенного 4-(1-трет-бутоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-5-бром-индолин-2-она (**12-4**) (3,60 г, 9,11 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана добавляли 20 мл 4 М раствора хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего реакция была практически завершена. После фильтрации промывали

30 ретентат метил-трет-бутиловым эфиром, концентрировали и сушили с получением белого неочищенного продукта 5-бром-4-(пиперидин-4-ил)индолин-2-он (**12-5**) гидрохлорида (3,00 г, 9,05 ммоль, выход 99,33 %), который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 295,0 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (ppm) 7,42 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,57–3,65

35 (m, 2H), 3,46 (br d, 2H), 3,36 (br s, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,64–2,30 (m, 4H),

Этап 5: к суспензии 5-бром-4-(пиперидин-4-ил)индолин-2-она (**12-5**) гидрохлорида (1,90 г, 5,73 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при перемешивании добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,55 г, 12,03 ммоль, 2,10 мл) и по каплям добавляли этил(4-нитрофенил)-2-триметилсилила этилкарбонат (1,79 г, 6,30 ммоль).

40 Перемешивали реакционный раствор при комнатной температуре в течение 15 ч и затем фильтровали; промывали ретентат ацетонитрилом. Объединенные маточные жидкости концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке с

силикагелем с получением 5-бром-4-(1-триметилсилилэтоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-индолин-2-она (**12-6**) в виде желтого твердого вещества (2,50 г, 5,40 ммоль, выход 94,34 %, чистота 95 %). ЖХ-МС: (ESI) $m/z = 413,1 [M-2Me+H]^+$

5 **Этап** **6:** смесь 5-бром-4-(1-триметилсилилэтоксикарбонил-пиперидин-4-ил)-индолин-2-она (**12-6**) (2,00 г, 4,55 ммоль), безводного калия [2-(трет-бутоксикарбонилметилэтиламино)(метил)амино]метилбортрифторида (4,21 г, 13,65 ммоль), калия фосфата (2,90 г, 13,65 ммоль) и RuphosPd G2 (353 мг, 0,455 ммоль)

10 добавляли к смеси 40 мл тетрагидрофурана и 4 мл воды. Атмосферу реакционного раствора заменяли на атмосферу азота и нагревали до 80 °С в защитной атмосфере азота в течение 16 ч, после чего реакция была практически завершена. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 30 мл насыщенного солевого раствора; органическую фазу экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным

15 магния сульфатом, фильтровали и концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением 2-триметилсилил-этил-4-(5-(((2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(метил)амино)метил-2-оксоиндолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**12-7**) в виде желтой вязкой жидкости (2,8 г, 4,49 ммоль, выход 98,73 %, чистота 90 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 561,5 [M+H]^+$,

20 **Этап** **7:** смесь 2-триметилсилил-этил-4-(5-(((2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(метил)амино)метил-2-оксоиндолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**12-7**) (1,50 г, 2,41 ммоль, чистота 90 %) и цезия карбоната (5,00 г, 15,35 ммоль) добавляли к 20 мл ацетонитрила

25 и перемешивали в течение 3 ч; затем по каплям добавляли 4-метоксибензилхлорид (565 мг, 3,61 ммоль, 0,49 мл), реакция была практически завершена после перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре. После фильтрации фильтрат концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением

30 2-триметилсилил-этил-4-(5-(((2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(метил)амино)метил)-1-(4-метоксибензил)-2,3-диоксоиндолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**12-8**) в виде желтого твердого вещества (1,32 г, 1,46 ммоль, выход 60,76 %, чистота 77 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 695,6 [M+H]^+$,

35 **Этап** **8:** к раствору 2-триметилсилил-этил-4-(5-(((2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)этил)(метил)амино)метил)-1-(4-метоксибензил)-2,3-диоксоиндолин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (**12-8**) (2,10 г, 2,33 ммоль, чистота 77 %) в 30 мл N,N-диметилформамида добавляли

40 цезия фторид (1,77 г, 11,63 ммоль, 0,43 мл), нагревали реакционный раствор до 65 °С и перемешивали в течение 5 ч, после чего реакция была практически завершена. После охлаждения до комнатной температуры реакцию разбавляли водой, доводили до pH 3~4 10 % водным раствором фосфорной кислоты, экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром и промывали. Водную фазу доводили до pH 12 10 М водным раствором натрия

гидроксида и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали и затем сушили в вакууме с получением неочищенного

5 трет-бутил(2-(((1-(4-метоксибензил)-2,3-диоксо-4-(пиперидин-4-ил)индолин-5-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**12-9**) в виде желтого твердого вещества (1,40 г, 2,16 ммоль, выход 92,87 %, чистота 85 %), которое использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 551,4 [M+H]^+$,

Этап 9: к смеси

10 трет-бутил(2-(((1-(4-метоксибензил)-2,3-диоксо-4-(пиперидин-4-ил)индолин-5-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**12-9**) (1,30 г, 2,36 ммоль), м-бром-толуола (605 мг, 3,54 ммоль, 0,43 мл) и цезия карбоната (1,54 г, 4,72 ммоль) добавляли 20 мл толуола, заменяли атмосферу реакционного раствора на атмосферу азота и добавляли RuPhosPd G3 (200 мг, 0,24 ммоль), заменяли атмосферу азота и нагревали до 100 °С при перемешивании в течение 16 ч; реакция была практически завершена. После

15 фильтрации концентрировали и очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением

20 трет-бутил(2-(((1-(4-метоксибензил)-2,3-диоксо-4-(1-м-толилпиперидин-4-ил)индолин-5-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**12-10**) в виде оранжевого твердого вещества (900 мг, 1,40 ммоль, выход 59,49 %, чистота 100 %). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 641,4 [M+H]^+$, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (ppm) 7,45 (br s, 1H), 7,33 (br d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,72–6,94 (m, 5H), 6,67 (d, 1H), 3,68–3,91 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,25–3,40 (m, 5H), 2,67–2,91 (m, 4H), 2,37–2,67 (m, 4H), 2,09–2,36 (m, 7H), 1,60 (br d, 2H), 1,17–1,41 (m, 9H),

Этап 10: к раствору

25 трет-бутил(2-(((1-(4-метоксибензил)-2,3-диоксо-4-(1-м-толилпиперидин-4-ил)индолин-5-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**12-10**) (190 мг, 0,30 ммоль) в 5 мл этанола добавляли гидразина гидрат (5,15 г, 87,44 ммоль, 5,00 мл, чистота 85 %) и калия гидроксид (332 мг, 5,93 ммоль), нагревали смесь до 80 °С и перемешивали в течение 3 ч, реакция в целом была завершена. Большую часть этанола удаляли путем

30 концентрирования, водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного

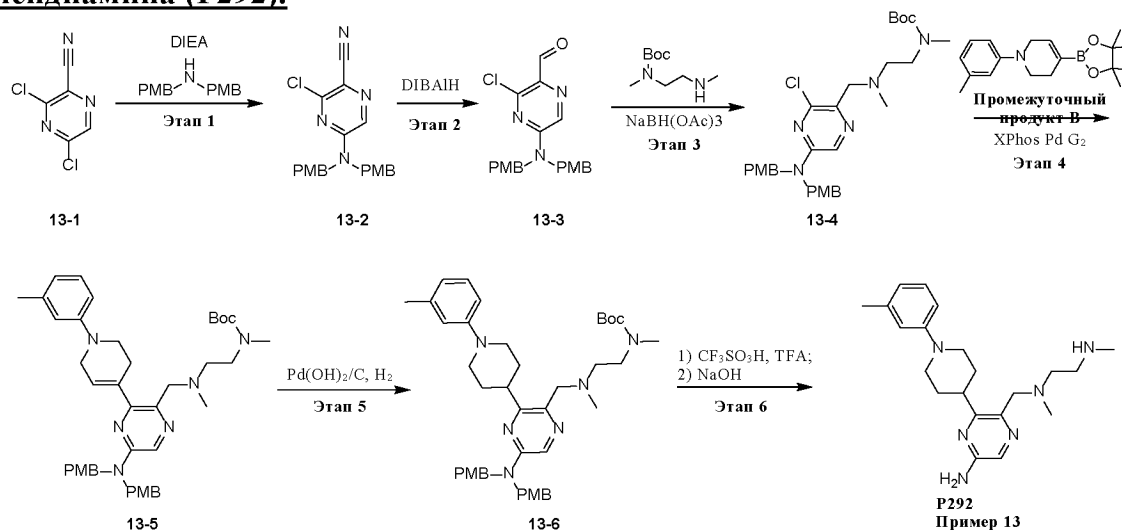
35 трет-бутил(2-(((1-(4-метоксибензил)-2-оксо-4-(1-м-толилпиперидин-4-ил)индолин-5-ил)(метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**12-11**) (220 мг) в виде желтой вязкой жидкости, который использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 627,5 [M+H]^+$,

Этап 11: к раствору

40 трет-бутил(2-(((1-(4-метоксибензил)-2-оксо-4-(1-м-толилпиперидин-4-ил)индолин-5-ил)(метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**12-11**) (220 мг, 0,32 ммоль, чистота 92 %) в 5 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании добавляли по каплям трифторметансульфоновую кислоту (200 мг, 1,33 ммоль, 0,12 мл) и продолжали перемешивание реакционного раствора при комнатной температуре в течение 5 ч, а

затем нагревали до 40 °С в течение 30 ч; реакция была практически завершена. Реакционный раствор концентрировали, затем разбавляли 5 мл дихлорметана и экстрагировали 0,5 М разбавленным водным раствором хлористоводородной кислоты. Объединенные водные фазы доводили до pH 12 с помощью 1 М водного раствора натрия гидроксида и затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением свободного основания 5-((метил(2-(метиламино)этил)амино)метил)-4-(1-м-толил)пиперидин-4-ил)индолин-2-она (**P180**). К раствору продукта в 2 мл 1,4-диоксана при перемешивании по каплям добавляли 2 мл 4 М раствора хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане. Реакционный раствор концентрировали и лиофилизировали с получением 5-((метил(2-(метиламино)этил)амино)метил)-4-(1-метилфенил)пиперидин-4-ил)индолин-2-она (**P180, пример 12**) гидрохлорида в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 48,12 %, в пересчете на гидрохлорид, коэффициент 3). ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 407,3$ $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ (ppm) 7,46 (s, 1H), 7,39–7,44 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,31–7,36 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,78–3,92 (m, 4H), 3,70–3,77 (m, 2H), 3,59–3,70 (m, 2H), 3,48–3,57 (m, 2H), 3,41 (br t, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,41–2,59 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,07 (br d, 2H),

20 **ПРИМЕР 13. Синтез N-((5-амино-3-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамина (P292).**



Этап 1: к раствору 2-циано-3,5-дихлорпиразина (**13-1**) (145 г, 833,39 ммоль) в 1000 мл N,N-диметилформамида по каплям добавляли диизопропилэтиламин (109 г, 843,37 ммоль, 146,90 мл) при комнатной температуре, к которому по каплям добавляли раствор ди(4-метоксибензил)амина (217,50 г, 845,23 ммоль) в 500 мл N,N-диметилформамида после охлаждения до 5–10 °С. Затем реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры при постоянном перемешивании в течение 3 ч, реакция была практически завершена. Реакционный раствор выливали в 5000 мл смеси воды со льдом и перемешивали в течение 5 мин до выпадения осадка.

После фильтрации твердое вещество растворяли в 4000 мл этилацетата, затем промывали насыщенной соленой водой; органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт промывали 700 мл метил трет-бутилового эфира при 20 °С в течение 16 ч, фильтровали и сушили, получая 2-циано-3-хлор-5-(бис(4-метоксибензил)амино)пирозин (**13-2**) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,87 (s, 1H), 7,14 (br d, 4H), 6,85–6,92 (m, 4H), 4,75 (br s, 4H), 3,81 (s, 6H),

Этап 2: раствор 2-циано-3-хлор-5-(бис(4-метоксибензил)амино)пирозина (**13-2**) в 600 мл тетрагидрофурана охлаждали до -78 °С в защитной атмосфере азота и добавляли DIBALH (1 моль/литр, 548 мл) по каплям при перемешивании. Продолжали перемешивать реакционный раствор в течение 2 ч, пока реакция не была почти завершена. Реакцию нейтрализовали осторожным добавлением 500 мл 10 % водного раствора уксусной кислоты при перемешивании при температуре -78 °С. Медленно нагревали реакционный раствор до комнатной температуры, фильтровали через диатомовую землю и промывали этилацетатом. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические фазы доводили до pH 8–9 насыщенным водным раствором натрия бикарбоната. Разделенные органические фазы промывали насыщенной соленой водой, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали. Затем продукт промывали метил-трет-бутиловым эфиром/петролейным эфиром (1:2, о/о) в течение 3 ч с получением 5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлор-пирозин-2-карбоксальдегида (**13-3**) (100 г, 252,35 ммоль, выход 92,69 %) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующем этапе. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 10,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,12–7,20 (m, 4H), 6,86–6,91 (m, 4H), 4,71–4,87 (m, 4H), 3,81 (s, 6H),

Этап 3: к раствору 5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлор-пирозин-2-карбальдегида (**13-3**) (53,0 г, 133,21 ммоль) и N-трет-бутилоксикарбонил-N,N'-диметилендиамин (30,0 г, 159,35 ммоль) в 1000 мл дихлорметана добавляли уксусную кислоту (9,60 г, 159,86 ммоль, 9,14 мл), затем порциями добавляли натрия ацетата борогидрид (71,0 г, 335,00 ммоль) при комнатной температуре, и продолжали перемешивать реакционный раствор в течение 2 ч. Нейтрализовали реакцию осторожным добавлением 1000 мл насыщенного водного раствора натрия карбоната, затем экстрагировали этилацетатом; органическую фазу промывали насыщенной соленой водой, сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением трет-бутил(2-(((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлорпирозин-2-ил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**13-4**) в виде желтой слизи (112 г, 196,45 ммоль, выход 73,73 %); неочищенный продукт использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,83 (s, 1H), 7,15 (d, 4H), 6,83–6,89 (m, 4H), 4,62–4,73 (m, 4H), 3,80 (s, 6H), 3,69 (br s, 2H), 3,36 (br s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,63 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,44 (s, 9H),

Этап 4: смесь
трет-бутил(2-(((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-хлорпиазин-2-ил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**13-4**) (37 г, 64,90 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-(м-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (**промежуточный продукт В**) (25 г, 83,55 ммоль) и калия фосфата (35 г, 164,89 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (250 мл) и воде (50 мл), заменяли атмосферу реакционного раствора на атмосферу азота и добавляли XPhos-Pd-G2 (1,65 г, 1,95 ммоль), затем нагревали до 65 °С при перемешивании в защитной атмосфере азота в течение 16 ч; реакция была практически завершена. К полученной смеси добавляли 500 мл насыщенного солевого раствора и экстрагировали этилацетатом; органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали, концентрировали и затем растворяли в 500 мл метил трет-бутилового эфира, промывали 10 % водным раствором фосфорной кислоты (150 мл × 3), водную фазу доводили до рН 13–14 с помощью 10-15 % водного раствора натрия гидроксида. После экстракции этилацетатом органическую фазу сушили над безводным магния сульфатом, фильтровали и концентрировали с получением 101 г коричневого вязкого неочищенного продукта трет-бутил(2-(((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-(1-(м-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиазин-2-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат (**13-5**), который использовали непосредственно на следующем этапе. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,84 (s, 1H), 7,13–7,19 (m, 4H), 6,85 (br d, 4H), 6,77–6,82 (m, 2H), 6,67 (br d, 1H), 6,57 (br s, 1H), 4,72 (s, 4H), 4,13 (q, 1H), 3,93 (br s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,54–3,64 (m, 2H), 3,49 (br t, 2H), 3,20–3,39 (m, 1H), 2,69–2,85 (m, 5H), 2,48–2,66 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (br s, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,47 (br s, 1H), 1,43 (br s, 9H),

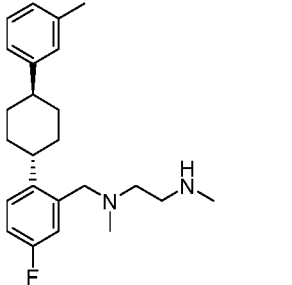
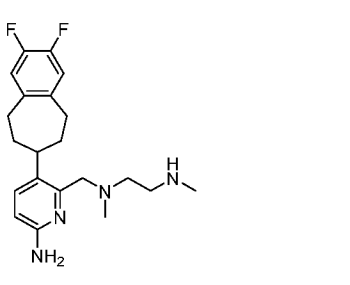
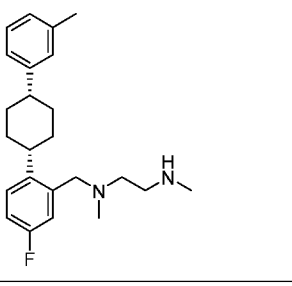
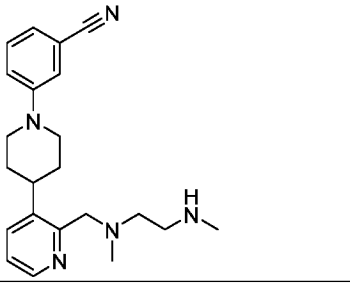
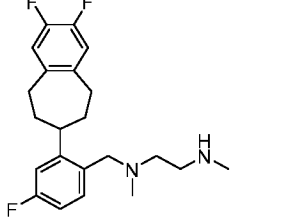
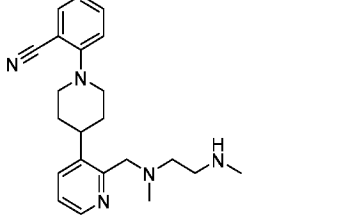
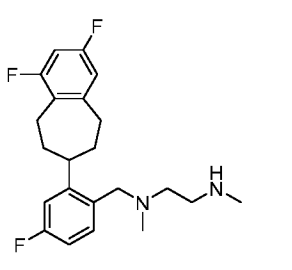
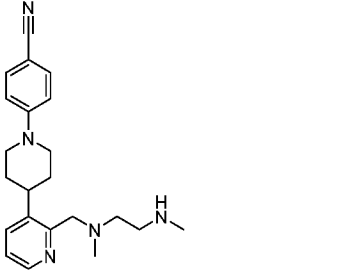
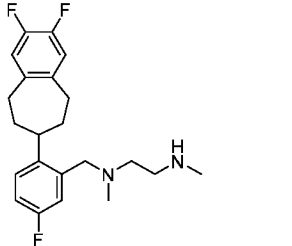
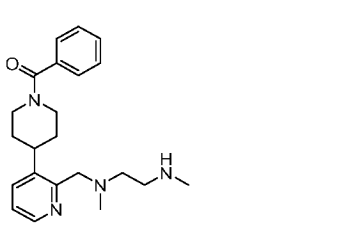
Этап 5: к раствору
трет-бутил(2-(((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-(1-(м-толил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиазин-2-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**13-5**) (46,5 г, 65,78 ммоль) в 600 мл тетрагидрофурана добавляли палладия гидроксид/С (15 г, 21,36 ммоль, чистота 20 %) в защитной атмосфере азота, затем перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 4 дней после замены водорода. После фильтрации концентрированный неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением трет-бутил(2-(((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)пиазин-2-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамата (**13-6**) в виде желтой вязкой жидкости (83,5 г, 117,78 ммоль, выход 89,53 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,75 (s, 1H), 7,10–7,19 (m, 5H), 6,77–6,90 (m, 6H), 6,67 (d, 1H), 4,69 (s, 4H), 3,79 (s, 7H), 3,60 (br s, 2H), 3,25–3,42 (m, 2H), 3,09 (br s, 1H), 2,74–2,85 (m, 5H), 2,48–2,65 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (br s, 3H), 2,14 (dq, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,86 (br d, 2H), 1,41 (br s, 9H),

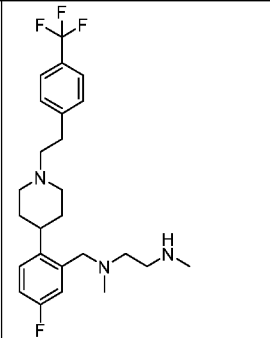
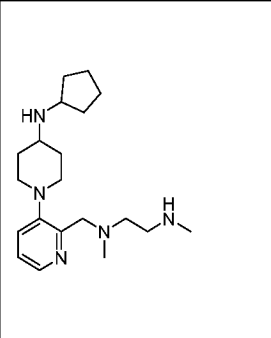
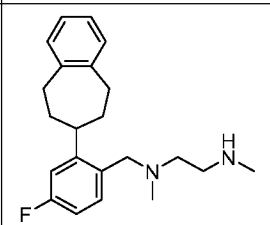
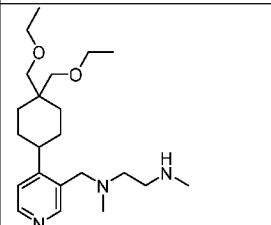
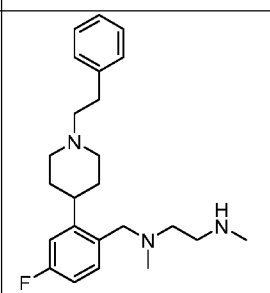
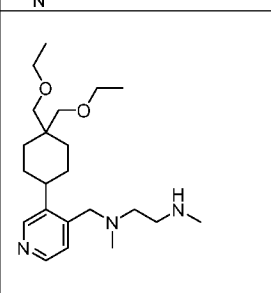
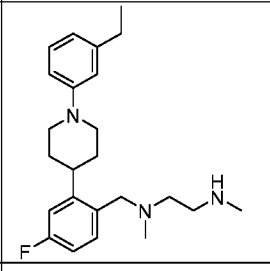
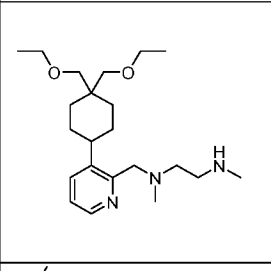
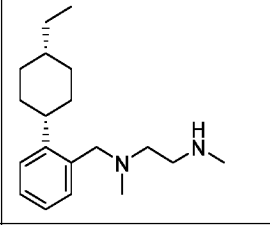
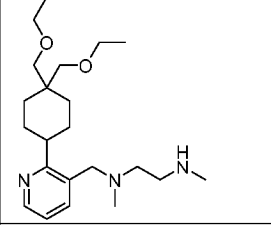
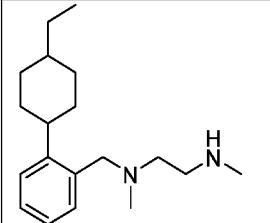
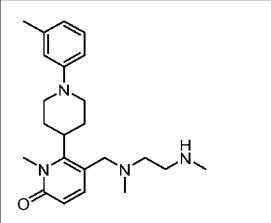
Этап 6: к
трет-бутил(2-(((5-(бис(4-метоксибензил)амино)-3-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)пиазин-2-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамату (**13-6**) (56 г, 78,99 ммоль) добавляли 300 мл трифторуксусной кислоты, затем трифторметансульфо кислоту (30,0 г, 199,90 ммоль, 17,65 мл), реакция была практически завершена после перемешивания

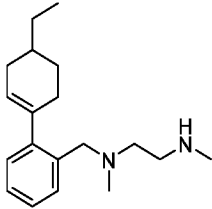
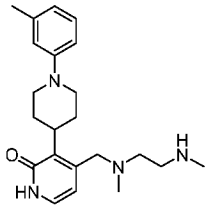
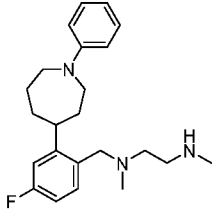
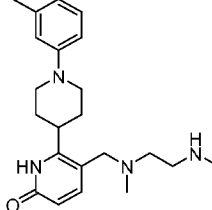
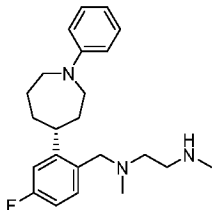
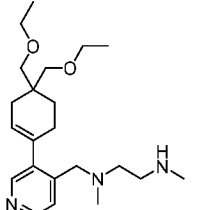
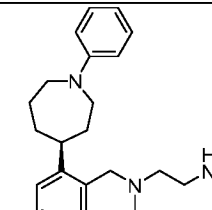
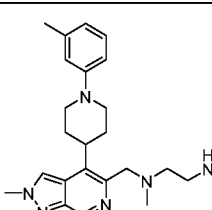
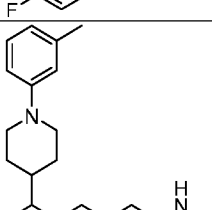
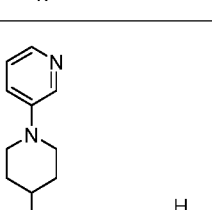
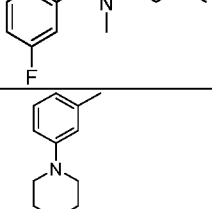
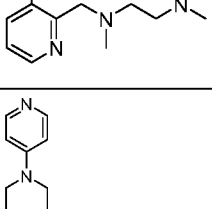
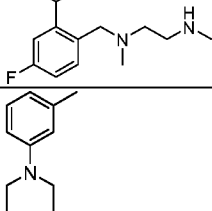
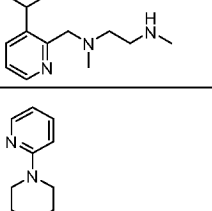
при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли 1 л воды и затем 2 л этилацетата и перемешивали до растворения твердого вещества. После разделения и экстракции органическую фазу экстрагировали 1 М раствором хлористоводородной кислоты, водную фазу нейтрализовали 30 % водным раствором натрия гидроксида до pH 9, затем экстрагировали этилацетатом; органическую фазу сушили, концентрировали, затем очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением N-((5-амино-3-(1-(м-толил)пиперидин-4-ил)пиразин-2-ил)метил)-2-ил)метил)-N,N'-диметил-1,2-этилендиамина (**P292, пример 13**) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР) $m/z = 369,3 [M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ (ppm) 7,90 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (br d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,02 (s, 3H), 5,01 (br s, 25H), 4,50 (s, 2H), 3,88–3,99 (m, 2H), 3,74 (br d, 2H), 3,42–3,63 (m, 5H), 2,90 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,41–2,56 (m, 5H), 2,19–2,32 (m, 20H), 2,13 (br d, 3H),

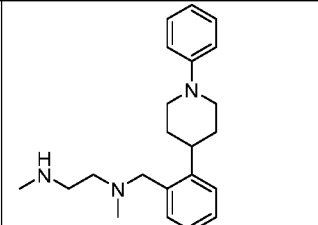
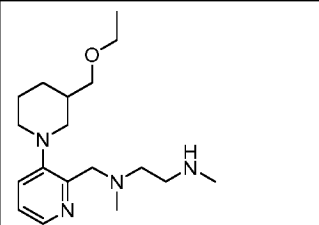
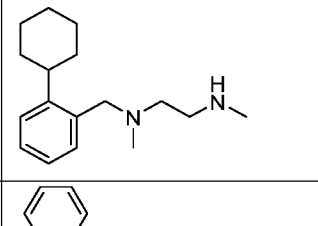
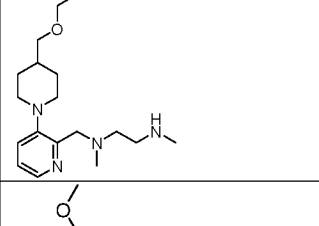
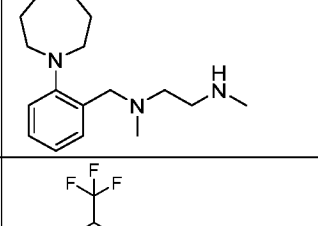
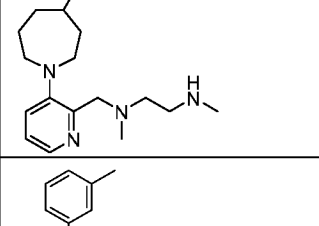
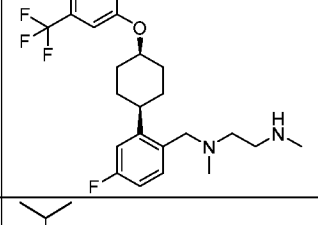
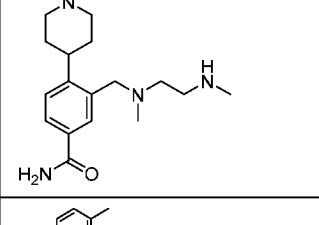
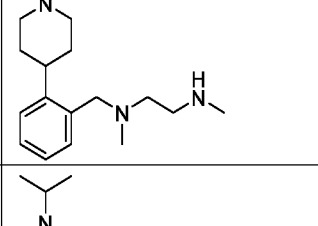
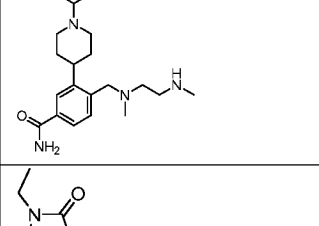
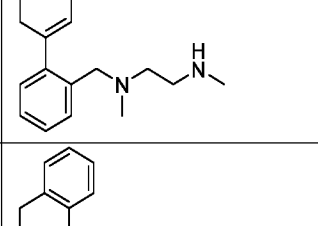
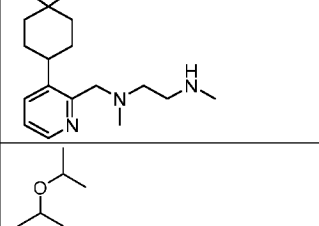
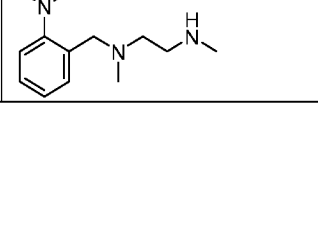
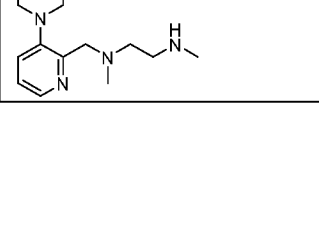
Аналогичные методы, описанные выше, использовали для синтеза соединений P001-P448, данные по характеристикам которых приведены в правой колонке:

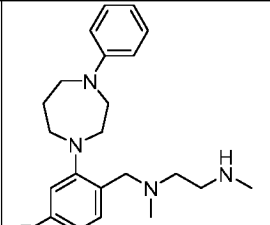
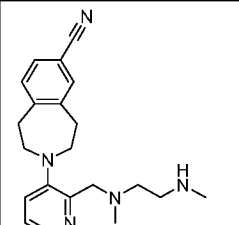
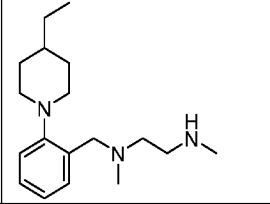
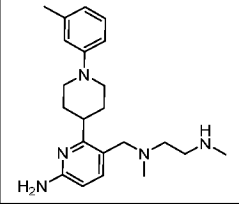
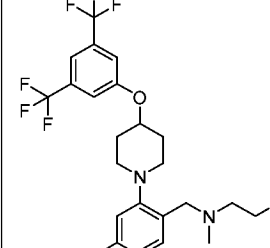
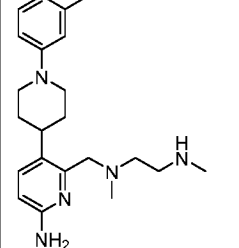
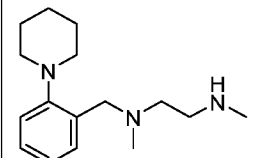
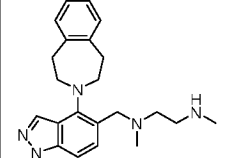
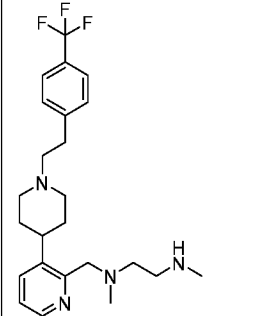
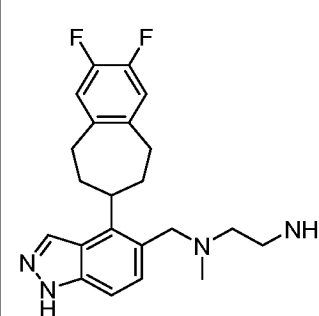
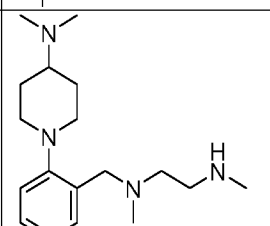
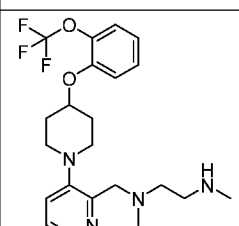
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P001		409,2	P196		396,1
P002		409,2	P197		249,3
P003		369,2	P198		375,3

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P005		369,3	P199		375,2
P006		369,2	P200		364,3
P007		377,2	P201		364,0
P008		377,2	P202		364,0
P009		377,2	P203		367,3

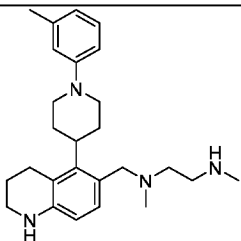
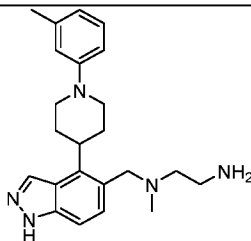
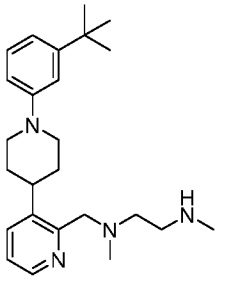
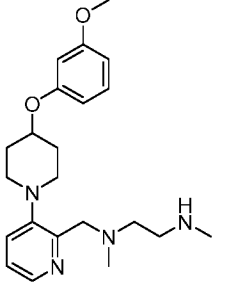
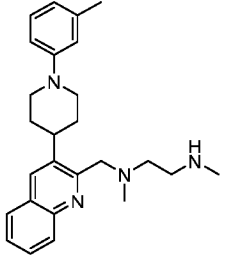
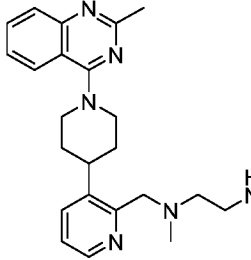
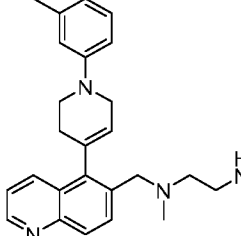
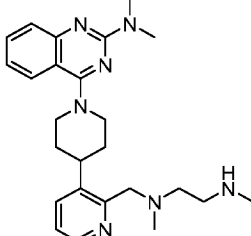
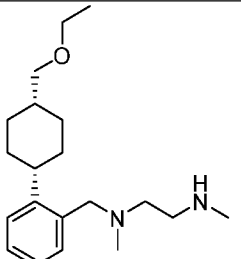
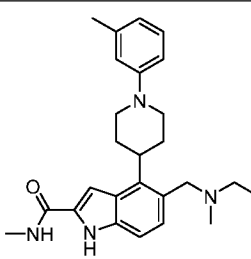
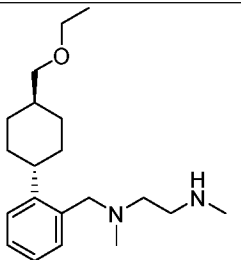
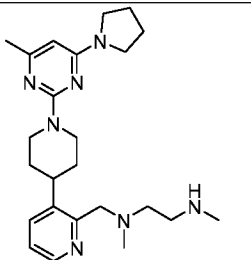
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P010		452,4	P204		346,3
P011		341,2	P205		378,2
P012		384,2	P206		378,2
P013		384,3	P207		378,4
P014		289,1	P208		378,3
P015		289,1	P209		

Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P016		287,0	P210		369,3
P017		370,3	P211		369,2
P018		370,3	P212		376,1
P019		370,3	P213		
P020		370,2	P214		340,2
P021		370,4	P215		340,2
P022		351,9	P216		340,3

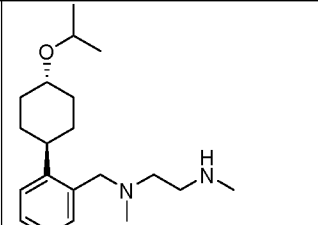
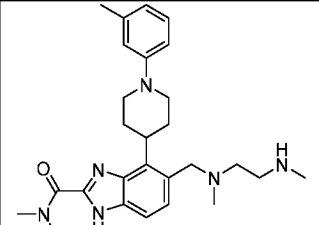
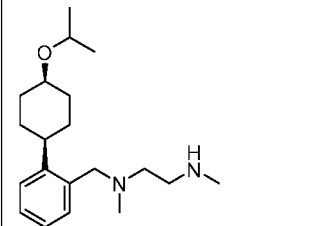
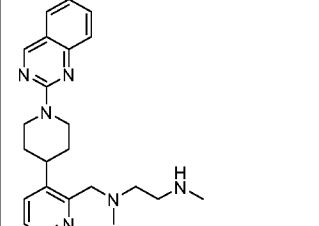
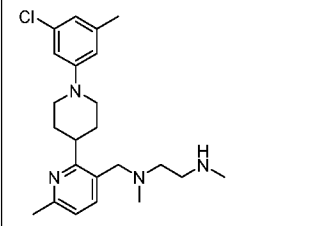
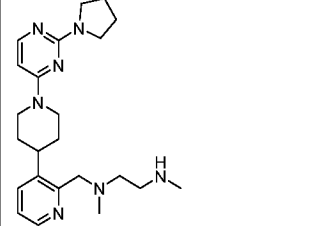
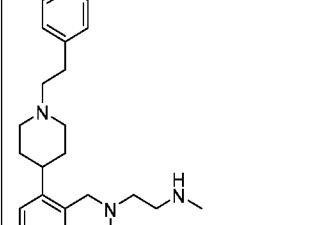
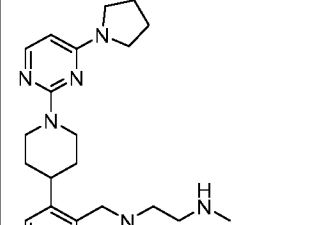
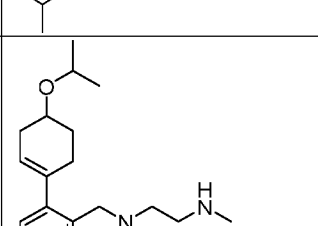
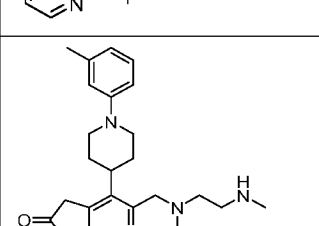
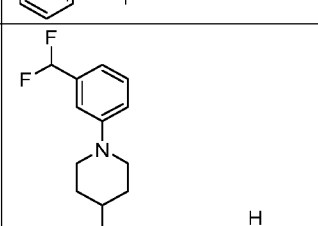
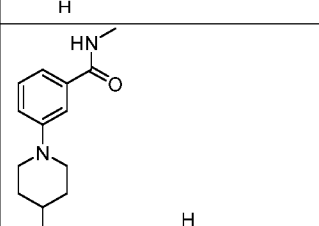
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P023		338,3	P217		321,0
P024		261,1	P218		321,0
P025		324,2	P219		321,0
P026		507,2	P220		395,2
P027		304,1	P221		395,2
P028		302,3	P222		359,4
P029		310,2	P224		320,9

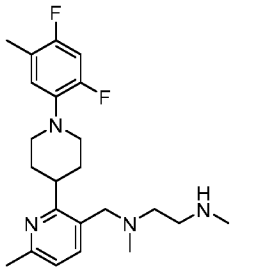
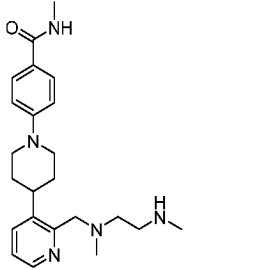
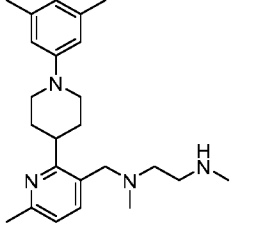
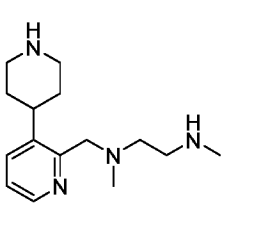
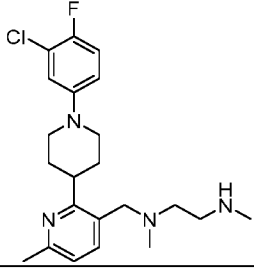
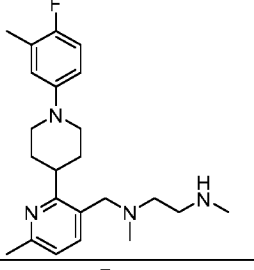
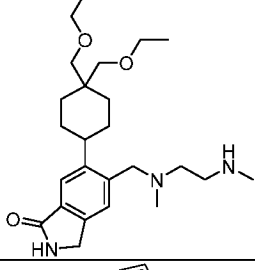
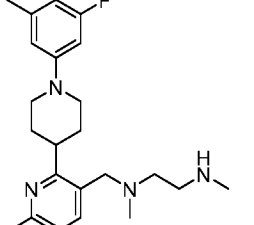
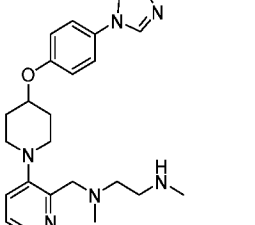
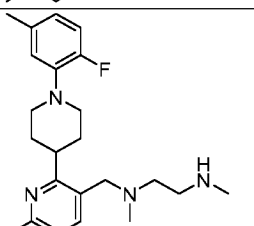
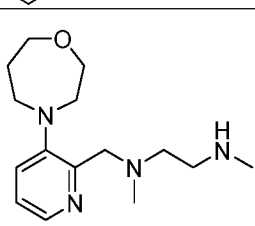
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P030		371,3	P225		350,3
P031		290,3	P226		368,3
P032		508,2	P227		368,3
P033		262,2	P228		364,3
P034		449,4	P229		
P035		305,3	P230		439,3

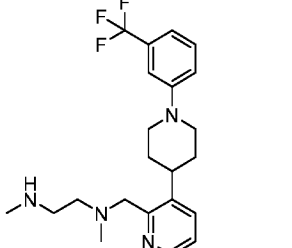
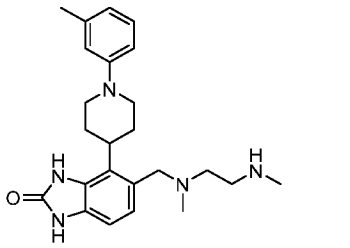
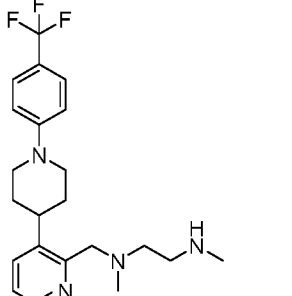
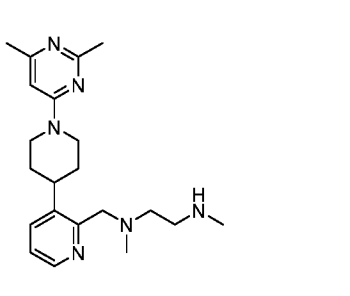
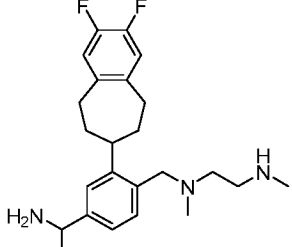
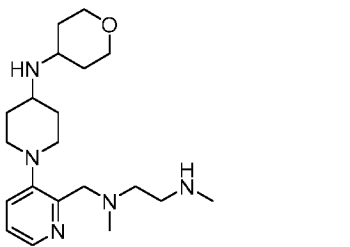
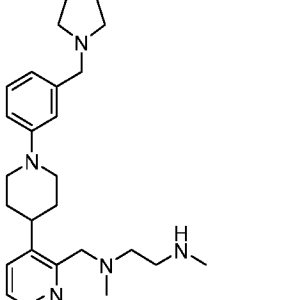
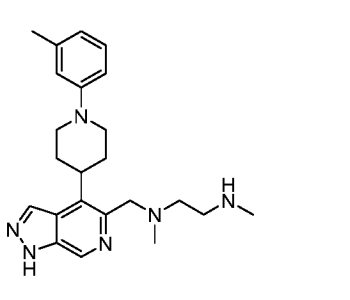
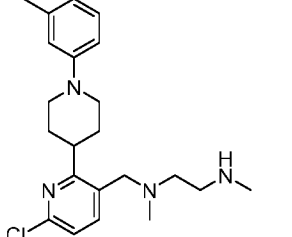
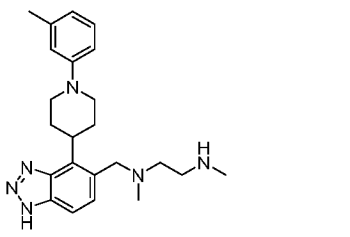
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P036		374,3	P231		
P037		374,2	P232		393,3
P038		374,2	P233		306,9
P039		345,1	P234		411,4
P040		345,1	P235		333,3
P042		343,3	P236		379,3

Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P043			P237		
P044		395,3	P238		385,0
P046		403,3	P239		405,2
P047		401,3	P240		434,3
P048		319,3	P241		
P049		319,3	P242		424,2

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P050		331,1	P243		340,3
P051		331,1	P244		320,9
P052		331,1	P245		264,2
P053		331,1	P246		264,3
P054		317,1	P247		264,2
P055		329,1	P248		365,0

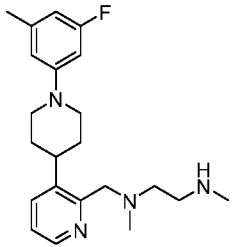
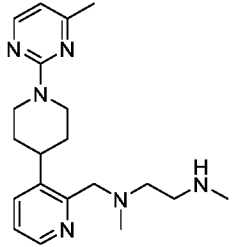
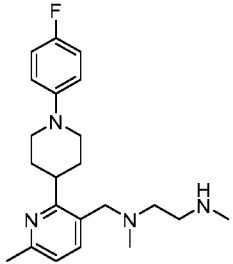
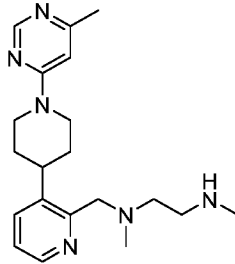
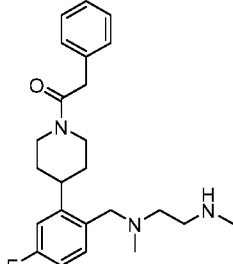
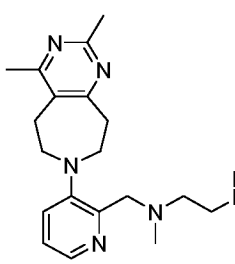
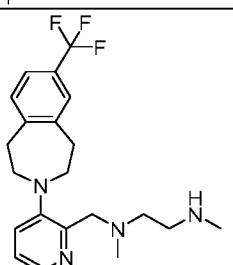
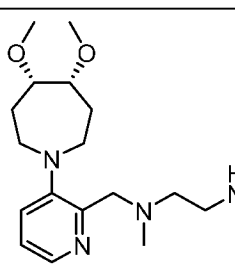
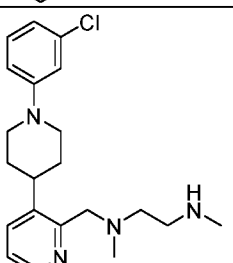
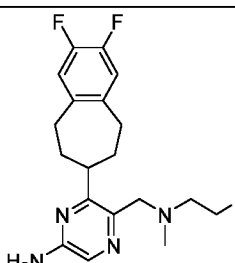
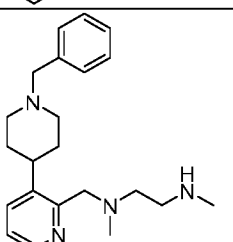
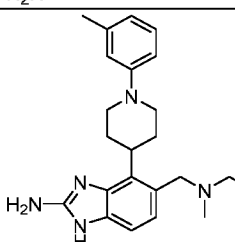
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P056		319,1	P249		
P057		319,1	P250		391,3
P058		401,3	P251		410,0
P059		381,0	P252		410,3
P060		317,1	P253		
P061		403,3	P254		396,3

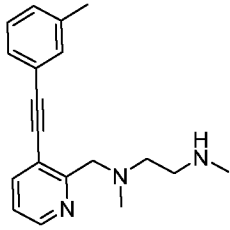
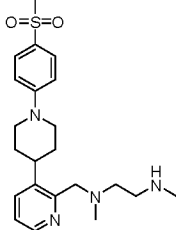
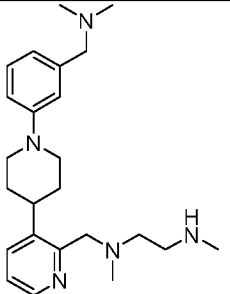
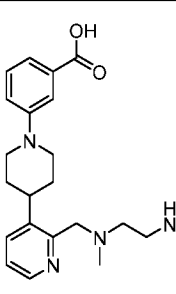
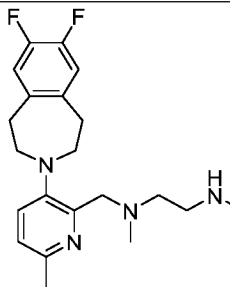
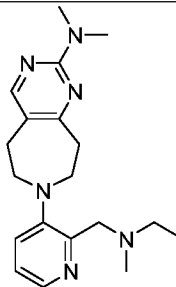
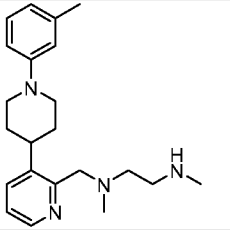
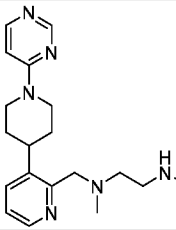
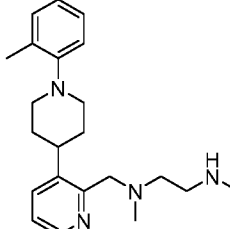
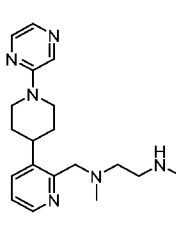
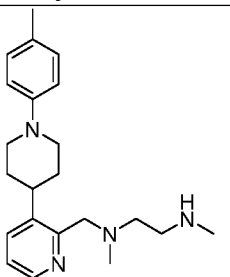
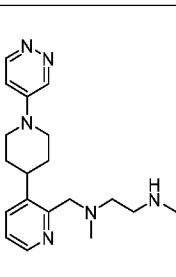
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P062		403,3	P255		396,3
P063		381,3	P256		363,3
P064		405,3			
P065		385,2	P258		432,4
P066		385,3	P259		421,3
P067		385,2	P260		278,9

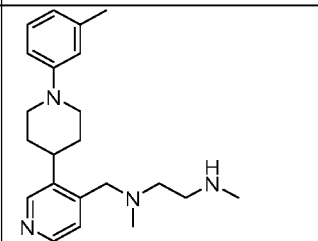
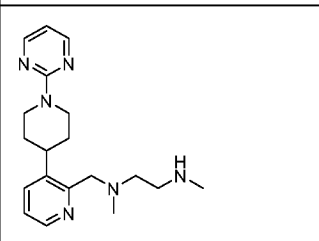
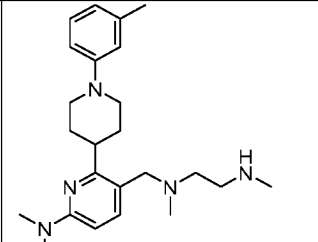
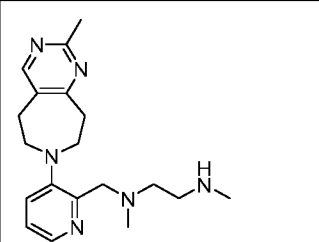
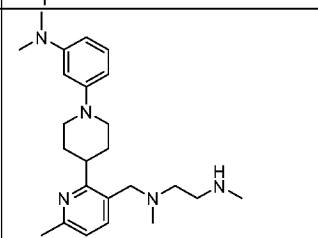
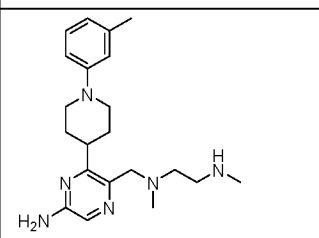
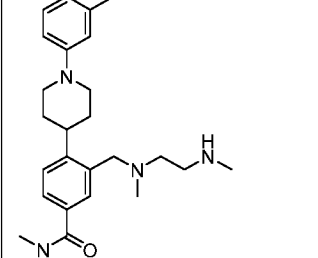
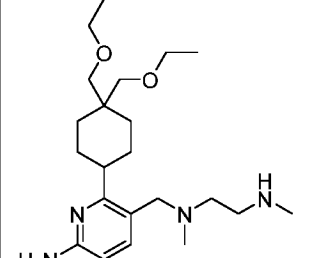
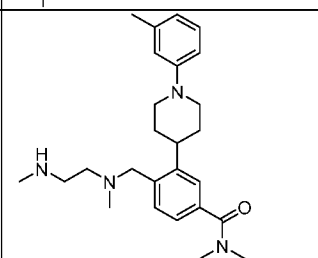
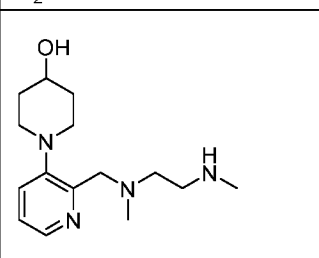
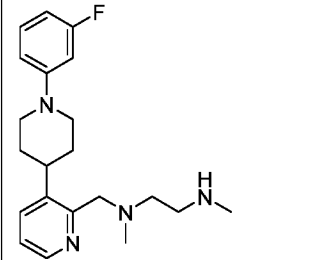
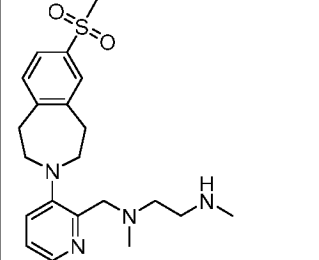
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P068		407,0	P261		408,3
P069		406,9	P262		369,4
P070		402,2	P263		362,2
P071		422,4	P264		
P072		387,3	P265		393,2

Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P073		387,3	P266		417,4
P074		367,4	P267		356,3
P075		324,3	P268		356,3
P076		414,3	P269		356,3
P077		367,1	P270		382,3
P078		389,0	P271		327,9

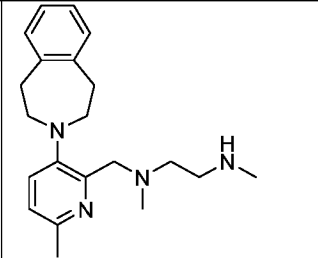
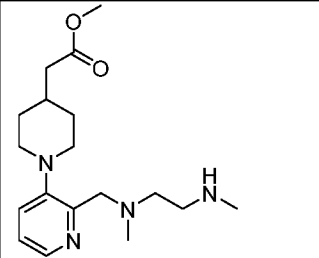
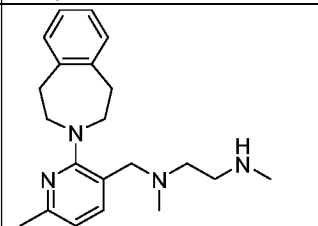
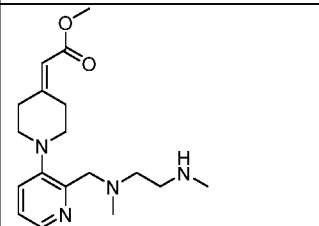
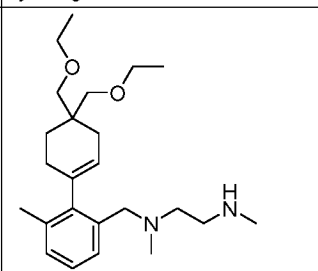
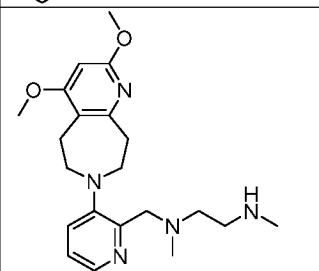
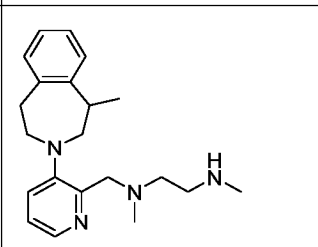
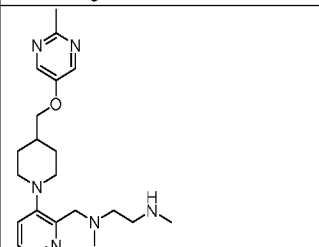
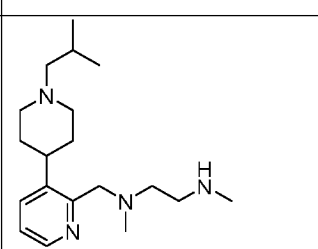
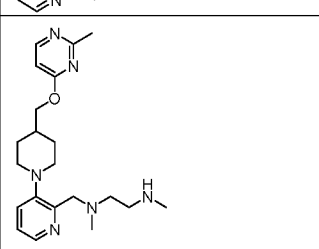
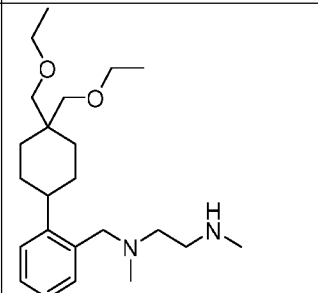
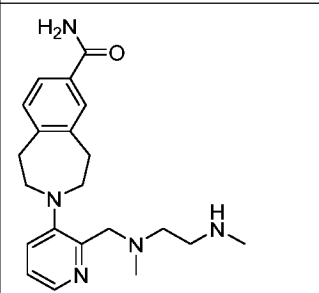
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P079		367,4	P272		384,3
P080		367,3	P273		363,0
P081		367,3	P274		337,1
P082		410,0	P275		403,3
P083		396,3	P276		403,4
P084		437,3	P277		355,3

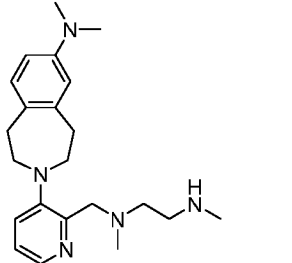
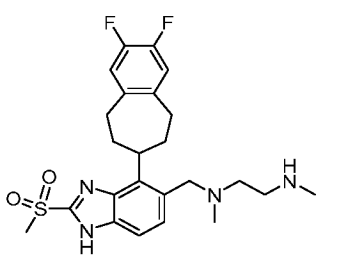
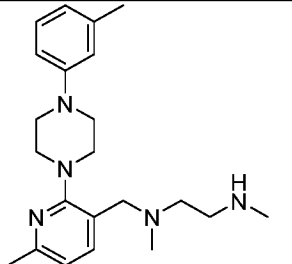
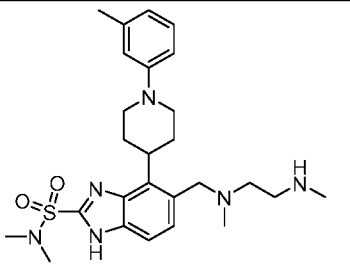
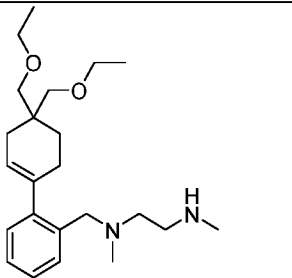
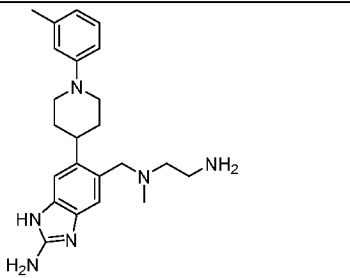
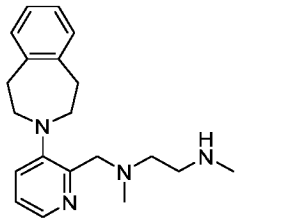
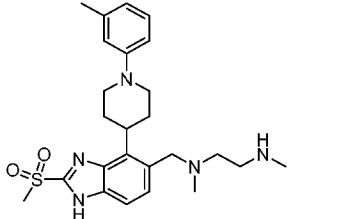
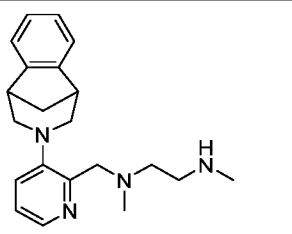
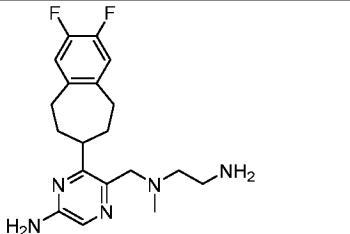
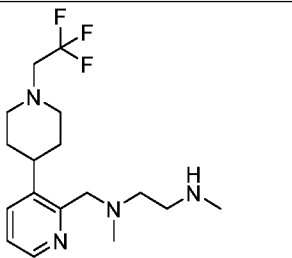
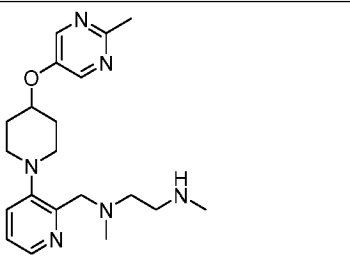
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P085		371,2	P278		354,9
P086		371,3	P279		355,3
P087		398,3	P280		355,2
P088		393,4	P281		336,9
P089		372,9	P282		
P090		353,3	P283		

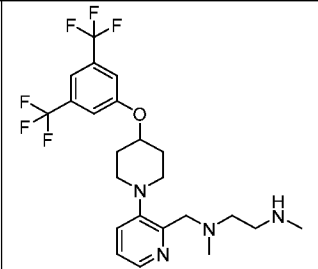
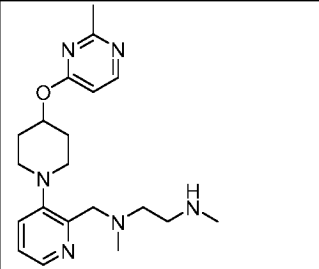
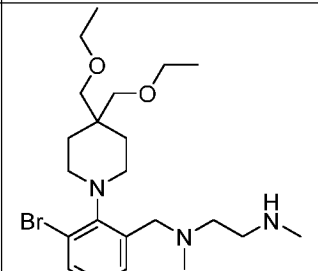
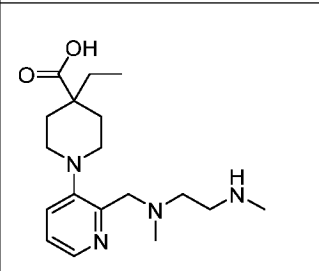
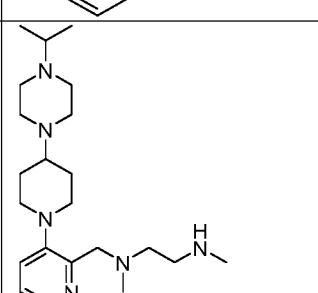
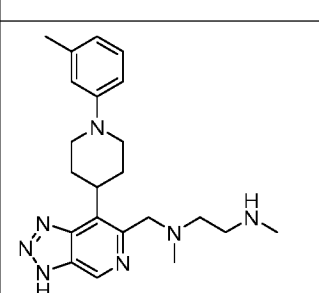
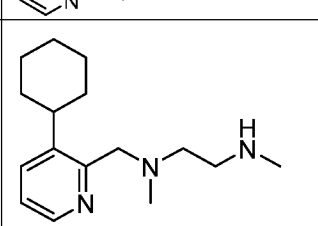
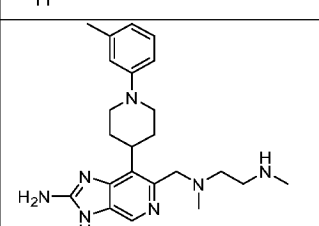
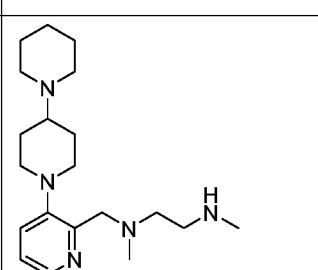
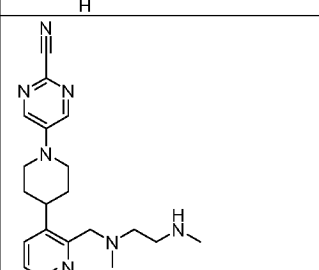
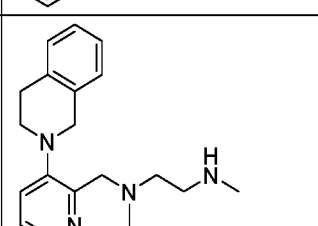
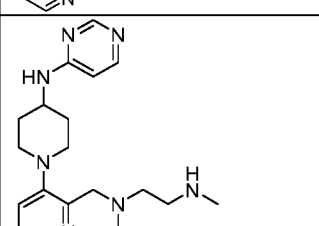
Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P091		293,9	P284		417,0
P092		396,4	P285		383,3
P093		374,9	P286		370,3
P094		353,3	P287		341,3
P095		353,3	P288		341,3
P096		353,3	P289		341,3

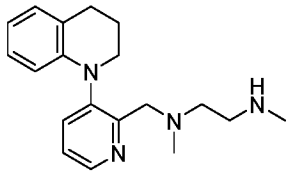
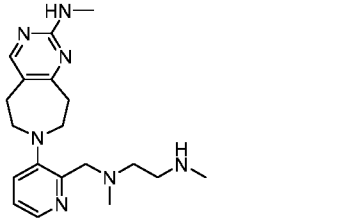
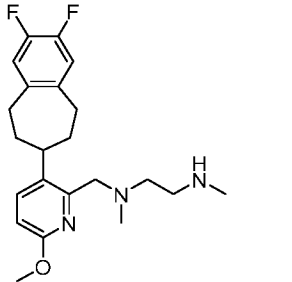
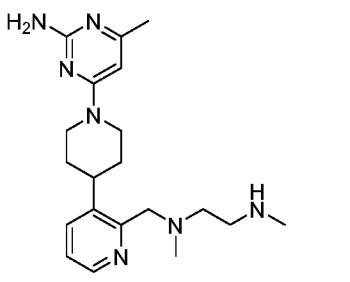
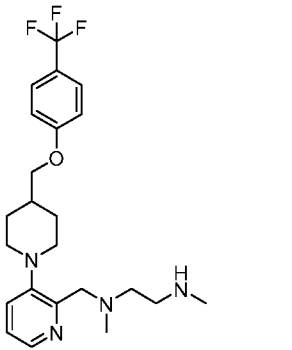
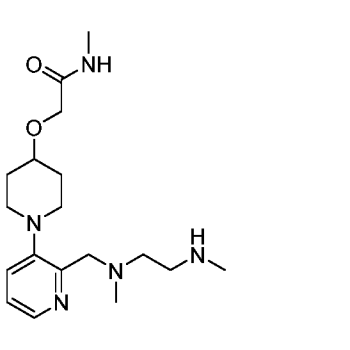
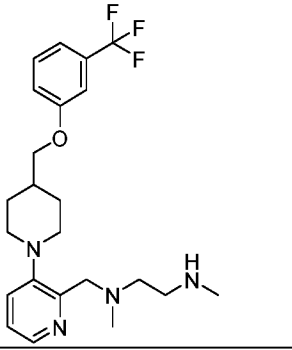
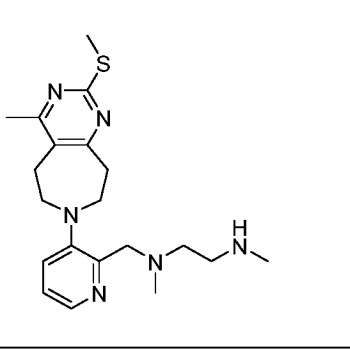
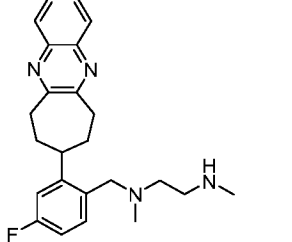
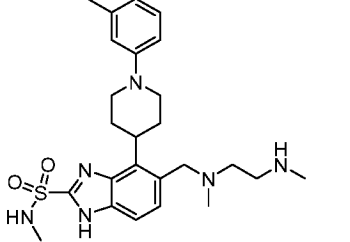
Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P097		353,2	P290		340,9
P098		396,2	P291		341,2
P099		396,2	P292		369,2
P100		423,2	P293		393,3
P101		423,2	P294		279,3
P102		357,0	P295		403,2

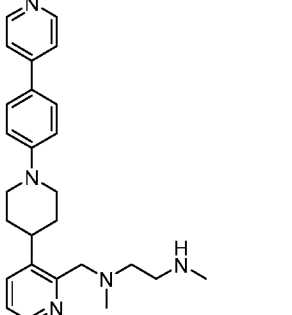
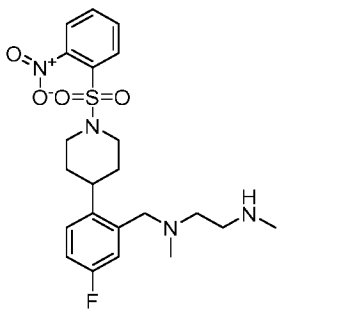
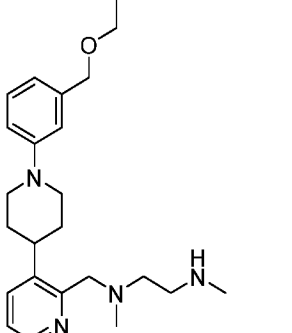
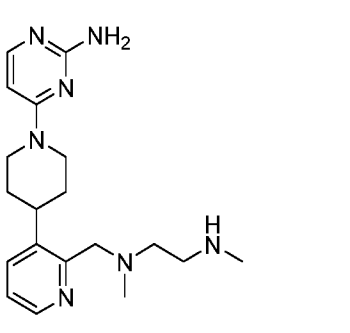
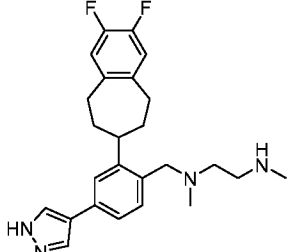
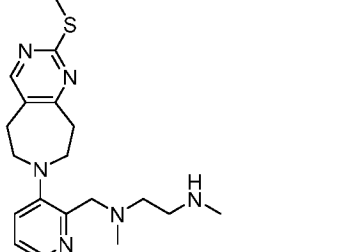
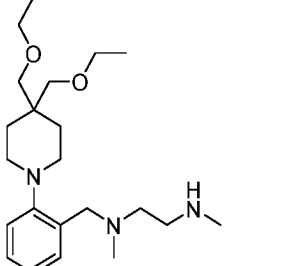
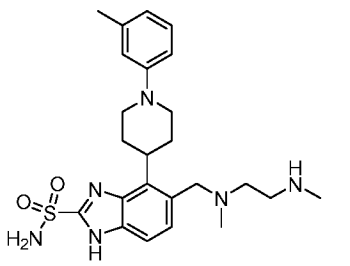
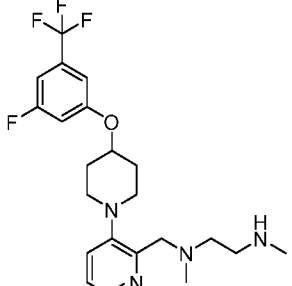
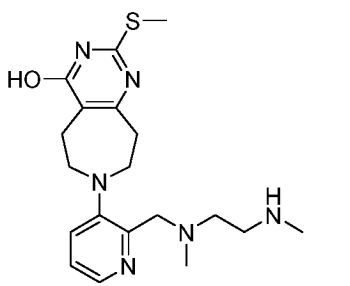
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P103		413,4	P296		
P104		413,3	P297		382,3
P105		395,3	P298		382,0
P106		361,0	P299		382,0
P107		361,2	P300		348,0
P108		339,3	P301		335,0

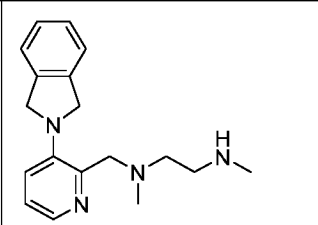
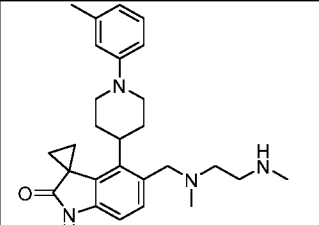
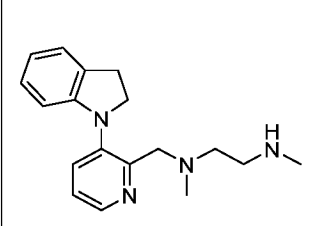
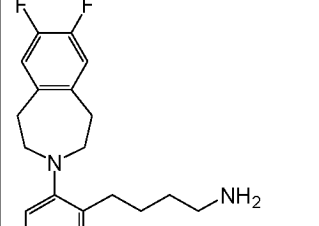
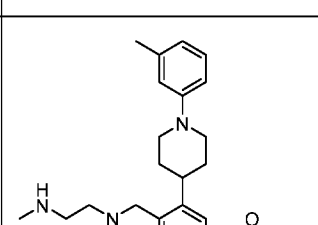
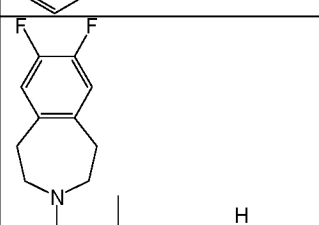
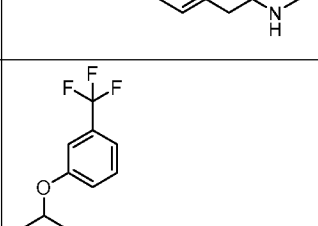
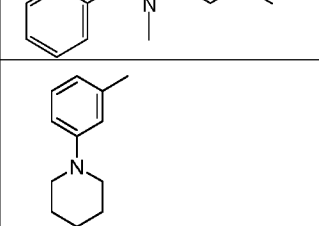
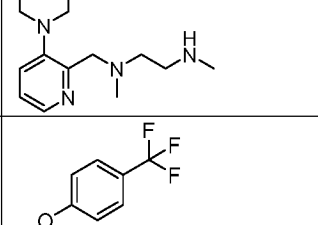
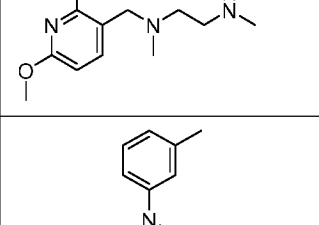
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P109		339,2	P302		335,0
P110		339,3	P303		333,2
P111		389,3	P304		386,0
P112		339,3	P305		385,0
P113		319,3	P306		385,3
P114		377,2	P307		368,3

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P115		368,3	P308		
P116		368,3	P309		
P117		375,2	P310		
P118		325,3	P311		
P119		337,0	P312		
P120		345,3	P313		371,2

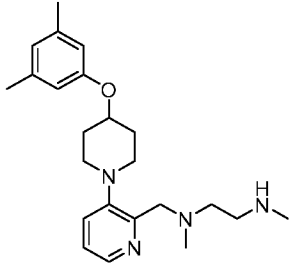
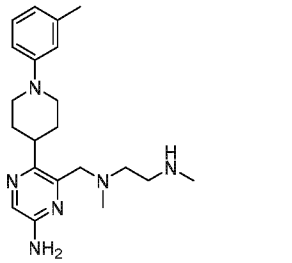
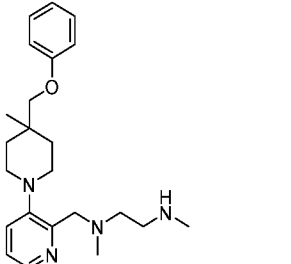
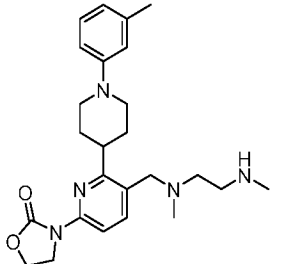
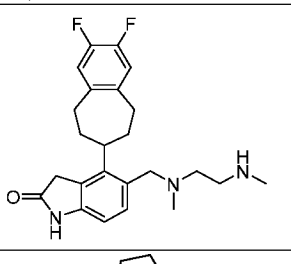
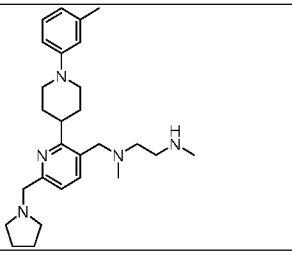
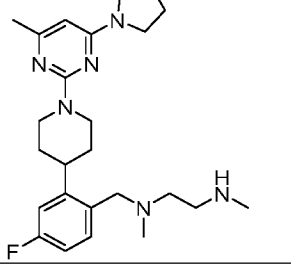
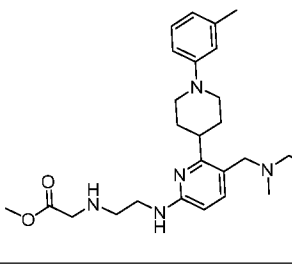
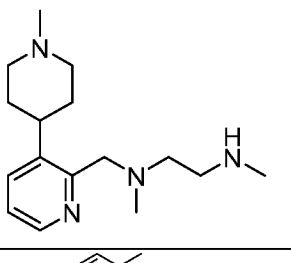
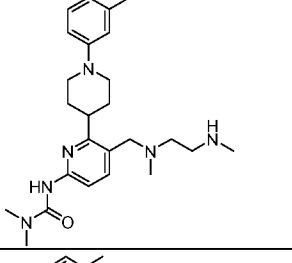
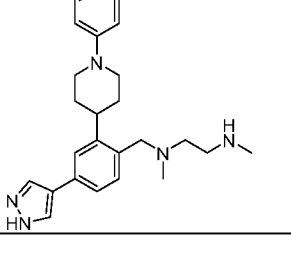
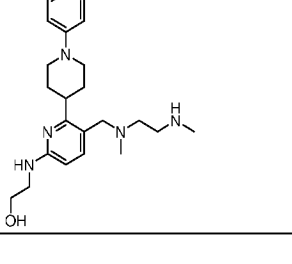
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P122		491,4	P314		371,3
P123		456,2	P315		335,0
P124		389,3	P316		
P125		262,3	P317		
P126		346,3	P318		366,0
P127		311,2	P319		356,3

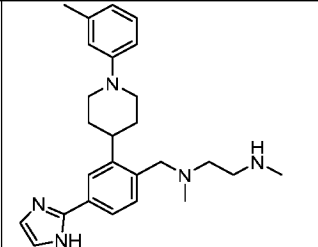
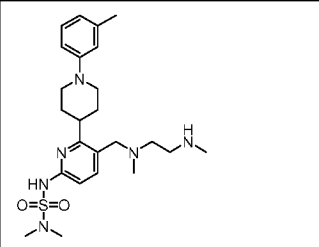
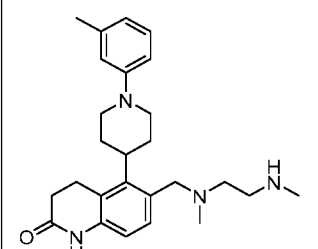
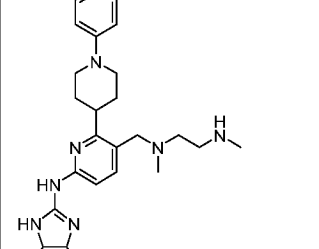
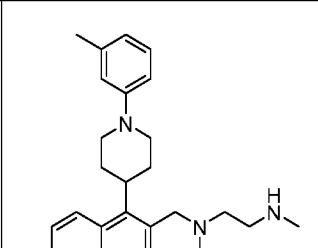
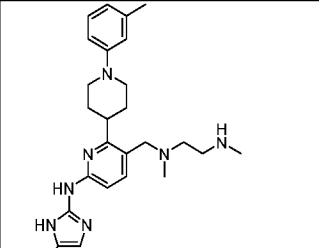
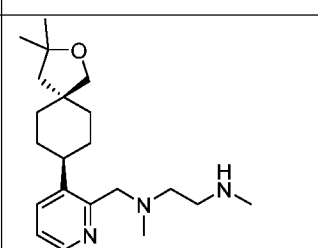
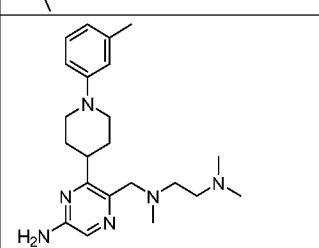
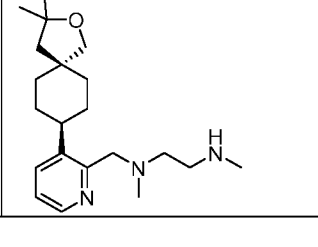
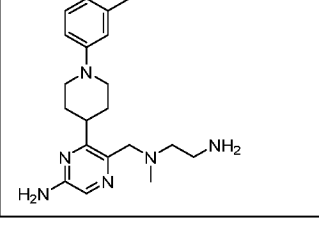
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P128		311,3	P320		356,2
P129		390,3	P321		370,3
P130		437,3	P322		350,4
P131		437,3	P323		387,0
P132		393,1	P324		

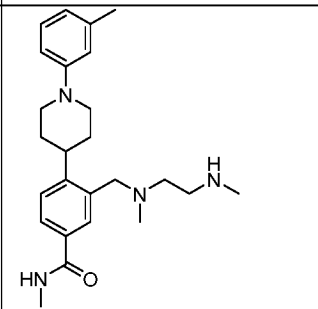
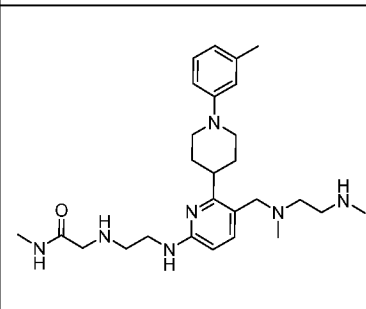
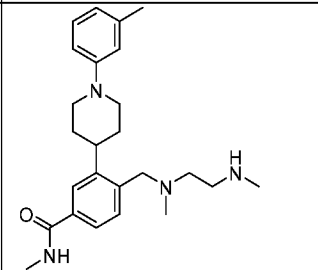
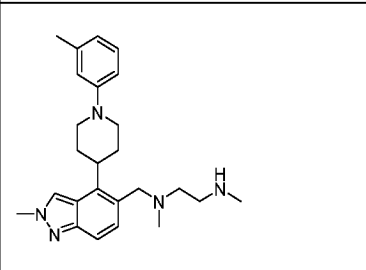
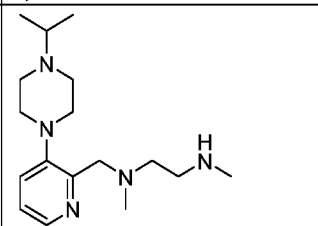
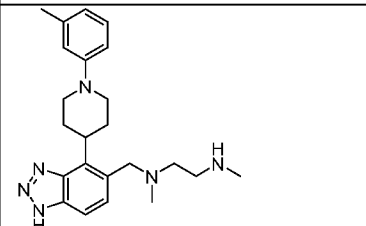
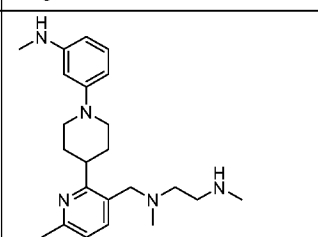
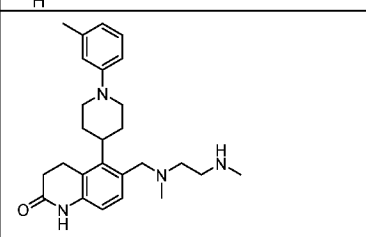
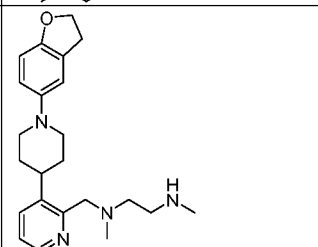
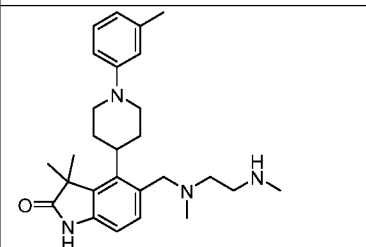
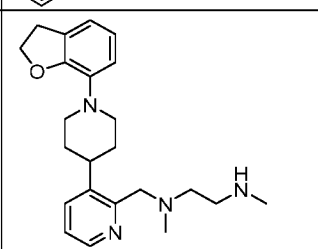
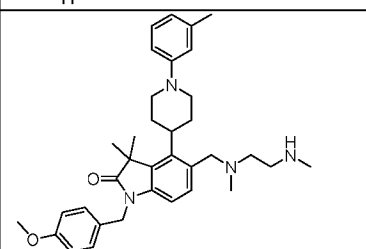
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P133		416,0	P325		465,2
P134		397,0	P326		356,2
P135		425,2	P327		373,4
P136		378,2	P328		
P137		441,3	P329		389,2

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P138		297,2	P330		
P139		295,2	P350		331,1
P140		423,3	P351		374,2
P141		423,4	P352		383,4
P142		423,3	P353		425,3

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P143		423,3	P354		462,3
P144		403,3	P355		434,3
P145		276,9	P356		446,4
P146		413,4	P357		446,3
P147		405,4	P358		382,3

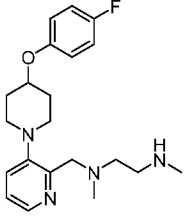
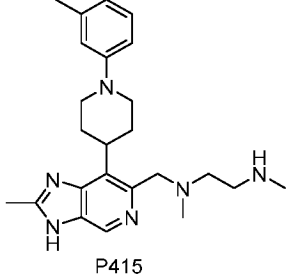
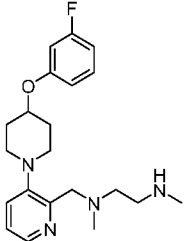
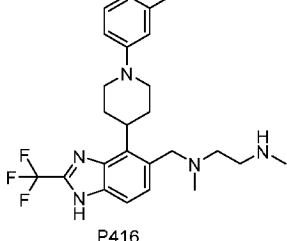
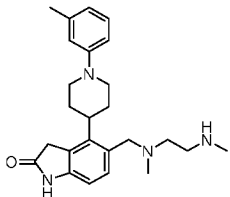
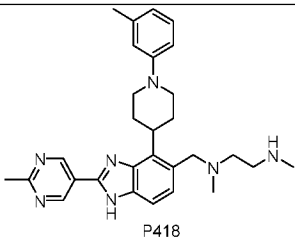
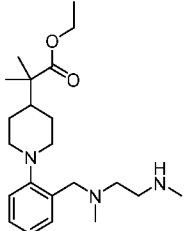
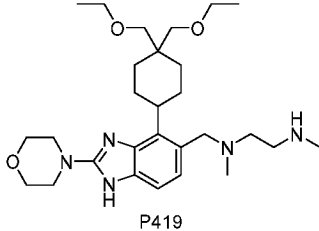
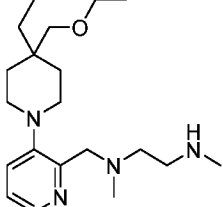
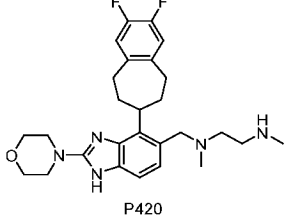
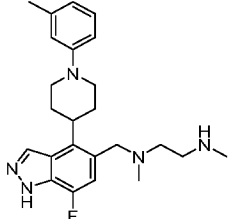
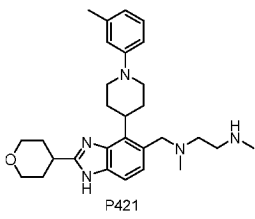
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P148		383,0	P359		369,2
P149		383,0	P360		438,2
P150		383,0	P361		436,4
P151		441,2	P362		483,3
P152		277,2	P363		439,4
P153		418,2	P364		412,3

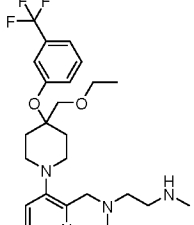
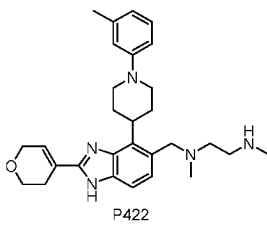
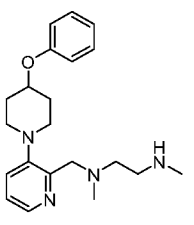
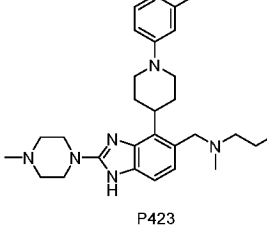
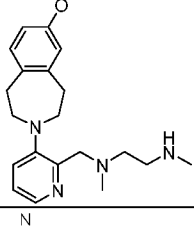
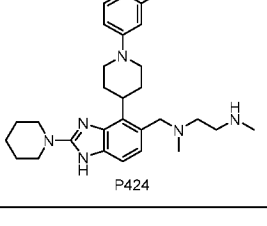
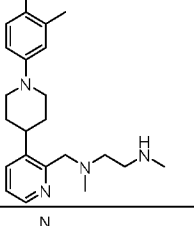
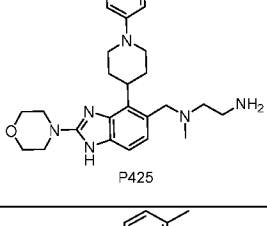
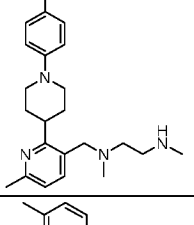
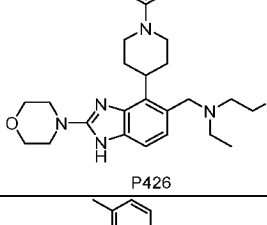
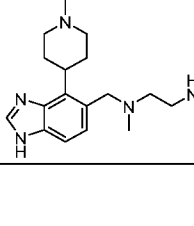
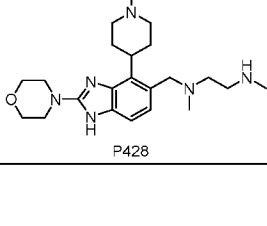
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P154		418,3	P365		475,4
P155		421,3	P366		484,3
P156			P367		506,5
P157		346,0	P368		383,3
P158		346,1	P369		355,2

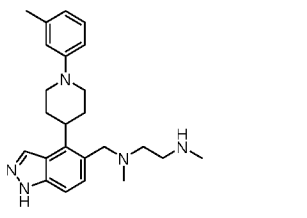
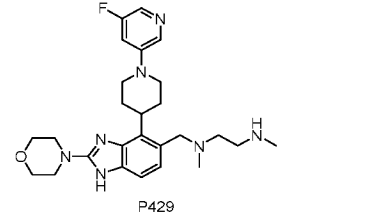
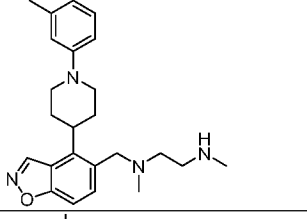
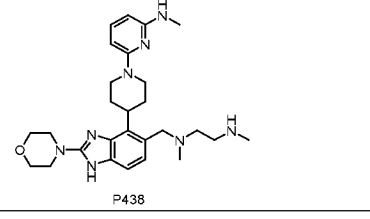
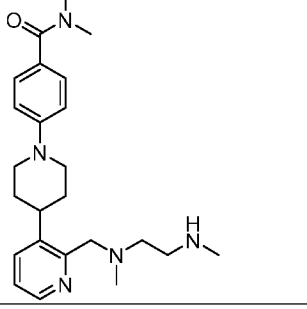
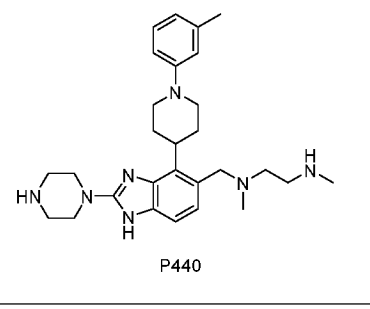
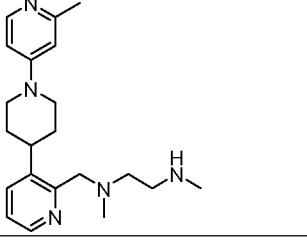
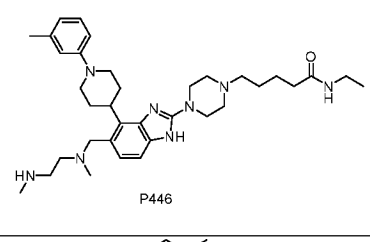
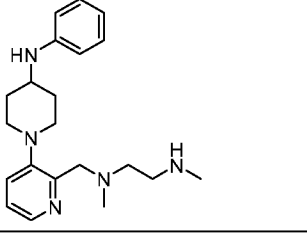
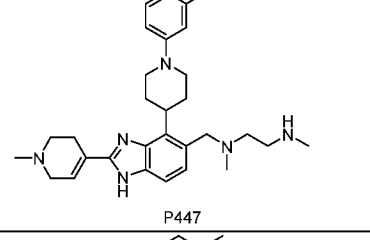
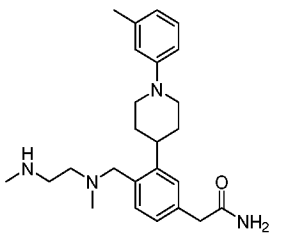
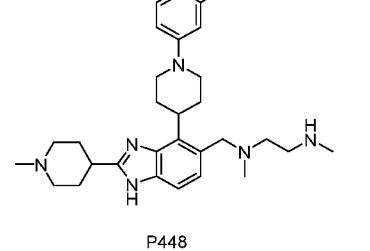
Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P159		409,3	P400		482,4
P160		409,2	P401		406,3
P161		306,3	P265		393,2
P162		382,2	P155		421,4
P163		381,3	P402		435,3
P164		381,2	P403		555,4

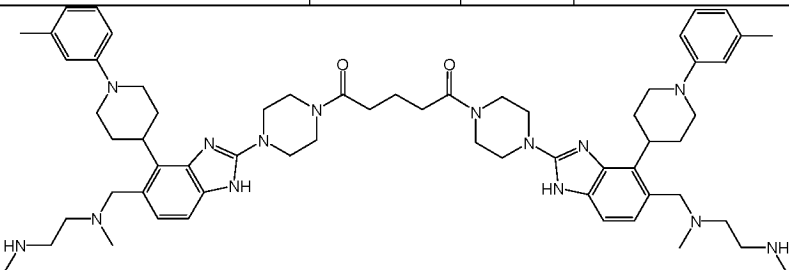
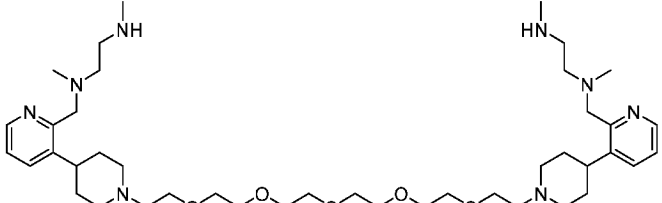
Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P165		369,2	P404		541,3
P166		369,0	P189		392,4
P167		399,2	P405		421,3
P168		369,2	P406		477,3
P169		369,2	P407		496,4
P170		369,3	P408		407,2

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P171		368,9	P409		393,2
P172		427,3	P410		449,3
P173		320,3	P411		494,3
P174		320,4	P412		491,3
P176		406,4	P413		409,3
P177		263,0	P414		478,3

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P178		373,3	P415		407,3
P179		372,9	P416		460,3
P180		407,3	P418		484,4
P181		377,1	P419		502,4
P182		349,0	P420		484,4
P183		410,3	P421		476,4

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P184		481,1	P422		474,4
P185		355,3	P423		490,4
P186		355,3	P424		475,4
P187		378,0	P425		463,3
P188		378,2	P426		491,4
P189		392,3	P428		478,4

Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	$[M+H]^+$ (ИЭР) m/z
P190		392,2	P429		482,3
P191			P438		493,4
P192		410,3	P440		476,4
P193		354,3	P446		603,4
P194		354,4	P447		487,3
P195		409,3	P448		489,4

Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z	Идентификационный номер патента	Структура	[M+H] ⁺ (ИЭР) m/z
P442					1047,7
P257					771,8

Пример биологического испытания

Пример эксперимента 1: методики анализа активности фермента PRMT1

Анализ активности фермента PRMT1 проводили в буферном растворе, приготовленном в тот же день и состоящем из 10 мМ трис-НСl (рН = 8,0), 0,01 % твин-20 и 1 мМ ДТТ. Соединения готовили до максимальной концентрации ингибитора, которая в конечном итоге требовалась в 100-кратной реакции со 100 % ДМСО, затем переносили в одну лунку 384-луночного Echo-планшета (пригодные для Echo-тестирования 384-луночные полипропиленовые микропланшеты 2.0, прозрачные, плоскодонные) и последовательно разводили в следующей лунке 3-кратным разведением 100 % ДМСО, и так далее, всего 10 концентраций, на основании прецизионности. 100 % ДМСО добавляли в две пустые лунки, которые служили контрольной лункой без соединения и контрольной лункой без фермента в том же 384-луночном Echo-планшете. Из каждой лунки 384-луночного Echo-планшета с помощью жидкостного процессора Echo 550 переносили 250 нл соединения в 384-луночный планшет для анализа (384-луночный полипропиленовый микропланшет для хранения). В лунки с соединениями и контрольные лунки без соединений в 384-луночном планшете добавляли смесь (15 мкл), содержащую фермент PRMT1. В контрольные лунки без фермента добавляли смесь, содержащую буферный раствор для анализа (15 мл). Инкубировали соединения с PRMT1 в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем добавляли смесь, содержащую ³H-SAM и пептид (10 мл), для начала реакции (конечный объем = 25 мл). Конечные концентрации компонентов были следующими: 0,5 нМ PRMT1, 0,25 мкМ ³H-SAM, 0,1 мкМ пептида и 1 % ДМСО. После 120 мин инкубации реакцию останавливали добавлением немеченого радиоактивным изотопом SAM (5 мкл) до конечной концентрации 125 мкМ, что разбавляло ³H-SAM до

уровня, при котором его включение в пептидный субстрат больше не обнаруживалось. 25 мкл реакционного раствора из 384-луночного планшета для анализа переносили в 384-луночный планшет для детектирования (Streptavidin FlashPlate HTS PLUS, большой объем, 384 лунки). Для связывания биотинилированного пептида с поверхностью антибиотического белка стрептавидина инкубировали планшет в течение не менее 5 60 мин при комнатной температуре. Затем Flashplate трижды промывали 0,1 % раствором твин-20 в устройстве для промывки планшетов BioTek. Планшеты считывали на счетчике для микропланшетов (MicroBeta2) для измерения количества ³H-меченного пептида, связанного с поверхностью детекторного планшета, 10 измеряемого в импульсах в минуту (имп/мин).

Подгонка кривых:

Исходные данные копировали из считывающего устройства и рассчитывали значения ингибирования в программе Excel по уравнению (1), Уравнение (1): $Inh \% = (CPM_{max} - CPM_{cmpd}) / (CPM_{max} - CPM_{min}) \times 100$, при этом получали максимальный 15 сигнал взаимодействия фермент-субстрат и минимальный сигнал – от субстрата. Значения IC50 получали путем подгонки данных по уравнению (2) с помощью надстройки XLFit для Excel версии 45.4.0.8. Уравнение (2): $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + ((IC50/X) \times HillSlope))$, где Y представляет собой процент ингибирования, а X – концентрацию соединения.

20

Пример эксперимента 2:

Метод ингибирования пролиферации клеток Toledo

А. Цель: определить влияние соединений на клетки Toledo с помощью шестидневного анализа пролиферации клеток.

25

В. Реактивы и материалы:

1. Питательная среда для клеточных культур: RPMI 1640 + 10 % FBS
2. 384-луночный планшет для клеточных культур (Corning, кат. № 3764)
3. 0,4 % раствор для окрашивания Taipan Blue (Thermo Fisher, кат. № T10282)
4. Планшет для подсчета клеток (Thermo Fisher, кат. № C10228)
- 30 5. Резервуар для реактивов вместимостью 50 мл (Corning, кат. № 4870)
6. Коническая стерильная полипропиленовая центрифужная пробирка вместимостью 50 мл (Thermo Fisher, кат. № 339653)
7. Автоматический счетчик клеток (Thermo Fisher, кат. № AMQAX1000)
8. Люминесцентный реактив для определения жизнеспособности клеток 35 CellTiter-Glo (Promega, кат. № G7572)
9. Многорежимный прибор для мечения ферментов SpectraMax i3x (MegaMam Molecular Instruments, кат. № 5024062)

С. Экспериментальная методика

1. Ресуспендировали клетки с помощью пипетки.
- 40 2. Смешивали 0,4 % раствор для окрашивания Taipan blue и клетки Toledo в равных пропорциях и подсчитывали клетки с помощью автоматического счетчика клеток.
3. Разводили клетки Toledo до конечной концентрации 2000 клеток на лунку и

переносили в резервуар для реактивов вместимостью 50 мл.

4. Разведенные клетки Toledo добавляли в 384-луночный планшет для клеточных культур, по 40 мл на лунку.

5. Клетки кратковременно центрифугировали и осаждали.

6. Инкубировали клетки в инкубаторе для клеточных культур при 37 °С, 5 % CO₂.

7. Смешивали с раствором субстрат из люминесцентного реактива для определения жизнеспособности клеток CellTiter-Glo.

8. Через шесть дней 384-луночный планшет для клеточных культур извлекали из инкубатора, и в каждую лунку добавляли по 20 мкл приготовленного реактива CellTiter-Glo.

9. 384-луночный планшет для клеточных культур встряхивали на орбитальном шейкере в течение 30 мин.

10. Сигнал люминесценции определяли с помощью многорежимного прибора для мечения ферментов SpectraMax i3x.

Методика анализа ингибирования пролиферации клеток MV-4-11

Аналогично методике анализа ингибирования пролиферации клеток Toledo, с той лишь разницей, что использовали клетки MV-4-11 и питательную среду для клеточных культур IMDM + 10 % FBS; на этапе 3 методики анализа вместо этого использовали 250 клеток на лунку;

Результаты представлены в следующей таблице.

Среди них результаты экспериментов по изучению активности фермента PRMT1 были следующими:

А представляет IC₅₀ < 50 нМ;

В представляет 50 нМ ≤ IC₅₀ < 500 нМ; и

С представляет IC₅₀ ≥ 500 нМ

Результаты анализа ингибирования пролиферации клеток Toledo и MV-4-11:

А представляет IC₅₀ < 1 мкМ;

В представляет 1 мкМ ≤ IC₅₀ < 5 мкМ;

С представляет IC₅₀ ≥ 5 мкМ

Результаты анализа активности фермента PRMT1, а также анализа ингибирования пролиферации клеток Toledo и MV-4-11 приведены в таблице ниже:

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P001	A	A		P187	A	A	
P002	A			P188	A	B	

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P003	A	A		P189	A	A	
P005	A	A		P190	A	A	
P006	A	B		P192	A	C	
P007	A	A		P193	A	B	
P008	A	A		P194	A	B	
P009	A	A		P195	A	A	
P010	A	B		P196	A	A	
P011	A	A		P197	C	C	
P012	A	A		P198	A	A	
P013	A	B		P199	A	A	
P014	A	A		P200	A	B	
P015	A	A		P201	A	A	
P016	A	A		P202	A	A	
P017	A	B		P203	B	C	
P020	A	A		P204	A		
P021	A	A		P205	B	B	
P022	A	A		P206	B	B	
P023	A	A		P207	A	A	
P024	A	A		P208	A	A	
P025	A	A		P210	B		A
P026	C			P211	B		
P027	A	B		P212	B	C	
P028	A	C		P214	A	B	
P029	A			P215	A	B	
P030	A	C		P216	A	B	
P031	A	B		P217	B	B	
P032	C			P218	A	B	
P033	A	B		P219	A	B	
P034	A	A		P220	B		
P035	B	C		P221	A	A	
P036	A	A		P222	A	C	
P037	A	A		P224	A	B	
P038	A	A		P225	A	A	
P039	A	A		P226	A	A	

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P040	A	A		P227	A	A	
P041	A			P228	A	A	
P042	A	A		P230	A	A	
P044	A	A		P232	B		
P046	A	B		P233	A	C	
P047	A	B		P234	B	B	
P048	A	A		P235	A		
P049	A	A		P236	A	A	
P050	A	A		P238	A	A	
P051	A	A		P239	A	B	
P052	A	A		P240	A	A	
P053	A	A		P242	A	A	
P054	A	A		P243	A	A	
P055	A	B		P244	A		
P056	A	A		P245	A		
P057	A	A		P246	C		
P058	A	A		P247	B		
P059	A	B		P248	B	B	
P060	A	A		P250	A	A	
P061	A	A		P251	A	A	
P062	A			P252	A	A	
P063	A	A		P254	B	C	
P064	A	A		P255	A	B	
P065	A	A		P256	A		
P066	A	A		P257	A		
P067	A	A		P258	A	A	
P068	A	B		P259	A	B	
P069	A	A		P260	A	B	
P070	A	A		P261			A
P071	A	B		P262	A	B	
P072	A	A		P263	C	C	
P073	A	A		P265	A		
P074	A	A		P266	A	A	
P075	A	A		P267	A	B	

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P076	A	B		P268	A	B	
P077	A	B		P269	A	B	
P078	A	A		P270	A	B	
P079	A	A		P271	A	B	
P080	B	A		P272	B	B	
P081	A	A		P273	A	B	
P082	A	B		P274	A		
P083	A	A		P275	C	C	
P084	A	A		P276	C	C	
P085	A	A		P277	A	A	
P086	A	B		P278	A	B	
P087	A	B		P279	A	B	
P088	A	A		P280	A	C	
P089	A	A		P281	B	C	
P090	A	A		P282			
P091	C			P283			
P092	A	A		P284	A	B	
P093	A	A		P285	C	C	
P094	A	A		P286	A	B	
P095	A	A		P287	A	A	
P096	A	B		P288	A	B	
P097	A	B		P289	A		
P098	A	A		P290	A	B	
P099	A	B		P291	A	C	
P100	C	C		P292	A	A	
P101	B	B		P293	B	A	
P102	A	A		P294	A		
P103	A	A		P295	A		
P104	A	A		P297	A	C	
P105	A	A		P298	A	B	
P106	A	A		P299	A		
P107	A	A		P300	B	C	
P108	A	A		P301	A	B	
P109	A	A		P302	A	B	

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P110	A	A		P303	A	B	
P111	A	A		P304	A	B	
P112	A	A		P305	A	A	
P113	A	A		P306	B	B	
P114	A	A		P307	A		
P115	A	B		P313	A	B	
P116	A	B		P314	A	C	
P117	A	A		P315	C	C	
P118	A	A		P318	A	C	
P119	C	B		P319	A	C	
P120	A	B		P320	A	C	
P122	B	A		P321	A	B	
P123	A	B		P322	A		
P124	C	B		P323	A	A	
P125	A	A		P325	A	A	
P126	A	B		P326	A	B	
P127	A	B		P327	A	A	
P128	C	C		P329	B	C	
P129	A	B		P350	C		
P130	A	A		P351	B		
P131	A	A		P352	B		
P132	A	A		P353	A		
P133	A	A		P354	B		
P134	A	B		P355	A		
P135	A	A		P356	B		
P136	A	A		P357	B		
P137	A	A		P358	A		
P138	A			P359	B		
P139	B	C		P360	B		
P140	A	A		P361	A		
P141	A	A		P362	B		
P142	A	A		P363	B		
P143	A	A		P364	A		
P144	A	A		P365	B		

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P145	A	B		P366	A		
P146	A	A		P367	A		
P147	A	A		P368	B		
P148	A	A		P369	A		
P149	A	A		P400			A
P151	A	B		P401	A		A
P152	A			P402	B		B
P153	A	A		P403	C		B
P154	A			P404	B		A
P155	A	A		P405	A		A
P157	A	A		P406	A		A
P158	A	A		P407	B		A
P159	C	C		P408			C
P160	A	A		P409	B		A
P161	A	A		P410			A
P162	B	A		P411			
P163	A	A		P412			
P164	A	B		P413			A
P165	A	A		P414			A
P166	A	A		P415			A
P167	A	A		P416			A
P168	A	B		P418			A
P169	A	A		P419			A
P170	A	A		P420			A
P171	A	A		P421			A
P172	A	A		P422			A
P173	A	A		P423			A
P174	A	B		P424			A
P176	A	A		P425			A
P177	A	B		P426			A
P178	A	A		P428			A
P179	A	A		P429			A
P180	A	A		P438			
P181	A	B		P440			A

Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀	Идентификационный номер патента	PRMT1 IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток Toledo IC ₅₀	Ингибирование пролиферации клеток MV-4-11 IC ₅₀
P182	A	A		P442			A
P183	A	A		P446			A
P184	B	A		P447			A
P185	A	A		P448			A
P186	A	A					

Пример эксперимента 3: анализ селективности панели PRMT

PRMT1 анализировали, как описано в примере эксперимента 1, а испытания PRMT5 и PRMT7 и подгонку кривых проводили с использованием оптимизированных параметров с учетом анализа PRMT1 и методик обработки данных. PRMT3 анализировали следующим образом:

Методика анализа PRMT3:

Этот эксперимент проводили в буферном растворе, приготовленном в тот же день и состоящем из 10 мМ трис-HCl (pH = 8,0), 0,01 % твин-20 и 1 мМ ДТТ. Соединения готовили до максимальной концентрации ингибитора, которая в конечном итоге требовалась в 100-кратной реакции со 100 % ДМСО, затем переносили в одну лунку 384-луночного Echo-планшета (пригодные для Echo-тестирования 384-луночные полипропиленовые микропланшеты 2.0, прозрачные, плоскодонные) и последовательно разводили в следующей лунке 3-кратным разведением 100 % ДМСО, и так далее, всего 10 концентраций, на основании прецизионности. 100 % ДМСО добавляли в две пустые лунки, которые служили контрольной лункой без соединения и контрольной лункой без фермента в том же 384-луночном Echo-планшете. Из каждой лунки 384-луночного Echo-планшета в 384-луночный планшет для анализа (OptiPlate (384 лунки, белый)) с помощью жидкостного процессора Echo 550 переносили 100 нл соединения. В 384-луночный планшет для анализа в лунки с соединениями и контрольные лунки без соединений добавляли смесь, содержащую фермент PRMT1 (5 мкл). В контрольную лунку без фермента добавляли смесь, содержащую буферный раствор анализа (5 мл). Инкубировали соединения с PRMT3 в течение 15 мин при комнатной температуре, а затем добавляли смесь, содержащую охлажденный SAM и пептид (5 мл), для начала реакции (конечный объем = 10 мл). Конечные концентрации компонентов были следующими: 0,1 нМ PRMT3, 15 мкМ SAM, 0,05 мкМ пептида и 1 % ДМСО. После 60 мин инкубации при комнатной температуре реакцию останавливали добавлением донорных и акцепторных магнитных частиц (15 мкл) с конечной концентрацией 10 мкг/мл, разбавленных буферным раствором AlphaLISA Epigenetics Buffer. Инкубировали 384-луночный планшет при комнатной температуре в течение 60 мин,

после чего определяли относительные единицы флуоресценции (RFU) с помощью многорежимного считывающего устройства для планшетов в режиме Alpha (Ex680/Em615).

5 Подгонка кривых: копировали исходные данные из считывающего устройства и рассчитывали значения ингибирования в программе Excel по уравнению (1). Уравнение (1): $Inh \% = (RFU_{max} - RFU_{cmpd}) / (RFU_{max} - RFU_{min}) \times 100$, при этом получали максимальный сигнал взаимодействия фермент-субстрат и минимальный сигнал – от субстрата. Значения IC₅₀ получали путем подгонки данных по уравнению (2) с помощью надстройки XLFit для Excel версии 45.4.0.8. Уравнение (2): $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + ((IC_{50}/X) \times HillSlope))$, где Y представляет собой процент ингибирования, а X – концентрацию соединения.

10 Анализ PRMT4, PRMT6 и PRMT8 и подгонку кривых проводили с учетом анализа PRMT3 и методик обработки данных с использованием оптимизированных параметров.

В следующей таблице представлены результаты анализа селективности панели PRMT, где А представляет IC₅₀ < 50 нМ;

В представляет 50 нМ ≤ IC₅₀ < 500 нМ; и

С представляет IC₅₀ ≥ 10 мкМ

Соединение	PRMT3	PRMT4	PRMT5	PRMT6	PRMT7	PRMT8
P207	В	А	С	А	С	А
P023	А	А	С	А	С	А
P118	В	В	С	А	С	А

Пример эксперимента 4: анализ методом вестерн-блоттинга на клетках RKO

20 Клетки RKO высевали в концентрации 20000 клеток/мл в 96-луночный планшет, покрытый полилизинном (Corning, кат. № 3599), по 2000 клеток на лунку и 100 мкл питательной среды на лунку. Добавляли в 96-луночный планшет 500 нл соединения. 3) Инкубировали 96-луночный планшет в инкубаторе при 37 °С, 5 % CO₂ в течение 72 ч. Через три дня 96-луночный планшет извлекали из инкубатора, добавляли в каждую лунку по 100 мкл 8 % раствора параформальдегида и выдерживали планшет при комнатной температуре в течение 15 мин. Через 15 мин вытряхивали жидкость из планшета и трижды промывали планшет фосфатным буферным раствором (1 × ФБР). Вытряхивали жидкость из планшета, добавляли 200 мкл мембраноразрушающего буферного раствора (0,1 % (о/о) раствор твин-20 в ФБР) и инкубировали на шейкере в течение 30 мин. Через полчаса вытряхивали жидкость из планшета, добавляли блокирующий буферный раствор и инкубировали планшет в течение двух ч при комнатной температуре со встряхиванием. После этого вытряхивали жидкость из планшета, добавляли в 96-луночный планшет блокирующий раствор, содержащий первичное антитело (первичное антитело MMA, CST, кат. № 8711S, 1:1000 о/о), и инкубировали при 4 °С в течение ночи со встряхиванием. На следующий день планшет трижды промывали промывочным раствором (0,05 % (о/о) раствор твин-20 в ФБР), добавляли блокирующий раствор, содержащий вторичное антитело (антитело козы к IgG кролика (H+L) Invitrogen, кат. № 31460, 1:10000 о/о), и инкубировали планшет в

течение двух часов при комнатной температуре. После этого 96-луночный планшет промывали четыре раза промывочным раствором. Добавляли в 96-луночный планшет смесь ТМВ, затем инкубировали планшет в течение 15 мин при комнатной температуре со встряхиванием. Затем добавляли раствор для остановки реакции и считывали значения при OD 450 нм с помощью считывающего устройства для микропланшетов. Планшет трижды промывали промывочным раствором, добавляли 50 мкл окрашивающего раствора Janus green и инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре со встряхиванием. Реакционную смесь промывали десять раз водой до тех пор, пока не перестал оставаться цветной остаток. В каждую лунку добавляли 200 мкл 0,5 М раствора хлористоводородной кислоты и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Считывали значения при OD 595 нм с помощью Flexstation.

Расчеты:

Сначала для каждой лунки рассчитывали отношение OD450/OD595

В каждом планшете было шесть групп отрицательного контроля ДМСО (ZPE) и шесть групп положительного контроля 10 мкМ (HPE), и использовали среднее соотношение контрольных групп для определения процента активации для каждой лунки. Испытуемые соединения трижды разбавляли ДМСО для получения 8 точек концентрации с начальной концентрацией 5 мкМ. Процент активации каждой анализируемой лунки рассчитывали по следующему уравнению:

Процент активации = $100 - \frac{(\text{коэффициент HPE} - \text{коэффициент определенной лунки})}{(\text{коэффициент HPE} - \text{коэффициент ZPE})} \times 100$

Таблица 4. Результаты анализа ICW RKO

A представляет $EC_{30} < 250$ нМ

B представляет $250 \text{ нМ} \leq EC_{30} < 2500$ нМ

C представляет $EC_{30} > 2500$ нМ

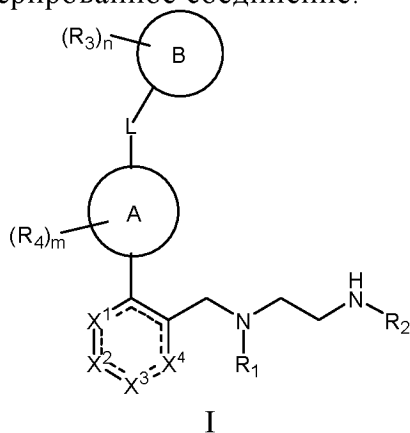
Идентификационный номер патента	RKO ICW_EC30	Идентификационный номер патента	RKO ICW_EC30
P001	B	P118	A
P003	A	P122	C
P004	B	P130	B
P005	B	P131	B
P007	A	P136	B
P008	B	P137	B
P009	B	P141	B
P014	B	P142	B
P015	B	P143	B
P021	A	P147	B
P022	A	P148	B
P023	A	P149	B

Идентификационный номер патента	RKO ICW_EC30	Идентификационный номер патента	RKO ICW_EC30
P025	A	P153	A
P039	B	P157	B
P044	B	P158	A
P049	A	P165	B
P050	B	P167	A
P051	B	P170	B
P052	B	P171	B
P053	B	P179	B
P054	A	P184	C
P056	B	P185	B
P057	B	P186	B
P069	B	P187	A
P074	B	P198	A
P075	B	P202	B
P078	A	P206	B
P079	A	P207	A
P080	B	P208	B
P081	A	P225	A
P083	A	P226	A
P085	A	P236	B
P088	B	P240	B
P089	A	P243	B
P094	A	P250	B
P095	A	P251	B
P106	B	P252	B
P107	B	P258	A
P112	B	P323	C
P114	A	P325	B

5 Все документы, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящую заявку посредством ссылки, как если бы каждый документ был включен отдельно посредством ссылки. Кроме того, следует понимать, что после изучения вышеприведенного описания настоящего изобретения специалистами в данной области могут быть внесены различные изменения или модификации, и такого рода эквивалентные формы также попадают в объем, определяемый прилагаемой формулой изобретения в настоящей заявке.

Формула изобретения
(первоначально поданная)

1. Соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение:



X^1 , X^2 , X^3 и X^4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CR, NR и N; штриховая линия представляет собой химическую связь или отсутствие связи;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного гетероцикла;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоцила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкила, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкокси, замещенного или незамещенного C_6 - C_{10} -арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероароматического кольца, замещенного или незамещенного 3–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -алкил-6–10-членного арила, замещенного или незамещенного C_3 - C_{12} -карбоцикла, замещенного или незамещенного C_2 - C_{10} -ацила, замещенной или незамещенной C_2 - C_{10} -эфирной группы, замещенного или незамещенного C_6 - C_{10} -арилокси, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 -амида, замещенного или незамещенного C_1 - C_4 -алкил- $S(O)_2$ и замещенного или незамещенного C_1 - C_4 -алкил-SO-;

m и n независимо выбраны из группы, состоящей из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

L выбран из группы, состоящей из химических связей, -O-, $-(CHR^6)_p$ -, $-CHR^6-O$ -, $-CHR^6-C(O)$ -, карбонила, S, -NH-, -NHC(O)-, -NHS(O)₂-, -NHC(O)NH-, -NHC(S)NH-, -COO-, -O-S(O)₂-, -COO-CH₂-, -C(O)CH₂- и -S(O)₂- или L отсутствует;

p выбран из группы, состоящей из 1, 2 и 3;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного C_1 - C_6 алкила и замещенного или незамещенного C_3 - C_6 -циклоалкила;

R^3 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила,

сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₁₀-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-;

R представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₁₀-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-;

или два R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–11-членный карбоцикл или гетероцикл, причем кольцо является частично ненасыщенным или насыщенным; предпочтительно, карбоцикл или гетероцикл является 5–9-членным карбоциклом или гетероциклом, более предпочтительно 5–7-членным карбоциклом или гетероциклом (карбоцикл или гетероцикл является насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим);

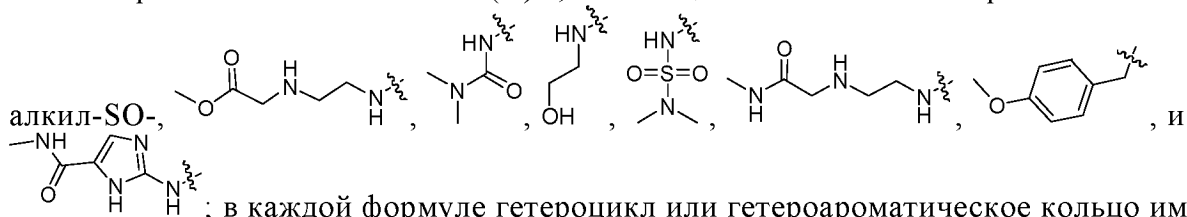
R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₂-C₆-алкенила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₁₀-ацила, замещенной или

незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-;

или два R⁴ на одном или соседних атомах кольца вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 3–11-членный карбоцикл или гетероцикл, причем кольцо представляет собой частично ненасыщенное кольцо, насыщенное кольцо или ароматическое кольцо;

R⁶ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, ацила, сульфоила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, и замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино;

если не указано иное, в приведенных выше формулах «замещенный» означает, что атом водорода в соответствующей группе замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из следующих элементов: дейтерий, тритий, галоген, гидроксил, карбоксил, тиол, бензил, оксо (=O), C₁-C₁₂-алкоксикарбонил, C₁-C₆-альдегидная группа, amino, C₁-C₆-амид, нитро, циано, незамещенный или галогенированный C₁-C₆-алкил, C₂-C₁₀-алкенил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкил-amino, C₁-C₆-алкил-сульфонамид, C₁-C₆-алкил-уреидо, C₁-C₆-алкил-S-, C₆-C₁₀-арил, пяти- или шестичленный гетероарил, пяти- или шестичленный неароматический гетероцикл, пяти- или шестичленный неароматический гетероцикл-ил-(CH₂)-, -O-(C₆-C₁₀-арил), -O-(пяти- или шестичленный гетероарил), -NH-(C₆-C₁₀-арил), -NH-(пяти- или шестичленный гетероарил), C₁-C₁₂-алкиламинокарбонил, незамещенный или галогенированный C₂-C₁₀-ацил, сульфонил (-SO₂-OH), сульфаниламид (-SO₂-NH₂), фосфорил (-PO₃-OH), незамещенный или галогенированный C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, незамещенный или галогенированный C₁-C₄-



; в каждой формуле гетероцикл или гетероароматическое кольцо имеет 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O; каждый арил, гетероарил и гетероцикл-ил может быть независимо замещен 1–3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из дейтерия, трития, галогена, гидроксила, карбоксила, тиола, C₁-C₆-алкила и C₁-C₆-алкокси.

2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где R³ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероарила, замещенного или

незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; и/или

R представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; или две R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–9-членный карбоцикл или гетероцикл, и кольцо является частично ненасыщенным, насыщенным или ароматическим; и/или

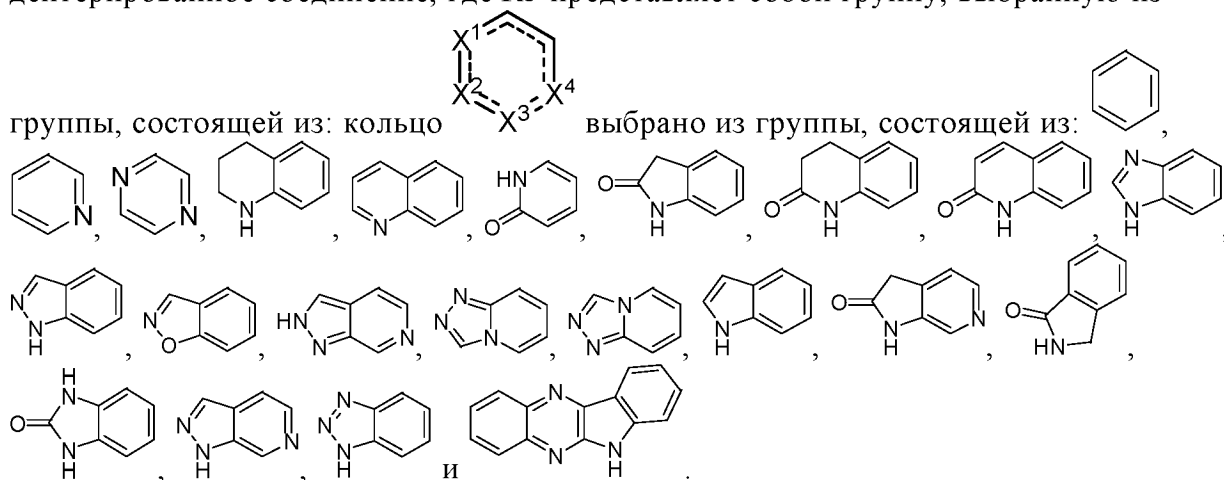
3. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где кольцо В выбрано из группы, состоящей из: H или замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероароматического кольца, замещенного или незамещенного 3–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла.

4. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или его дейтерированное соединение, где R³ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–10-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; и/или

R представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; или две R, расположенные на соседних атомах кольца, вместе с атомами кольца, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–7-членный карбоцикл или гетероцикл; и/или

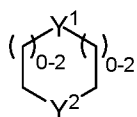
R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₁₀-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; или две R⁴ на соседних атомах кольца, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют замещенный или незамещенный 5–9-членный карбоцикл и кольцо является частично ненасыщенным или насыщенным.

5. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где R³ представляет собой группу, выбранную из



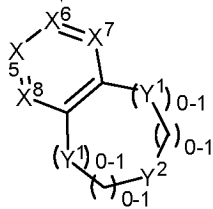
6. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где кольцо B выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла.

7. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



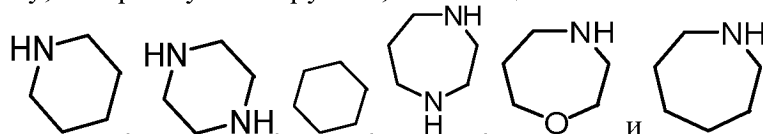
, где Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CHR^6 и NR^6 ; 0–2 означает, что число атомов углерода может быть 0, 1 или 2; и L-V структура может быть расположена на Y^1 , Y^2 или других атомах кольца (предпочтительно на Y^1 , Y^2);

или кольцо А вместе с двумя R^4 образуют группу, выбранную из группы, состоящей из:



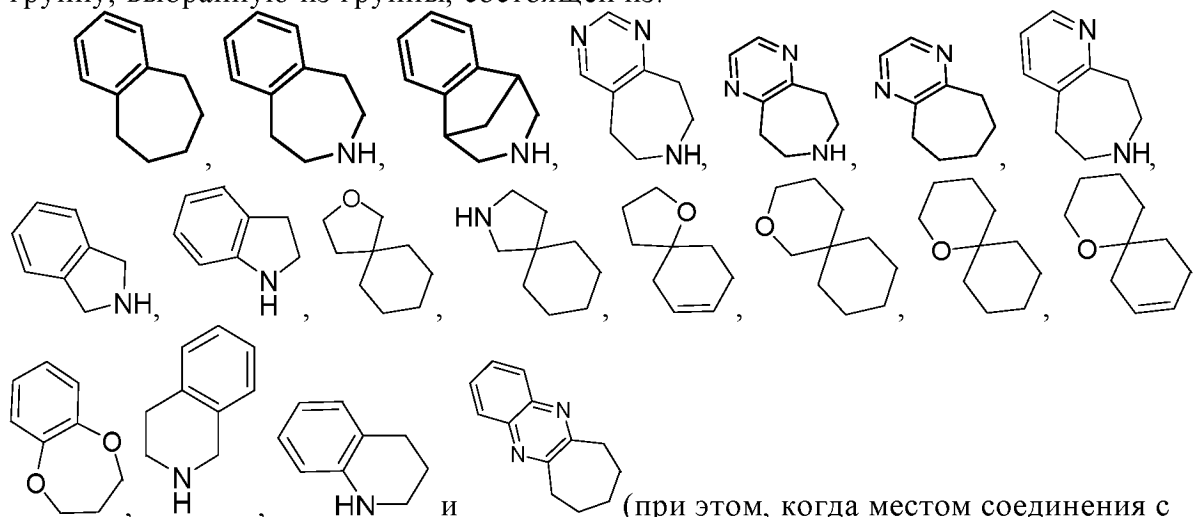
, где Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CHR^6 , O и NR^6 ; X^5 , X^6 , X^7 и X^8 каждый независимо выбран из группы, состоящей из: CR^6 и N.

8. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где R^3 представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из: кольцо А представляет собой замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:



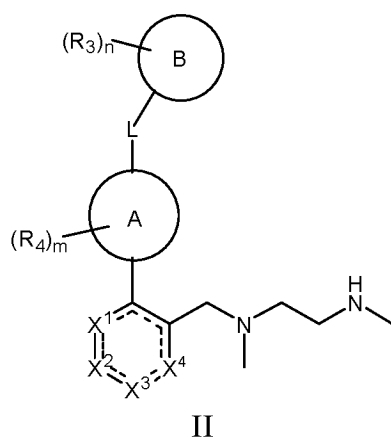
(при этом, когда местом соединения, связанным с другими структурными фрагментами или заместителями, является NH, атом водорода на NH теряется с образованием места соединения);

или кольцо А вместе с двумя R^4 образуют замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из:

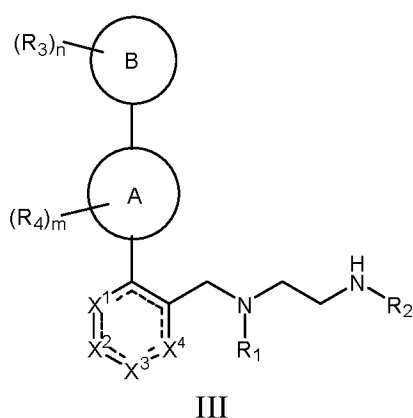


(при этом, когда местом соединения с другими структурными фрагментами или заместителями является NH, атом водорода на NH теряется для образования места соединения).

9. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой II:



10. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой III:



где,

кольцо А выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного гетероцикла;

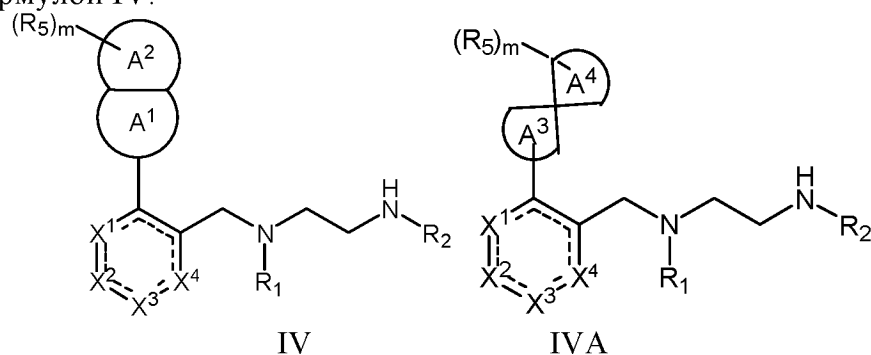
кольцо В выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 3–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃–C₁₂-гетероцикла;

предпочтительно, R³ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-SO-;

предпочтительно, R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной

группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-

11. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой IV:



где,

кольцо A¹ выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–8-членного гетероцикла;

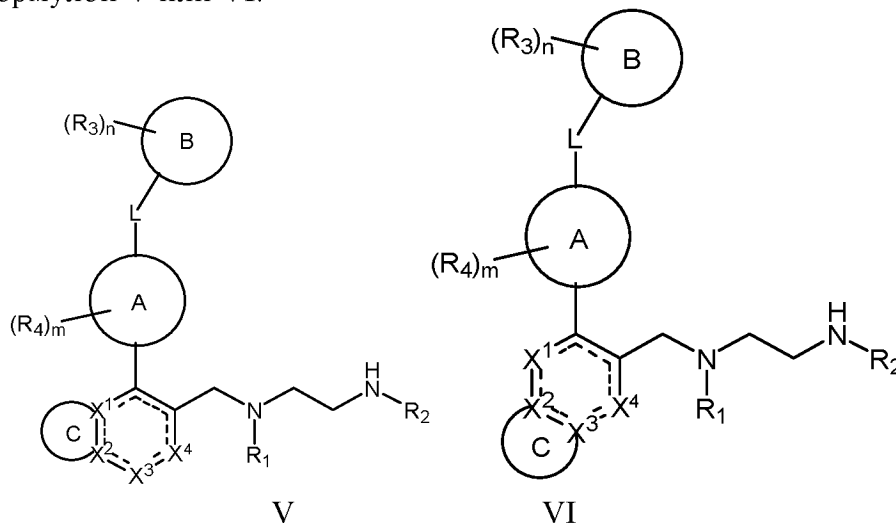
кольцо A² выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла; и кольцо A² слито с кольцом A¹;

кольцо A³ и кольцо A⁴, каждое из которых независимо выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–8-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 3–8-членного гетероцикла;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; R⁵ выбрана из группы, состоящей из H, галогена, циано, amino, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфоила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арилокси или гетероарилокси, замещенного

или незамещенного C₆-C₁₀-ариламино или гетероариламино, замещенного или незамещенного C₁-C₆-амида, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-; и R⁵ может быть расположена на кольце A¹, кольце A², кольце A³ или кольце A⁴.

12. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру, представленную следующей формулой V или VI:



где кольцо C представляет собой замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 5–7-членный гетероцикл или замещенный или незамещенный 5–6-членный гетероарил;

кольцо A выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 5–6-членного карбоцикла, и замещенного или незамещенного насыщенного или частично ненасыщенного (неароматического) 4–8-членного гетероцикла;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–12-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 4–12-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, и замещенного или незамещенного C₃-C₁₂-карбоцикла;

предпочтительно, R³ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонилла, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-S(O)₂-, и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкила-SO-;

предпочтительно, R⁴ представляет собой группу, выбранную из группы, состоящей из H, галогена, циано, амина, нитро, гидроксила, тиола, альдегидной группы, карбоксила, сульфонилла, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкила,

замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкокси, замещенного или незамещенного C₁-C₆-алкиламино, замещенного или незамещенного C₆-C₁₀-арила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероарила, замещенного или незамещенного 5–7-членного гетероцикла, содержащего 1–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, замещенного или незамещенного -C₁-C₆-алкил-фенила, замещенного или незамещенного C₃-C₈-карбоцикла, замещенного или незамещенного C₂-C₆-ацила, замещенной или незамещенной C₂-C₆-эфирной группы, замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-S(O)₂- и замещенного или незамещенного C₁-C₄-алкил-SO-

13. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль или его дейтерированное соединение, где соединение представляет собой любое из соединений примера P1-P448.

14. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы I, представленного в п. 1, или его фармацевтически приемлемой соли, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, адъювантов, расходных материалов и/или разбавителей.

15. Применение соединения формулы I, представленного в п., или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции для лечения или профилактики заболеваний, связанных с PRMT; предпочтительно, PRMT представляет собой PRMT типа I.