

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991253 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.11.22

(54) БЕНЗОДИАЗОЛИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ENAC

(31) 1619694.1

(32) 2016.11.22

(33) GB

(86) PCT/GB2017/053499

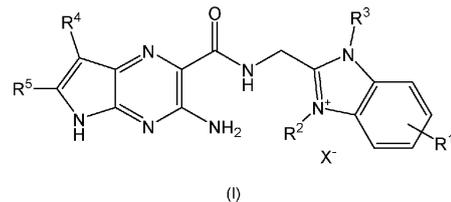
(87) WO 2018/096325 2018.05.31

(71) Заявитель:
ЭНТЕРПРАЙЗ ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Маккарти Клайв, Харгрейв Джонатан
Дэвид, Хэй Дункан Александр,
Шофилд Томас Борегар, Уэнт Наоми
(GB)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединение общей формулы (I), где R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и X⁻ имеют значения, определенные в описании изобретения, являются ингибиторами эпителиального натриевого канала (ENaC) и являются полезными для лечения или профилактики респираторных заболеваний и состояний, кожных заболеваний и глазных заболеваний.



201991253

A1

A1

201991253

БЕНЗОДИАЗОЛИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ENaC

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые обладают активностью в качестве ингибиторов эпителиального натриевого канала (ENaC). Изобретение также относится к применению этих соединений в лечении заболеваний и состояний, модулированных ENaC, в частности, респираторных заболеваний и состояний, к способам получения таких соединений и содержащих их фармацевтических композиций.

Люди могут вдыхать до 12000 л воздуха каждый день, и вместе с этим возникает возможность попадания переносимых по воздуху патогенов (бактерий, вирусов, грибковых спор). Для защиты от этих переносимых по воздуху патогенов в легких развились врожденные защитные механизмы, сводящие к минимуму вероятность заражения и колонизации дыхательных путей. Одним из таких механизмов является система удаления слизи, посредством которой выделяемая слизь продвигается вверх и выводится из дыхательных путей путем скоординированного биения ресничек вместе с очищением путем кашля. Это непрерывное 'очищение' легких постоянно удаляет вдыхаемые частицы и микробы, тем самым снижая риск инфекции.

В последние годы стало ясно, что гидратация геля слизистой имеет решающее значение для очистки от слизи (Boucher 2007; Matsui et al, 1998). В нормальных, здоровых дыхательных путях гель слизистой обычно содержит 97% воды и 3% твердых веществ, при этих условиях слизь выводится путем мукоцилиарного очищения. Гидратация слизистой оболочки дыхательных путей регулируется согласованной активностью ряда ионных каналов и транспортеров. Баланс секреции анионов (Cl^-/HCO_3^-), опосредованный трансмембранным регулятором муковисцидоза (CFTR) и активируемой кальцием проводимостью хлорида (CaCC; TMEM16A, также известный как Ano1), и абсорбции Na^+ через эпителиальный Na^+ канал (ENaC) определяет состояние гидратации слизистой оболочки дыхательных путей. Поскольку ионы транспортируются через эпителий, вода осмотически обязана следовать за этим, и, таким образом,

жидкость либо секретуруется, либо абсорбируется.

При респираторных заболеваниях, таких как хронический бронхит и муковисцидоз, процентное содержание твердых веществ в геле слизистой увеличивается по мере уменьшения гидратации и уменьшения клиренса слизи (Boucher, 2007). При муковисцидозе, где мутации с потерей функции в CFTR ослабляют способность дыхательных путей секретировать жидкость, процентное содержание твердых веществ может быть увеличено до 15%, что, как полагают, способствует закупорке небольших дыхательных путей и неспособности очищаться от слизи. Кроме того, при муковисцидозе повышение активности ENaC было описано несколькими группами (Knowles et al., 1983; Middleton et al., 1993), и было показано, что это повышение функции ENaC коррелирует с тяжестью заболевания (Fajac et al., 2004; Leal et al., 2008).

Стратегии повышения гидратации слизи дыхательных путей включают либо стимуляцию анионов и, следовательно, секрецию жидкости, либо ингибирование абсорбции Na^+ . С этой целью блокирование активности ENaC будет ингибировать абсорбцию Na^+ и, следовательно, увеличивать аккумуляцию жидкости в слизистой оболочке дыхательных путей, гидратировать слизь и усиливать механизмы очистки от слизи.

ENaC экспрессируется в эпителии почек, толстой кишки, роговицы, потовых протоков и дыхательных путей, где он образует канал с низкой проводимостью (~4 пСм) с селективностью в отношении Na^+ по сравнению с K^+ приблизительно в 10 раз (Kellenberger 2002). Мутации с потерей и приобретением функций в канале могут вызывать заболевания человека, включая псевдогипоальдостеронизм типа 1 (PHA1), болезнь солевого истощения (Chang et al., 1996) и синдром Лиддла, заболевание, связанное с задержкой соли и гипертензией (Botero-Velez et al., 1994). Особо следует отметить, что касается физиологии легких, что у пациентов с мутациями потери функции PHA1 в ENaC наблюдается повышенная скорость мукоцилиарного клиренса дыхательных путей (МСС) по сравнению с нормальной здоровой популяцией, типично в 3-4 раза быстрее (Kerem et al., 1999).

Кроме того, верхние дыхательные пути этих пациентов кажутся 'влажными' и имеют повышенную гидратацию по сравнению с нормой. Эти наблюдения также подтверждают важную роль, которую ENaC играет в дыхательных путях человека в регуляции гидратации, и терапевтическую пользу, которую блокирование ENaC в дыхательных путях может принести с точки зрения усиления МСС и естественной защиты.

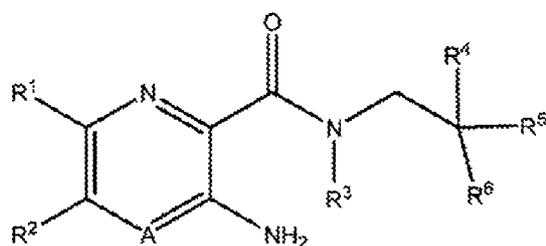
Было показано, что амилорид, небольшое соединение, являющееся блокатором ENaC, увеличивает МСС как у здоровых людей, так и у пациентов с CF, что также подтверждает физиологическую значимость этого механизма (App et al, 1990). Однако отсутствие стабильного эффекта вдыхаемого амилорида на клинические конечные точки (Bowler et al, 1995; Graham et al, 1993; Knowles et al, 1990; Pons et al, 2000) относили за счет короткой продолжительности действия этого соединения в легких (Noone et al., 1997). Поэтому предполагается, что новые блокаторы ENaC, специально разработанные для длительного действия в дыхательных путях, будут неотложно обеспечивать длительное усиление МСС с соответствующей клинической пользой в течение более длительного периода времени.

Сложность разработки ингаляционных блокаторов ENaC для лечения респираторных заболеваний связана с потенциальным побочным эффектом на почки, таким как гиперкалиемия (Perazela et al., 2000). ENaC экспрессируется в кортикальном собирающем канале почечного эпителия, и блокирование канала здесь может привести к системному накоплению K^+ . По этой причине желательно, чтобы ингаляционный блокатор ENaC избегал воздействия на почки после абсорбции из легких. Это может быть достигнуто либо за счет высокого удержания в легких блокатора ENaC, следовательно, позволяющего вводить только низкую дозу, либо за счет создания соединения, которое будет быстро преобразовываться в неактивный метаболит до того, как оно достигнет почки.

Блокаторы ENaC также участвуют в увлажнении кожи и поверхности глаза (Frateschi et al, 2010; Thelin et al, 2012).

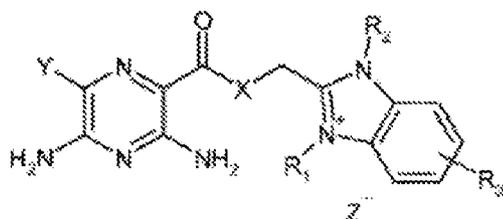
Известно несколько блокаторов ENaC. Например, WO 2011/113894 относится к соединениям, которые, как считают,

являются полезными для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей или для стимуляции гидратации слизистой оболочки. Эти соединения имеют формулу:

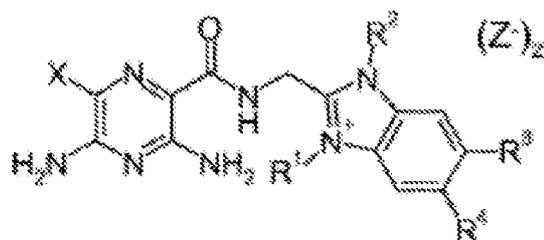


где А представляет собой N или CR^{4a}, и R² представляет собой галогеналкил. Ни одно из соединений, проиллюстрированных в этом документе, не содержит бензимидазольную группу.

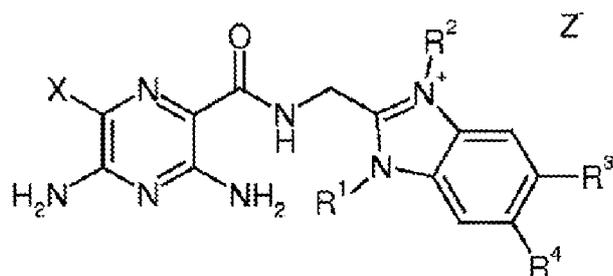
WO 2011/079087 относится к соединениям формулы:



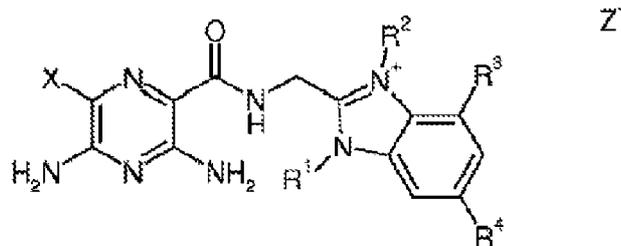
WO 2015/007516, WO 2015/007517 и WO 2015/007519 все относятся к соединениям формулы:



WO 2016/113168, WO 2016/113167 и WO 2016/113169 относятся к соединениям формулы:

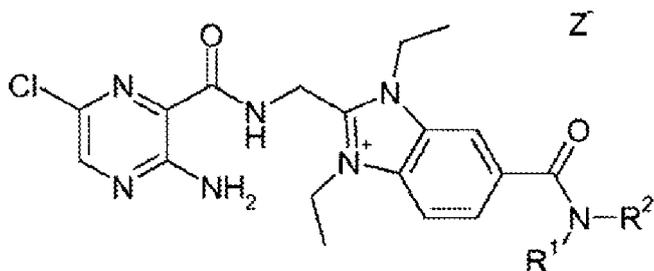


WO 2016/113170 относится к соединениям формулы:

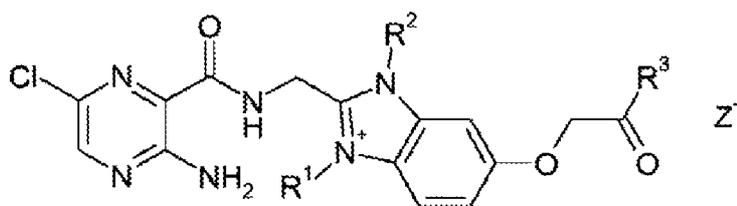


Соединения, описанные в этих документах, все содержат 6-галоген-3,5-диаминопиразиновую группу, и эта группа также является структурной особенностью ингибиторов EнаС, раскрытых в других различных документах, включая WO2013/0664450, WO2013/092674, WO2014/044849, WO 2014/177469, WO 2015/003958, WO2015/018754, WO 201 1/028740, WO 2007/071396, WO 2007/071400, WO 2008/135557, WO 2009/074575, WO 2009/138378, WO 2009/150137 и WO 2012/035158. Другие документы, относящиеся к пиразиновым производным с активностью ингибитора EнаС, включают WO 2015/003083, WO 2004/073629, WO 03/070184, WO 03/070182, WO 2006/022935, WO 2007/018640, WO 2008/124491, WO 2009/139948, WO 2005/044180, WO 2005/016879, WO 2005/018644, WO 2005/025496, WO 2005/034847 и WO 2013/181232. Однако каждое соединение, проиллюстрированное в этих документах, содержит 6-галоген-3,5-диаминопиразиновую группу, и поэтому понятно, что пиразиновое кольцо с амино заместителями в 3- и 5-положениях и 6-галогеновым заместителем считались, вплоть до настоящего времени, существенными для EнаС-блокирующей активности.

Некоторые более новые документы относятся к соединениям, блокирующим EнаС, в которых 5-амино группа отсутствует. Например, WO 2017/028926 относится к соединениям, ингибирующим EнаС, формулы:



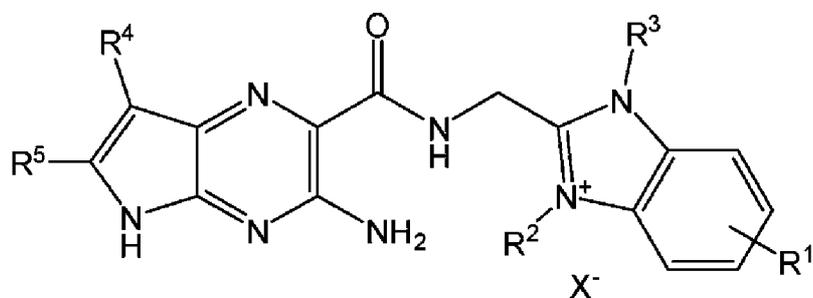
и WO 2017/028927 относится к соединениям, ингибирующим EнаС, формулы:



Более ранняя заявка авторов настоящего изобретения РСТ/GB2017/051815 также относится к соединениям, включающим пиразиновую группу с одним амино заместителем в 3-положении, при этом большинство из этих соединений также содержат заместитель в 6-положении пиразина.

Авторы настоящего изобретения к удивлению обнаружили, что соединения с альтернативными структурами 6-галоген-3,5-диаминопиразину или 6-замещенному-3-аминопиразину также обладают ЕнаС-блокирующей активностью и могут иметь полезные свойства по сравнению с известными соединениями, в частности, что касается ADME (Абсорбция, Экскреция, Дистрибуция и Метаболизм) свойств.

В настоящем изобретении обеспечивается соединение общей формулы (I), включая все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты и их соли:



(I)

где

X^- представляет собой анион;

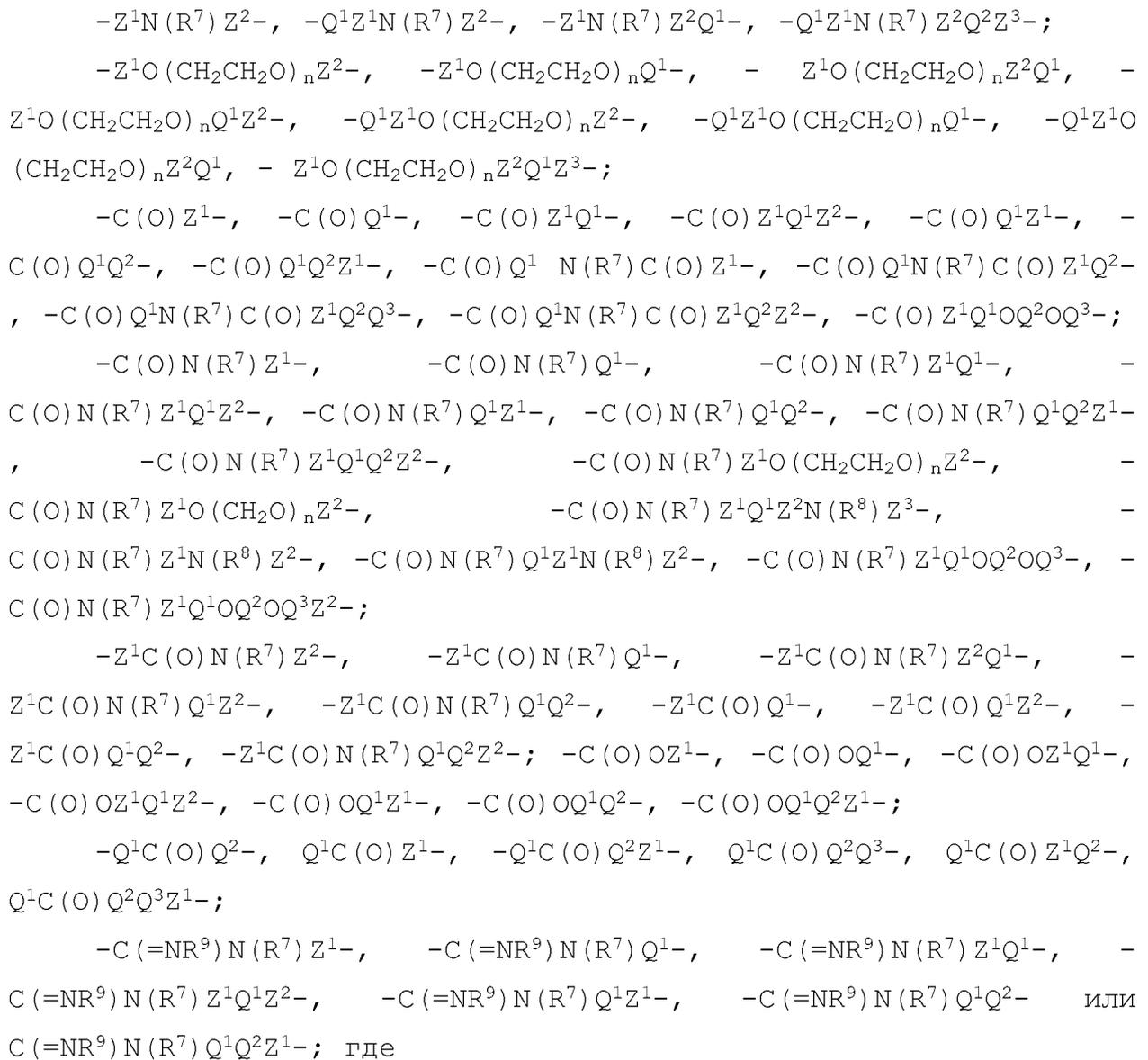
R^1 представляет собой:

i. H или галоген; или

ii. $-L^1R^{10}$, где

L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Z^1Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$; $-OZ^1-$, $-OQ^1-$, $-OZ^1Q^1-$, $-OQ^1Z^1-$, $-OZ^1Q^1Z^2-$, $-OQ^1Q^2-$, $-OQ^1Q^2Z^1-$, $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$;



каждый из Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляет собой C_{1-12} алкилен, C_{2-12} алкенилен, C_{2-12} алкинилен, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH , $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ и $NR^{15}R^{16}$;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R^{15} и R^{16} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6- членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из N , O и S ;

каждый из Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляет собой карбоциклил, гетероциклил, арил или гетероарил, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ и $NR^{15}R^{16}$, и в случае циклоалкильных и

гетероциклических групп - оксо, где R^{15} и R^{16} имеют значения, определенные выше; n имеет значение 1-6;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из H и C_{1-12} алкила, необязательно замещенного одной или несколькими галогеновыми или OH группами, или

когда R^7 и R^8 или две R^8 группы присоединены к атому азота, они могут объединяться вместе с атомом азота с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца, необязательно включающего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой H, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)-C(O)OR^8$, OR^7 или $-C(O)OR^7$; или катионную группу, выбранную из $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3} \text{ алкилен})-N^+(R^8)_3$ и $-N^+(R^8)_3$, в этом случае потребуется дополнительный анион X^- ; и

R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше; или

iii. $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1R^{12}-$, $-Q^1OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1C(O)OR^{12}$, $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1Q^2OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$ или $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$; где

Q^1 и Q^2 имеют значения, определенные выше; и

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или C_{3-8} гетероциклический, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OR^7 , $C(O)OR^7$, $-N(R^7)R^8$ и $C(O)N(R^7)R^8$, и в случае циклоалкильных или гетероциклических групп - оксо; где

R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше;

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-10} алкил, где одна или несколько $-CH_2-$ групп необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-NR^7-$, при условии, что смежные $-CH_2-$ группы не заменены таким образом, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH, SH, $N(R^7)R^8$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклического, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, OR^7 и $-N(R^7)R^8$, где R^7 и R^8 имеют значения, определенные выше;

R^4 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} алкил, $C(O)OR^{16}$ или $C(O)N(R^{16})R^{17}$;

где алкильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^7$ и $-N(R^7)R^8$, где R^7 и R^8 имеют значения, определенные выше;

каждый R^{16} и R^{17} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R^{16} и R^{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S; и

R^5 представляет собой H или метил.

Соединения общей формулы (I) обладают EнаС-блокирующей активностью, а также ожидается, что они будут иметь одно или оба следующие полезные свойства.

- Эффективный мукоцилиарный клиренс *in vivo*.
- Пролонгированное удерживание в легких, таким образом, требуются меньшие дозы для получения адекватного ингибирования EнаС соразмерные с введением два раза в день (b.i.d.) или каждый день (q.d.), не приводящим к гиперкалиемии.

В настоящем описании, за исключением случаев, когда контекст требует иного из-за явно выраженной фразы или необходимого значения, слово "включает" или варианты, такие как "включает" или "включающий", используется в инклюзивном смысле, т.е. для указания наличия указанных признаков, но не для того, чтобы исключить наличие или добавление других признаков в различных вариантах осуществления изобретения.

В настоящем описании ссылки на "фармацевтическое применение" относятся к использованию для введения человеку или животному, в частности человеку или млекопитающему, например одомашненному или домашнему млекопитающему, для лечения или профилактики заболевания или медицинского состояния. Термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, которая подходит для фармацевтического применения, а "фармацевтически приемлемый" относится к агенту, который подходит для использования в фармацевтической композиции. Другие подобные термины должны толковаться соответствующим образом.

В контексте настоящего описания термин "множество" относится к двум или более.

Анион X^- может иметь любой отрицательный заряд и будет сбалансирован соответствующим количеством катионов. Так, например, соединение общей формулы (I), в котором X^- является анионом, имеющим один отрицательный заряд, будет иметь 1:1 соотношение катион:анион, тогда как если анион X^- имеет заряд -2 , соотношение катион:анион в соединении общей формулы (I) будет 2:1. Анион X^- является подходящим фармакологически приемлемым анионом, хотя другие анионы также могут быть полезны, особенно в синтетических предшественниках соединений общей формулы (I). Подходящие анионы X^- включают галогенид, сульфат, нитрат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, фумарат, цитрат, тартрат, оксалат, сукцинат, манделат, метансульфонат и п-толуолсульфонат. Дополнительный анион X^- или анион с дополнительным отрицательным зарядом, например зарядом -2 , потребуется, если заместитель R^1 содержит группу R^{10} , которая является катионной, чтобы заряд в соединении общей формулы (I) был сбалансирован.

Все соединения общей формулы (I) являются солями. В настоящем описании ссылки на соли соединений формулы (I) могут относиться к солям дополнительного основного атома азота, например атома азота, к которому присоединены R^7 и R^8 . Противоионы для таких солей являются такими, которые определены для X^- .

Альтернативно, когда R^1 , R^2 или R^3 включает карбоксильную группу $C(O)OH$, могут образовываться соли. Соответствующие противоионы для таких солей включают натрий, калий, кальций, алюминий, цинк, магний и другие ионы металла, а так же холин, диэтанолламин, этаноламин, этилдиамин, меглумин и другие хорошо известные основно-аддитивные соли, в общем виде описанные в Paulekuhn et al., (2007) J. Med. Chem. 50: 6665-6672 и/или известные специалистам в данной области. В некоторых случаях R^2 или R^3 могут включать анионную группу, например $C(O)O^-$, которая может действовать как противоион для N^+ группы в бензимидазолиевом кольце.

В настоящем описании термин " C_{1-6} " алкил относится к прямой

или разветвленной полностью насыщенной углеводородной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Термин охватывает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил. Другие алкильные группы, например C_{1-12} алкил и C_{1-4} алкил, являются такими, как определено выше, но содержат разные количества атомов углерода.

Термин " C_{2-6} алкенил" относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры включают этенил, проп-1-енил, гекс-2-енил и т.д. Другие алкенильные группы, например C_{1-12} алкенил, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат определенное число (например, от 1 до 12) атомов углерода.

Термин " C_{2-6} алкинил" относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры включают этинил, проп-1-инил, гекс-2-инил и т.д. Другие алкинильные группы, например C_{2-12} алкинил, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат определенное число (например, от 2 до 12) атомов углерода.

Термин " C_{1-6} алкилен" относится к прямой или разветвленной полностью насыщенной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкиленовых групп включают $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $CH(CH_3)-CH_2-$, $CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ и $CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$. Другие алкиленовые группы, например C_{1-12} алкилен, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат указанное число (например, от 1 до 12) атомов углерода.

Термин " C_{2-6} алкенилен" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкениленовой группы включают $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $CH_2CH_2CH=CH-$, $CH_2CH=C(CH_3)-$ и $-CH_2CH=C(CH_2CH_3)-$. Другие алкениленовые группы, например C_{2-12} алкенилен, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат определенное число (например, от 2 до 12) атомов углерода.

Термин "C₂₋₆ алкинилен" относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкиниленовых групп включают -C≡C-, -CH₂C≡C-, -C≡C-CH₂- CH₂CH₂C≡C-, -CH₂C≡CCH₂- и -CH₂CH≡C-CH₂CH₂-). Другие алкиниленовые группы, например алкинилен C₂₋₁₂, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат определенное число (например, от 2 до 12) атомов углерода.

Термины "карбоциклический" и "карбоциклил" относятся к неароматической углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 10 атомов углерода, если не указано иное, и необязательно одну или несколько двойных связей. Карбоциклическая группа может представлять собой одно единственное кольцо или может содержать 2 или 3 кольца которые могут быть конденсированы или связаны мостиковой связью. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил и циклогексенил.

В контексте настоящего описания термины "гетероциклический" и "гетероциклил" относятся к неароматической кольцевой системе, содержащей от 3 до 10 кольцевых атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероциклическая группа может представлять собой одно единственное кольцо или может содержать два или три кольца, которые могут быть конденсированы или связаны мостиковой связью. Примеры включают тетрагидрофуранил, тетрагидропранил, пирролидин, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил и тиоморфолинил.

Термины "арил" и "ароматический" в контексте настоящего описания относятся к кольцевой системе с ароматическим характером, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов углерода и содержащей до трех колец. Когда арильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны иметь полностью ароматический характер. Примерами ароматических групп являются бензол, нафталин, флуорен, индан и инден.

Термины "гетероарил" и "гетероароматический" в контексте настоящего описания относятся к кольцевой системе с ароматическим характером, содержащей от 5 до 14 кольцевых

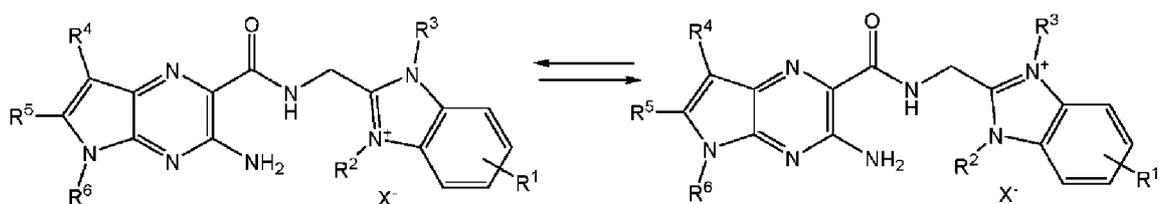
атомов, по меньшей мере один из которых является гетероатомом, выбранным из N, O и S, и содержащей до трех колец. Когда гетероарильная группа содержит более одного кольца, не все кольца должны иметь полностью ароматический характер. Примеры гетероарильных групп включают пиридин, пиримидин, индол, бензофуран, бензимидазол и индолен.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или иоду, термин "гало" относится к группам фтора, хлора, брома или иода, а "галогенид" относится к фториду, хлориду, бромиду или иодиду.

Термин " C_{1-6} галогеналкил" в контексте настоящего описания относится к C_{1-6} алкильной группе, определенной выше, в которой один или несколько атомов водорода замещены группой галогена. Любое количество атомов водорода может быть замещено, вплоть до пергало-замещения. Примеры включают трифторметил, хлорэтил и 1,1-дифторэтил. Другие галогеналкильные группы, например C_{1-12} галогеналкил, являются такими, как определено выше, за исключением того, что они содержат указанное число (например, от 1 до 12) атомов углерода.

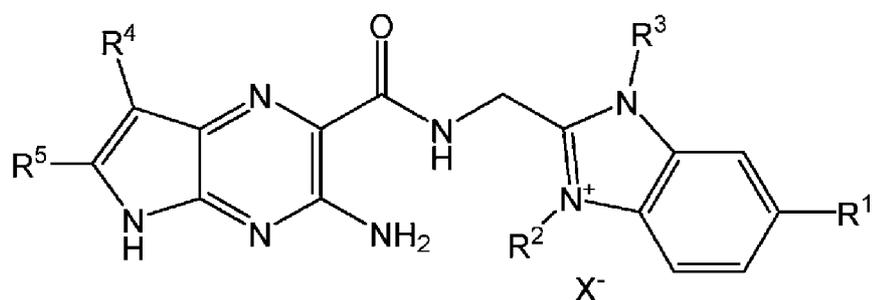
Термин "изотопный вариант" относится к изотопно-меченым соединениям, которые идентичны тем, которые указаны в формуле (I), но при этом один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе, или в которых доля атома, имеющего атомную массу или массовое число, менее часто встречающиеся в природе, была увеличена (последнее понятие называется "изотопное обогащение"). Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, иода и хлора, такие как 2H (дейтерий), 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I (например, 3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I или ^{125}I), которые могут быть природными или не встречающимися в природе изотопами.

Такое понятие, как канонические формы, хорошо известно специалистам в данной области. Таким образом, соединение общей формулы (I) может иметь следующие канонические формы:



Обе эти канонические формы включены в объем настоящего изобретения.

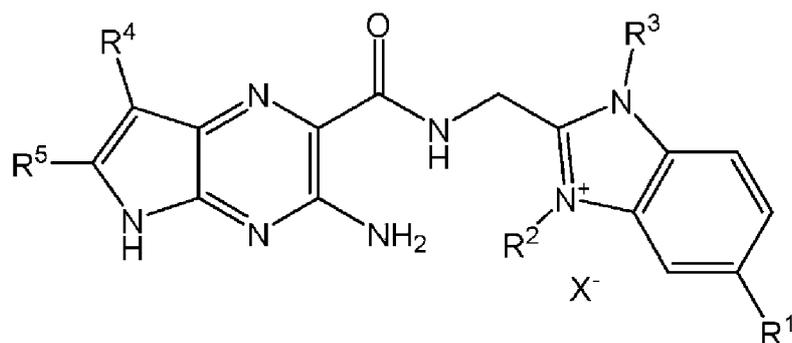
R^1 заместитель подходящим образом находится в 5- или 6-положении, и, таким образом, соединение общей формулы (I) может представлять собой соединение общей формулы (IA):



(IA)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и X^- имеют значения, определенные для общей формулы (I);

или соединение общей формулы (IB)



(IB)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и X^- имеют значения, определенные для общей формулы (I).

Следует отметить, что, поскольку соединение общей формулы (I) может иметь разные канонические формы, обсуждаемые выше, если R^2 и R^3 одинаковые, тогда 5- и 6-положения являются эквивалентными.

В некоторых подходящих соединениях общей формулы (I) R^1

представляет собой:

H, галоген, $-R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$ или $-OR^{12}$; в частности, H, галоген или C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, $-O(C_{1-6}$ алкил), $-O(C_{2-6}$ алкенил) или $-O(C_{2-6}$ алкинил), любой из которых необязательно замещен одним или несколькими галогеновыми заместителями.

Более подходяще в этих соединениях, R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси или C_{1-6} галогеналкокси.

Примеры таких R^1 групп включают H, хлор, метил, трифторметил, метокси и трифторметокси.

В других подходящих соединениях общей формулы (I) R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$.

Подходящим образом, в таких соединениях L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Z^1Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$;
 $-OZ^1-$, $-OZ^1Q^1-$, $-OZ^1Q^1Z^2-$;
 $-Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$;
 $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$;
 $-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$,
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$,
 $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2OQ^3Z^2-$;
 $-C(O)OZ^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$;
 $-Q^1C(O)Q^2-$, $Q^1C(O)Z^1-$, $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3-$, $Q^1C(O)Z^1Q^2-$ или $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$.

В некоторых более подходящих соединениях L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$;
 $-OZ^1-$;
 $-Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$;
 $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$
 $,$ $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$; или $-Q^1C(O)Q^2-$.

В других более подходящих соединениях L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$;

$-OZ^1-$;

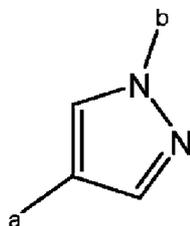
$-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$,
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ или $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$.

В некоторых подходящих соединениях, где R^1 представляет собой $-LR^{10}$, циклические группы Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо выбраны из 5- и 6-членных арильных и гетероарильных групп и 4-8-членных карбоциклических и гетероциклических групп.

Более подходяще, Q^1 , Q^2 и Q^3 выбраны из фенила, 5- и 6-членных гетероарильных групп и 4-7-членных гетероциклических групп, еще более подходяще из фенила, 5- и 6-членных азот-содержащих гетероарильных и 4-7-членных азот-содержащих гетероциклических групп.

Примеры таких гетероарильных Q^1 , Q^2 и Q^3 групп включают пиридинильные, пиримидинильные, пирозолильные, имидазолил и оксазолильные группы, при этом особенно подходящими являются 5-членные кольца, такие как имидазолил и оксазолил, и особенно пирозолил. Когда Q^1 , Q^2 или Q^3 представляет собой пирозолил, он может иметь следующую региохимию:



Где а и b показывают связи с остальной частью молекулы.

Примеры гетероциклических Q^1 , Q^2 и Q^3 групп включают азетидинил, пиперидинил, пиперазинил и азиридинил, при этом более подходящими являются 6-членные кольца, такие как пиперазинил и пиперидинил. Пиперидинил является особенно

подходящей гетероциклической группой, особенно 1,4-пиперидинил.

Другие более подходящие Q^1 , Q^2 и Q^3 группы включают циклогексильные и тетрагидропирановые группы, любая из которых может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из OH или $NR^{15}R^{16}$, особенно OH, NH_2 или $NHCH_3$.

Когда L^1 включает $C(O)$ группу, связанную с Q группой, Q группа может представлять собой азот-содержащее гетероциклическое кольцо, в котором группа $C(O)$ связана с атомом азота.

Например, Q^1 в $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$ подходяще представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое связано с $-C(O)$ группой через кольцевой атом азота. Q^1 подходяще представляет собой 5- или 6-членное азот-содержащее гетероциклическое кольцо, такое как пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил, более подходяще пиперидин-1-ил. Подходящим образом, когда Q^1 представляет собой пиперидин-1-ил, остальная часть молекулы связана с 4-положением пиперидинового кольца. Когда Q^1 представляет собой пирролидин-1-ил, остальная часть молекулы может быть связана с 3-положением пирролидинового кольца.

Когда L^1 представляет собой $-Q^1C(O)Q^2-$, $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$, Q^2 подходяще представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое связано с $-C(O)$ группой через кольцевой атом азота. Подходящим образом, Q^2 представляет собой пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил, более подходяще пиперидин-1-ил. Подходящим образом, когда Q^1 представляет собой пиперидин-1-ил, остальная часть молекулы связана с 4-положением пиперидинового кольца. Когда Q^1 представляет собой пирролидин-1-ил, остальная часть молекулы может быть связана с 3-положением пирролидинового кольца.

В других случаях, однако, когда L^1 включает $C(O)$ группу, связанную с Q группой, Q группа может представлять собой гетероциклическую группу, которая связана с $C(O)$ группой через кольцевой атом углерода. Примеры гетероциклических групп включают 5- и 6-членные кольца, подходяще азот-содержащие кольца, такие

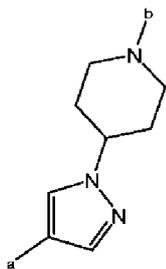
как пиперидинил или пирролидинил. В этом случае, когда Q^1 представляет собой пиперидиновое кольцо, оно подходяще представляет собой пиперидин-4-ильную группу, таким образом, 4-положение пиперидина связано с $C(O)$ группой. Подходящим образом, атом азота пиперидина связан с остальной частью молекулы. Примеры L^1 групп такого типа включают $C(O)Q^1Z^1$, в которой Q^1 может представлять собой пиперидиновое кольцо, в котором 4-положение связано с $C(O)$, а 1-положение связано с Z^1 .

Когда L^1 включает $-C(O)N(R^7)-$ группу, связанную с Q группой, Q группа подходяще представляет собой гетероциклическое кольцо, например, 5- или 6-членное азот-содержащее гетероциклическое кольцо, которое связано с $-C(O)N(R^7)-$ группой через кольцевой атом углерода.

Например, когда L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$ или $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, Q^1 подходяще представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое связано с $-C(O)N(R^7)-$ группой через кольцевой атом углерода, при этом остальная часть молекулы связана с кольцевым атомом азота. Q^1 подходяще представляет собой пиперидин-4-ил или пирролидинил. Когда Q^1 представляет собой пиперидин-4-ил, остальная часть молекулы подходящим образом связана с 1-положением пиперидинового кольца.

Что касается других L^1 групп, в которых Q^1 и/или Q^2 и/или Q^3 представляет собой пиперидинил, они подходяще представляют собой либо пиперидин-1-ил, либо пиперидин-4-ил.

Когда L^1 заместитель включает $-Q^1Q^2-$ или $-Q^2Q^3-$ группу, он может представлять собой, например:



Где a и b показывают связи с остальной частью молекулы.

Другие примеры $-Q^1Q^2-$ и $-Q^2Q^3-$ групп включают бифенил,

подходяще 1,1'-бифенил-4-ильную группу. Этот тип $-Q^1Q^2-$ или $-Q^2Q^3-$ группы подходящим образом связан с каждой стороны с Z группой, например, как в $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$

В некоторых подходящих соединениях, где R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$, и L^1 содержит Z^1 и необязательно Z^2 и Z^3 , каждый из Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляет собой C_{1-12} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими галогенами или OH группами.

В некоторых соединениях по изобретению R^1 представляет собой L^1R^{10} , и L^1 включает Z^1 и необязательно Z^2 и необязательно Z^3 группу.

В соединениях, где L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Z^1Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$;

$-OZ^1-$, $-OZ^1Q^1-$, $-OQ^1Z^1-$, $-OZ^1Q^1Z^2-$, $-OQ^1Q^2Z^1-$, $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-OZ^1OQ^2OQ^3-$;

$-Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$;

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$, $-Q^1Z^1(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-Q^1Z^1(CH_2CH_2O)_nQ^1-$, $-Q^1Z^1(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$;

$-C(O)Z^1-$, $-C(O)Z^1Q^1-$, $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$, $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$;

$-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-Z^1C(O)Q^1-$, $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$, $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$;

$-C(O)OZ^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$, $-C(O)OQ^1Z^1-$, $-C(O)OQ^1Q^2-$, $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$; $-Q^1C(O)Z^1-$, $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$, $-Q^1C(O)Z^1Q^2-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$,

$C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$;

группы Z^1 и, если присутствуют, Z^2 и Z^3 подходящим образом включают C_{1-8} алкилен, C_{2-8} алкенилен, C_{2-8} алкинилен, любой из которых необязательно замещен одной или несколькими галогеновыми, OH , $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ или $NR^{15}R^{16}$ группами; где R^{15} и R^{16} имеют значения, определенные выше.

В некоторых более подходящих соединениях группы Z^1 и, если присутствуют, Z^2 и Z^3 включают C_{1-6} алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми, OH , $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ или $NR^{15}R^{16}$ группами; где R^{15} и R^{16} имеют значения, определенные выше.

Еще более подходяще, группы Z^1 и, если присутствуют, Z^2 и Z^3 включают C_{1-4} алкилен, который является незамещенным или замещен одной или несколькими галогеновыми, OH , $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ или $NR^{15}R^{16}$ группами, где каждый R^{15} и R^{16} представляет собой H . Типично, Z^1 и, если присутствуют, Z^2 и Z^3 включают C_{1-4} алкилен, который является незамещенным или замещен одной или несколькими OH , галогеновыми, $C(O)NH_2$ или $C(O)OH$ группами.

В некоторых особенно подходящих соединениях Z^1 и, если присутствуют, Z^2 и Z^3 представляют собой незамещенный C_{1-4} алкилен.

В других особенно подходящих соединениях Z^1 представляет собой C_{1-4} алкилен, замещенный одной или несколькими галогеновыми, $C(O)NH_2$ или $C(O)OH$ группами.

Эти Z^1 , Z^2 и Z^3 группы являются особенно подходящими, когда L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1Z^1-$, где Q^1 связан через кольцевой атом углерода с Z^1 , $-Q^1Q^2Z^1-$, где Q^2 связан через кольцевой атом углерода с Z^1 ;

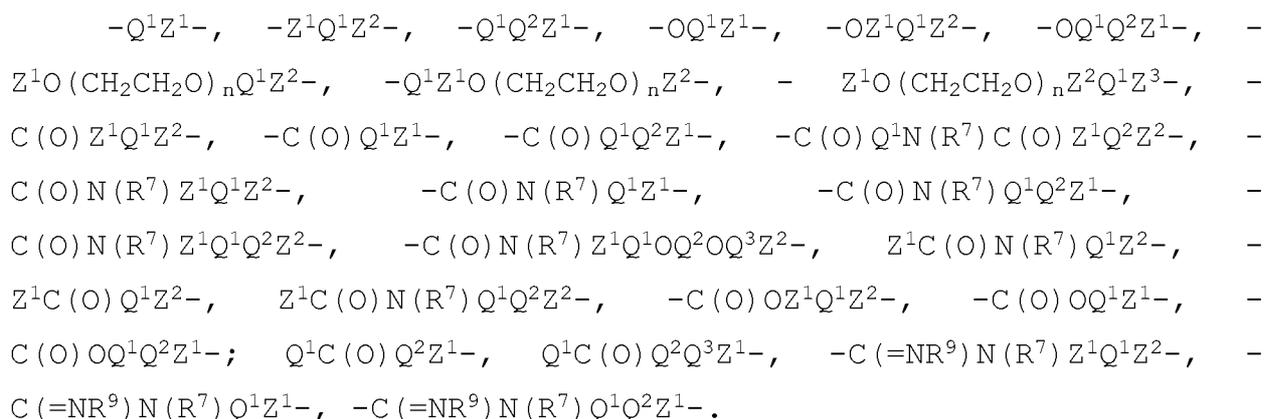
$-OZ^1-$;

$-C(O)Q^1Z^1-$, где Q^1 связан через кольцевой атом азота с $C(O)$ и через кольцевой атом углерода с Z^1 ;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$.

В некоторых соединениях общей формулы (I), Z^1 , Z^2 или Z^3 могут быть непосредственно связаны с циклической группой через кольцевой атом азота. Это может иметь место, например, в

соединениях, где R^1 представляет собой L^1R^{10} и L^1 представляет собой:



В некоторых таких соединениях Z^1 или Z^2 или Z^3 группа также связана с R^{10} . В этом случае Z^1 или Z^2 или Z^3 группа может представлять собой C_{1-12} алкилен, замещенный одной или несколькими ОН группами, подходяще несколькими ОН группами, например 2-11 ОН группами. Типично, количество ОН групп должно быть на одну меньше, чем количество атомов углерода в алкиленовой группе;

Более подходяще в этом случае Z^1 представляет собой C_{1-8} алкиленовую группу, замещенную 2-7 ОН группами, например 5-7 ОН группами.

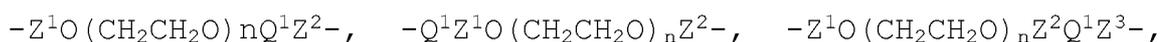
Примеры подходящих Z^1 или Z^2 или Z^3 групп такого типа включают $-CH_2[CH(OH)]_n-$, где n подходяще имеет значение 3-7. Наиболее подходяще, Z^1 или Z^2 или Z^3 , в соответствующих случаях, представляет собой $-CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-$.

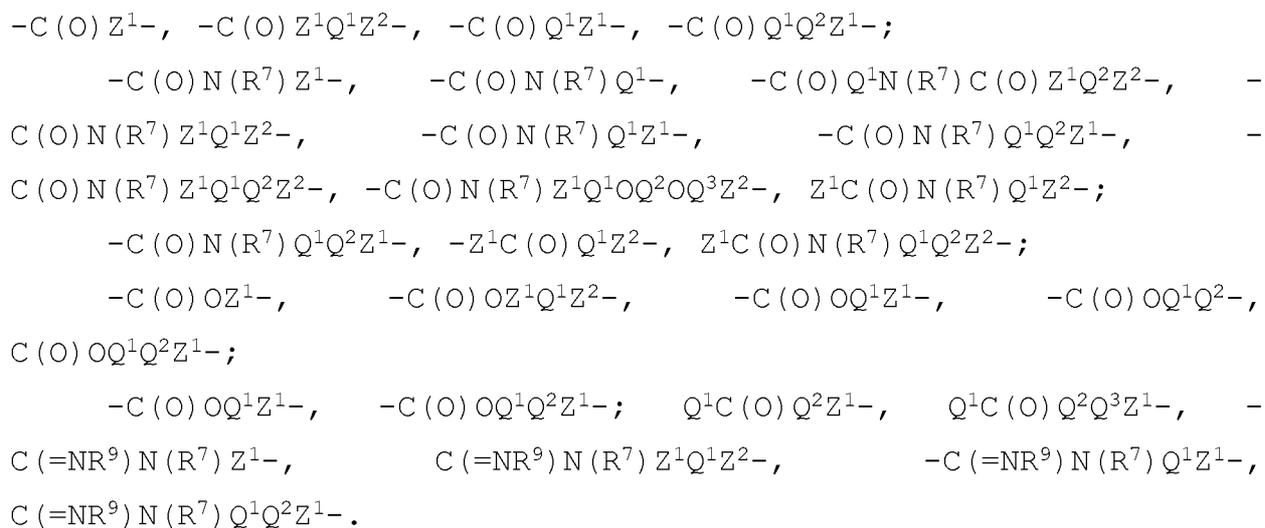
В таких соединениях R^{10} подходяще представляет собой H , таким образом, Z^1R^{10} , Z^2R^{10} или Z^3R^{10} группа представляет собой $-CH_2[CH(OH)]_n-H$, где n подходяще имеет значение 3-7, например, $-CH_2-[CH(OH)]_4-CH_2OH$.

В соединениях, где R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$, подходящие R^{10} группы включают H , $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^8$, $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3} \text{ алкилен})-N^+(R^8)_3$, $-N^+(R^8)_3$, OR^7 или $-C(O)OR^7$.

Более подходяще, R^{10} представляет собой H , $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^8$ или $-C(O)OR^7$.

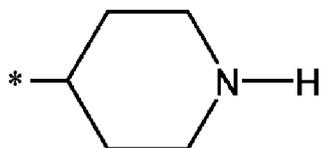
Когда R^{10} представляет собой H , L^1 подходяще представляет собой $-Z^1-$, Q^1 , $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2$, $-Q^1Q^2Z^1-$;





В некоторых более подходящих соединениях, когда R^{10} представляет собой H, L^1 представляет собой $-OZ^1$, где Z^1 имеет значение, определенное выше, но подходяще представляет собой C_{1-8} алкилен, необязательно замещенный как описано выше. Более подходяще в этих соединениях Z^1 представляет собой C_{1-4} алкилен, таким образом, группа $-OZ^1R^{10}$ представляет собой $-O(C_{1-4}$ алкил), например метокси, этокси изопропокси или трет-бутилокси. В одном варианте осуществления (например, как используется в Примерах 4, 7-14 и 19) R^1 представляет собой метокси.

В других более подходящих соединениях, когда R^{10} представляет собой H, L^1 представляет собой $-Q^1-$, $-Q^1Q^2-$ или $-C(O)N(R^7)Q^1-$, где группа Q^1 или группа Q^2 в случае $-Q^1Q^2-$ представляет собой азот-содержащую гетероциклическую группу, которая связана с R^{10} группой через кольцевой атом азота. Примеры таких Q^1R^{10} групп или Q^2R^{10} групп включают:



где * указывает точку, в которой группа присоединена к остальной части молекулы.

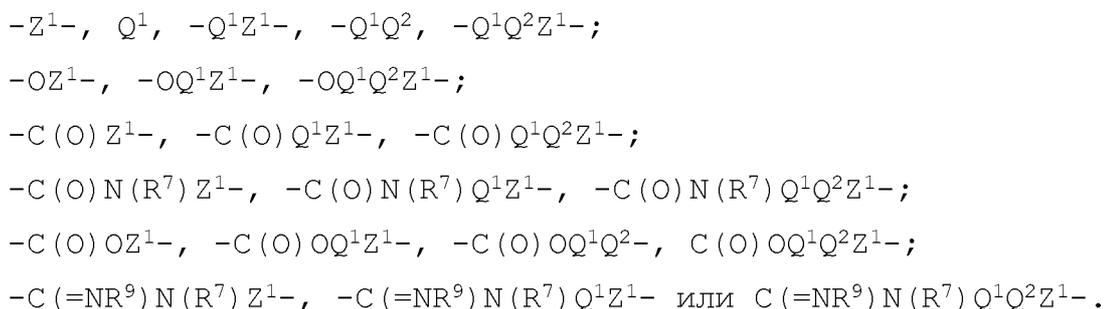
В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 30) R^1 представляет собой $-Q^1-H$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 31), R^1 представляет собой $-Q^1Q^2-H$.

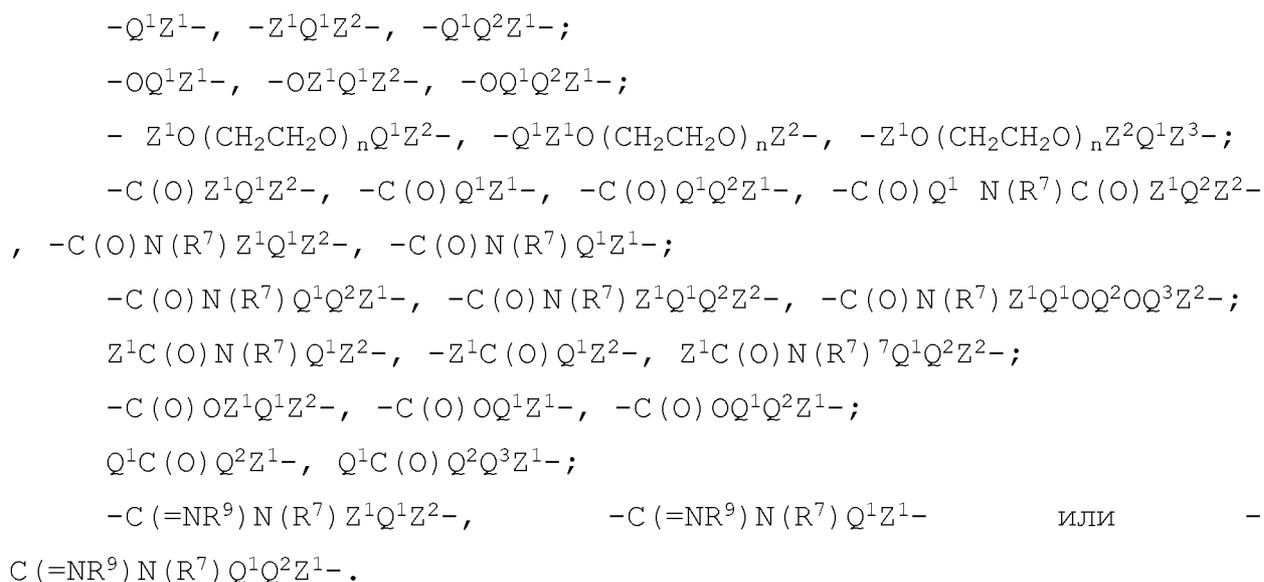
В одном варианте осуществления (например, как используется

в Примере 40), R^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Q^1-N$.

В еще более подходящих соединениях, когда R^{10} представляет собой H , L^1 представляет собой:



В еще более подходящих соединениях, когда R^{10} представляет собой H , и которые содержат циклическую группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , связанную с Z^1 или Z^2 или Z^3 , циклическая группа может представлять собой азот-содержащую гетероциклическую группу, связанную с Z^1 или Z^2 или Z^3 через кольцевой атом азота. Это может иметь место, например, в соединениях, где R^1 представляет собой L^1R^{10} и L^1 представляет собой:



Особенно подходящими соединениями такого типа являются соединения, в которых R^{10} представляет собой H и L^1 представляет собой $-Q^1Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$ или $-C(O)Q^1Z^1-$; или, еще более подходяще, $-Q^1Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1-$ или $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$.

В соединениях, где R^{10} представляет собой H , и в которых L^1 содержит группу Z^1 , Z^2 или Z^3 , связанную непосредственно с R^{10} , группа Z^1 , Z^2 или Z^3 подходяще представляет собой C_{1-12} алкиленовую группу, замещенную несколькими OH группами, например, 2-11 OH группами. Типично, количество OH групп должно быть на одну

меньше, чем количество атомов углерода в алкиленовой группе;

Более подходяще в этом случае, Z^1 представляет собой C_{1-8} алкиленовую группу, замещенную 2-7 ОН группами, например, 5-7 ОН группами.

Примеры подходящих Z^1 групп такого типа включают $-CH_2[CH(OH)]_n-$, где n подходяще имеет значение 3-7. Наиболее подходяще n имеет значение 5, и в этом случае Z^1 представляет собой $-CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$, таким образом, группа Z^1R^{10} , Z^2R^{10} или Z^3R^{10} представляет собой $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ группу.

Примеры соединений, где группа Z^1R^{10} представляет собой $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$ группу, включают соединения, в которых R^1 представляет собой:

-пиперидинил-4-ил- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$.

-пиразол-4-ил-пиперидин-4-ил- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$.

- $C(O)NH$ -пиперидин-4-ил- $CH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 46) R^1 представляет собой $-Q^1Z^1-H$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 47) R^1 представляет собой $-Q^1Q^2Z^1-H$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 49) R^1 представляет собой $C(O)N(R^7)Q^1Z^1-H$.

Другие подходящие соединения, в которых R^{10} представляет собой H , включают соединения, в которых R^{10} присоединен к кольцевому атому азота группы Q^1 , Q^2 или Q^3 или группы L^1 .

Когда R^{10} является отличным от H , Z^1 , Z^2 и Z^3 , если присутствуют, могут представлять собой $-(CH_2)_n-$, где n имеет значение 1-6, или $-O(CH_2)_m-$, где m имеет значение 1-5.

В соединениях, где R^{10} представляет собой $-C(O)OR^7$, L^1 подходяще представляет собой:

$-Q^1-$ или $-Q^1Q^2-$, где Q^1 или, в случае $-Q^1Q^2-$, Q^2 представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую группу и связан с R^{10} через кольцевой атом углерода; или

$C(O)N(R^7)Q^1$, где Q^1 представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую группу и связан с R^{10} через кольцевой атом

азота.

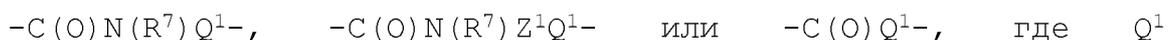
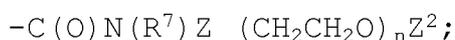
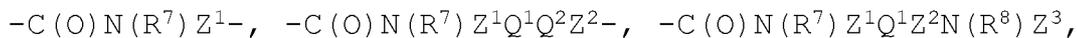
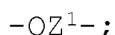
В этих соединениях R^7 подходяще представляет собой C_{1-6} алкил, еще более подходяще C_{1-4} алкил, например трет-бутил.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 25) R^1 представляет собой $-Q^1C(O)OR^7$, где Q^1 представляет собой пиперидин-4-ил и R^7 представляет собой трет-бутил.

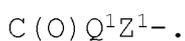
В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 26) R^1 представляет собой $-Q^1Q^2C(O)OR^7$, где Q^1 представляет собой пиразол-4-ил, Q^2 представляет собой пиперидин-4-ил и R^7 представляет собой трет-бутил.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 36) R^1 представляет собой $C(O)NHQ^1C(O)OR^7$, где Q^1 представляет собой пиперидин-1-ил и R^7 представляет собой

Когда R^{10} представляет собой $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ или $-N(R^7)C(O)OR^8-$, L^1 подходяще представляет собой:



представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую группу и связан с R^{10} через кольцевой атом углерода; или



Соединения, в которых R^{10} представляет собой $-N(R^7)R^8$, являются особенно подходящими.

Типично, когда R^{10} представляет собой $-N(R^7)R^8$, каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой либо H, либо или C_{1-8} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими OH группами. В некоторых случаях, оба R^7 и R^8 представляют собой H.

В случае, где любой из или оба R^7 и R^8 представляют собой C_{1-8} алкил, он может быть замещен несколькими OH группами, например 2-7 OH группами. Типично, количество OH групп должно быть на одну меньше, чем количество атомов углерода в алкильной группе. Более подходяще в соединениях такого типа, один из, или предпочтительно оба, R^7 и R^8 могут представлять собой -

$\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_m\text{CH}_2\text{OH}$, где m подходяще имеет значение 2-6. Наиболее подходяще m имеет значение 4, и в этом случае R^7 и/или R^8 представляет собой группу $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}$.

В особенно подходящих соединения R^{10} представляет собой $-\text{N}\{\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 29) L^1 представляет собой $-\text{Z}^1-$ и R^{10} представляет собой NH_2 .

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примерах 27 и 28) L^1 представляет собой $-\text{OZ}^1-$ и R^{10} представляет собой NH_2 .

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 39) L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1-$ и R^{10} представляет собой NH_2 .

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 41) L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{Q}^1$ и R^{10} представляет собой NH_2 .

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 42) L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1\text{Q}^1$ и R^{10} представляет собой NH_2 .

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примерах 43 и 44) L^1 представляет собой $-\text{OZ}^1-$ и R^{10} представляет собой $-\text{N}\{\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 45) L^1 представляет собой $-\text{Z}^1-$ и R^{10} представляет собой $-\text{N}\{\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примерах 48, 57, 58 и 61) L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1-$ и R^{10} представляет собой $-\text{N}\{\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примерах 50, 53, 54, 65 и 66) L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{Q}^1$ и R^{10} представляет собой $-\text{N}\{\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 51), L^1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{Z}^1\text{Q}^1$ и R^{10} представляет собой $-\text{N}\{\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4-\text{CH}_2\text{OH}\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется

в Примерах 55 и 56) L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Q^1$ и R^{10} представляет собой $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$.

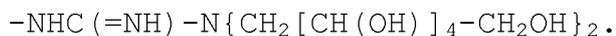
В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 59) L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ и R^{10} представляет собой $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 60) L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$ и R^{10} представляет собой $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$.

В одном варианте осуществления (например, как используется в Примере 62) L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$ и R^{10} представляет собой $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$.

Когда R^{10} представляет собой $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, каждый из R^7 и R^9 подходяще представляет собой H или C_{1-4} алкил, в частности H или метил, и особенно H; и каждый R^8 независимо представляет собой либо H, либо C_{1-8} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими OH группами. В случае, когда любая из или обе группы R^8 представляют собой C_{1-8} алкильную группу, она может быть замещена несколькими OH группами, например 2-7 OH группами. Типично, количество OH групп должно быть на одну меньше, чем количество атомов углерода в алкильной группе. Более подходяще в соединениях такого типа, одна или предпочтительно обе R^8 группы могут представлять собой $-CH_2[CH(OH)]_mCH_2OH$, где m подходяще имеет значение 2-6. Наиболее подходяще m имеет значение 4, и в этом случае одна или предпочтительно обе R^8 группы представляют собой группу $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$.

В особенно подходящих соединениях $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ представляет собой:



Когда R^{10} представляет собой $-N(R^7)C(O)OR^8$, каждый из R^7 и R^8 подходяще представляет собой H или C_{1-6} алкил. Более подходяще R^7 представляет собой H и R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, еще более подходяще C_{1-4} алкил, например трет-бутил.

Еще в некоторых соединениях общей формулы (I) R^1 представляет собой $-OR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1C(O)OR^{12}$, $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{14}$, $-Q^1Q^2OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$

или $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$;

Подходящие группы Q^1 и Q^2 являются такими, как описано выше.

Подходящие R^{12} и R^{13} группы включают Н и C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и OR^7 .

Как указано выше, каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-10} алкил, в котором одна или несколько $-CH_2-$ групп необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-NR^7-$, и который необязательно замещен, как определено выше. Может, например, не быть никаких таких заместителей, или может быть один заместитель.

Подходящим образом, каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-10} алкил, в котором одна или несколько $-CH_2-$ групп необязательно заменены на $-O-$ или $-S-$, и который необязательно замещен, как определено выше.

Примеры R^2 и R^3 групп включают $-(CH_2)_sCH_3$ или $(CH_2CH_2O)_t-H$, любой из которых необязательно замещен, как определено выше; и где s имеет значение 0-9, более подходяще 0-6 и еще более подходяще 0-3; и t имеет значение 1-3, особенно 2 или 3.

Особенно подходящие соединения общей формулы (I) являются такими, в которых R^2 и R^3 являются одинаковыми или отличными друг от друга и оба представляют собой незамещенный C_{1-4} алкил, например метил или этил. В некоторых таких соединениях R^2 и R^3 являются одинаковыми и оба представляют собой метил или оба представляют собой этил. В других таких соединениях один из R^2 и R^3 представляет собой метил, а другой из R^2 и R^3 представляет собой этил.

Подходящие заместители для R^2 и R^3 включают OH , SH , галоген, $N(R^7)R^8$, $C(O)OR^7$, $C(O)N(R^7)R^8$, фенил или пиридил, где R^7 и R^8 имеют значения, определенные выше. Особенно подходящие заместители для R^2 включают OH , SH , фенил или пиридил, в частности, OH , фенил, пиридил, $C(O)O-C_{1-6}$ алкил, $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ или $C(O)N(R^7)R^8$, где каждый из R^7 и R^8 представляет собой C_{1-3} алкил, или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое, пиперидиновое, пиперазиновое или морфолиновое кольцо.

В некоторых соединениях общей формулы (I) по меньшей мере один из R^2 и R^3 представляет собой $-(CH_2)_sCH_3$, где s имеет значение, определенное выше, и необязательно замещен одним заместителем, определенным выше.

В некоторых таких соединениях общей формулы (I) по меньшей мере один из R^2 и R^3 представляет собой метил, этил, бензил, пиридилметил, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2OH$ или $CH_2CH_2NH_2$.

В других особенно подходящих соединениях по меньшей мере один из R^2 и R^3 представляет собой $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

В подходящих соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой H, галоген, циано или C_{1-3} алкил. В более подходящих соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой H, хлор, бром, циано или метил. В особенно подходящих соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой H, хлор или метил, и особенно H.

Как описано выше, R^5 представляет собой H или метил, более подходяще H.

В некоторых соединениях общей формулы (I) оба R^4 и R^5 представляют собой H.

В других соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой H и R^5 представляет собой метил.

В других соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой метил и R^5 представляет собой H.

В других соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой галоген (например, хлор или бром) и R^5 представляет собой H. В других соединениях общей формулы (I) R^4 представляет собой циано и R^5 представляет собой H.

Некоторые особенно подходящие соединения по настоящему изобретению включают соединения, которые содержат катион, выбранный из:

1. $2-[(\{3\text{-амино-5H-пирроло}[2,3\text{-b}]\text{пиазин-2-ил}\}\text{формамидо})\text{метил}]-1\text{-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия};$

2. $2-[(\{3\text{-амино-5H-пирроло}[2,3\text{-b}]\text{пиазин-2-ил}\}\text{формамидо})\text{метил}]-1\text{-этил-6-фтор-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия};$

3. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -6-хлор-1-этил-3-метил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
4. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3-метил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
5. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3-метил-6- (трифторметил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
6. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3-метил-6- (трифторметокси) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
7. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
8. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -3-бензил-1-этил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
9. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3- (2-метокси-2-оксоэтил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
10. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -3- (карбоксилатометил) -1-этил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия
11. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -3- (карбамоилметил) -1-этил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
12. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3- [2- (метилсульфанил) этил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
13. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3- (2-гидроксиэтил) -6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
14. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3- {2- [2- (2-гидроксиэтокси) этокси] этил} -6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

15. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1-бензил-3-метил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
16. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -3-бензил-6-хлор-1-этил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
17. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -3-бензил-1-этил-6- (трифторметил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
18. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -3-бензил-1- [2-оксо-2- (пиперидин-1-ил) этил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
19. 2- [({ 3-амино-6-метил-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3-метил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
20. 2- [({ 3-амино-7-метил-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-хлор-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
21. 2- [({ 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-хлор-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
22. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (2- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } этокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
23. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пропокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
24. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
25. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { 1- [(трет-бутокси) карбонил] пиперидин-4-ил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
26. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (1- { 1- [(трет-бутокси) карбонил] пиперидин-4-ил } -1Н-пиразол-4-ил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
27. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (2-аминоэтокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-

бензодиазол-3-ия;

28. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3-аминопропокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

29. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3-аминопропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

30. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- (пиперидин-4-ил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

31. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- [1- (пиперидин-4-ил) -1Н-пиразол-4-ил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

32. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (2-карбамимидамидоэтокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

33. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3-карбамимидамидопропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

34. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-карбоксо-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

35. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пропил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия муравьиной кислоты;

36. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- ({ 1- [(трет-бутокси) карбонил] пиперидин-4-ил } карбамоил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

37. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (4- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

38. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [2- (4- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пиперидин-1-ил) этил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

39. - [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3-аминопропил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
40. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- [(пиперидин-4-ил) карбамоил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
41. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (4-аминопиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
42. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [2- (4-аминопиперидин-1-ил) этил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
43. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- (2- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } этокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
44. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- (3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
45. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- (3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
46. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- { 1- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] пиперидин-4-ил } -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
47. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- (1- { 1- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] пиперидин-4-ил } -1Н-пиразол-4-ил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
48. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
49. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-

ил}формамидо) метил]-1,3-диэтил-6-({1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пиперидин-4-ил}карбамоил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

50. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)этил]-6-(4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

51. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-{[2-(4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

52. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-5-[4-({бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

53. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-[(3R)-3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

54. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-[(3S)-3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

55. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-{[(1r,4r)-4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}циклогексил]карбамоил}-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

56. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-{[(1s,4s)-4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}циклогексил]карбамоил}-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

57. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)(метил)карбамоил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия;

58. 2-[({3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-

ил}формамидо) метил] -6- [(2-{бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино}этил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

59. 2- [(3-амино-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -1, 3-диэтил-5- [(14S, 15R, 16R, 17R) -14, 15, 16, 17, 18-пентагидрокси-12- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] -3, 6, 9-триокса-12-азаоктадекан-1-ил] карбамоил] -1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

60. 2- [(3-амино-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- (2-[4'-(2-{бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино}этил) - [1, 1'-бифенил] -4-ил] этил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

61. 2- [(3-амино-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- [(3S) -3- [(3-{бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино}пропил) амино] -3-карбамоилпропил] карбамоил] -1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

62. 2- [(3-амино-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- [(4-(4-{3- [(3-{бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино}пропил) амино] -3-карбамоилпропил}фенил) бутил] карбамоил] -1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

63. 2- [(3-амино-7-хлор-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- карбокси-1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

64. 2- [(3-амино-7-бром-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- карбокси-1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

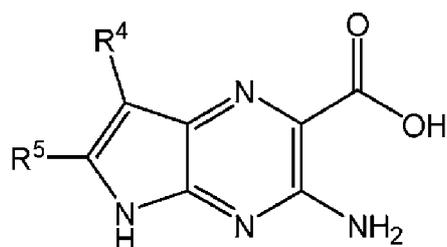
65. 2- [(3-амино-7-хлор-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- (4-{бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино}пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

66. 2- [(3-амино-7-бром-5H-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил}формамидо) метил] -6- (4-{бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино}пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия;

67. 2-[(3-амино-7-циано-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

и анион X^- , определенный для общей формулы (I).

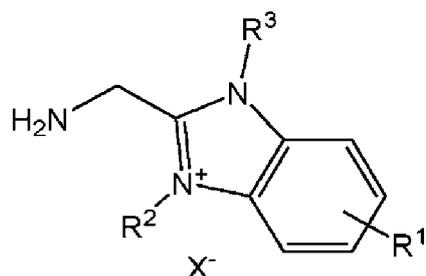
Соединения общей формулы (I) можно получить путем взаимодействия соединения общей формулы (II) или его соли или активированного производного:



(II)

где R^4 и R^5 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

с солью общей формулы (III):



(III)

где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

и X^- имеет значение, определенное для общей формулы (I) и который может быть таким же или отличным от X^- продукта общей формулы (I).

Подходящим образом реакцию осуществляют в щелочных условиях в присутствии реагента для реакции сочетания, что может привести к образованию активированной кислоты в качестве промежуточного соединения. Щелочные условия можно обеспечить с использованием ненуклеофильного основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триметиламин. Подходящие реагенты для реакции сочетания включают 0-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-

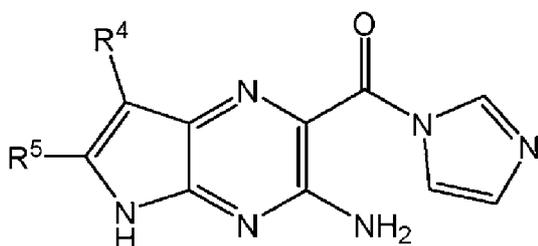
тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфат (HBTU) или комбинацию 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) с 1-гидрокси-7-азабензотриазолом (HOAt) или гидроксibenзотриазолом (HOBT).

В некоторых случаях карбонилдиимдазол (CDI) можно использовать в качестве агента сочетания.

В других случаях можно использовать имидазол или его соль (например, имидазолгидрохлорид).

Реакцию можно осуществить при температуре от около 10 до 50°C, более типично при 15–30°C, или при комнатной температуре и в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Когда используют CDI в качестве агента сочетания, соединение общей формулы (I) можно получить путем взаимодействия соединения общей формулы (III), определенного выше, с активированным соединением общей формулы (IV):



(IV)

где R⁴ и R⁵ имеют значения, определенные для общей формулы (I).

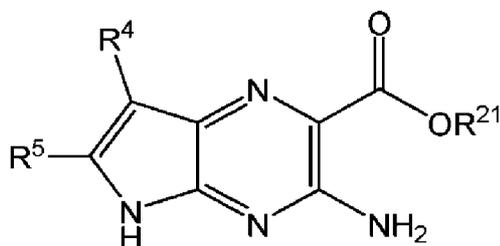
Как обсуждается выше, реакцию предпочтительно осуществляют при температуре от около 10 до 50°C, более типично при 15–30°C или комнатной температуре и в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Активированные соединения общей формулы (IV) получают путем взаимодействия соединения общей формулы (II), определенного выше, или его соли с карбонилдиимдазолом (CDI). Подходящим образом реакцию осуществляют в органическом растворителе, таком как N,N-диметилформамид, и при температуре от около 10 до 30°C,

более типично при 15–25°C или комнатной температуре.

В случаях, когда целевое соединение общей формулы (I) содержит R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и/или R^5 заместитель, который является чувствительным к условиям, используемым когда соединение общей формулы (III) подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (II) или его активированным производным, например соединением общей формулы (IV), соединения общей формулы (III) могут включать защищенный R^1 , R^2 и/или R^3 заместитель, и/или соединения общей формулы (II) и (IV) могут включать защищенный R^4 и/или R^5 заместитель. Это проиллюстрировано в Примере 46, где соединение общей формулы (IV) подвергают взаимодействию с защищенным производным соединения общей формулы (III), в котором R^1 представляет собой группу LR^{10} , где L представляет собой группу $-Q^1-Z^1-$, где Z^1 представляет собой $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_5-$ и R^{10} представляет собой H (Промежуточное соединение 98), с получением защищенного производного общей формулы (I) (Промежуточное соединение 99). В Промежуточных соединениях 98 и 99 две из OH групп защищены путем образования замещенной 1,3-диоксанильной группы. Эту защитную группу можно удалить обработкой водным раствором кислоты, например водным раствором хлористоводородной кислоты (см. Пример 46). Подобным образом, Промежуточные соединения 89 и 93, которые представляют собой соединения общей формулы (III), получают путем снятия защиты Промежуточных соединений 88 и 92, соответственно.

Соединения общей формулы (II) можно получить путем гидролиза соединения общей формулы (V):



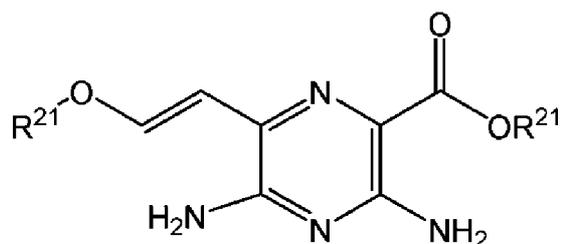
(V)

где R^4 и R^5 имеют значения, определенные для общей формулы (I), и R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил или бензил.

Подходяще, когда гидролиз представляет собой щелочной

гидролиз, таким образом, соединения общей формулы (V) подвергают взаимодействию с основанием, предпочтительно водным раствором сильного основания, такого как гидроксид лития, гидроксид калия или гидроксид натрия.

Соединения общей формулы (V), где R⁴ и R⁵ представляют собой H и R²¹ представляет собой C₁₋₆ алкил или бензил, можно получить путем циклизации соединения общей формулы (XX):

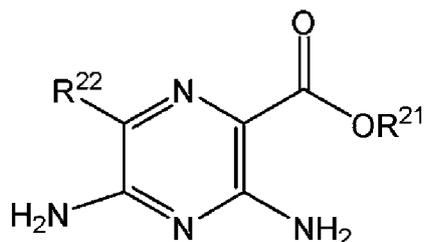


(XX)

где каждый R²¹ независимо представляет собой C₁₋₆ алкил или бензил.

Циклизация желательна является кислотно-опосредованной, при этом кислота желательна представляет собой уксусную кислоту, при повышенной температуре, такой как 80°C.

Соединения общей формулы (XX) можно получить путем опосредованной палладием реакции сочетания винилборонатного эфира с соединением формулы (XXI):



(XXI)

где R²¹ имеет значение, определенное выше, и R²² представляет собой галоген, в частности, Cl, Br или I.

Соединения общей формулы (XXI) хорошо известны и являются коммерчески доступными, или их можно получить способами, известными специалистам в данной области.

Некоторые соединения общей формулы (V) можно преобразовать в другие соединения общей формулы (V). Например, соединения общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой галоген, можно

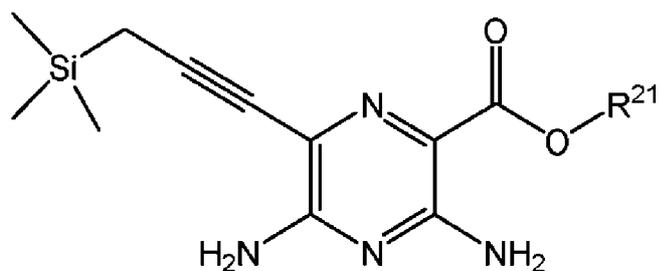
получить из соединений общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой H, путем взаимодействия с галогенирующим агентом, таким как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид или N-йодсукцинимид. Подходящие реакционные условия описаны в получении промежуточных соединений 10, 14 и 161. В некоторых случаях, например, как показано в синтезе промежуточного соединения 161, азот в 5-положении пирролопипразинового кольца может быть защищен триметилсилилэтоксиметильной защитной группой.

Соединения общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой галоген, можно преобразовать в соединения общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой алкил или циано. Соединения, в которых R⁴ представляет собой алкил, можно получить из соединений, в которых R⁴ представляет собой галоген, путем взаимодействия с металлоорганическим реагентом, например диалкилцинком, как описано для получения промежуточного соединения 11 ниже.

Соединения общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой циано, можно получить из соединений общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой галоген, путем взаимодействия с ферроцианидом калия, как описано для получения промежуточного соединения 166. Для этой реакции азот в 5-положении пирролопипразинового кольца должен быть защищен, например триметилсилилэтоксиметильной защитной группой.

Соединения общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил и R⁵ представляет собой H, можно получить путем опосредованной переходным металлом реакции сочетания подходящего диалкилцинка с соединением общей формулы (V), в котором R⁴ представляет собой галоген. Переходный металл желателно представляет собой комплекс палладия(0).

Соединения общей формулы (V), в которых R⁴ представляет собой H и R⁵ представляет собой метил, можно получить путем опосредованной переходным металлом циклизации соединения общей формулы (XXII).



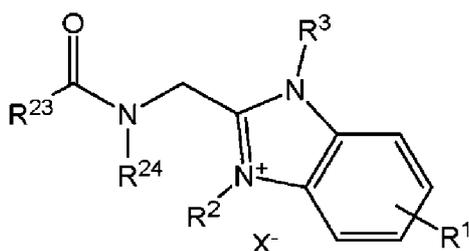
(XXII)

где R^{21} имеет значение, определенное выше.

Переходный металл желательно представляет собой комплекс палладия (0). Желательно, когда циклизацию осуществляют в присутствии иодида меди (I) и основания.

Соединения общей формулы (XXII) можно получить путем опосредованной переходным металлом реакции сочетания соединения общей формулы (XXI) с пропаргилсиланом.

Соединения общей формулы (III) можно получить из соединений общей формулы (VII)



(VII)

где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные для общей формулы (I), и X^- имеет значение, определенное для общей формулы (I), и может быть таким же или отличным от X^- продукта общей формулы (III);

R^{23} представляет собой $O(C_{1-6})$ алкил, необязательно замещенный арилом; или

арил, необязательно замещенный группой $C(O)OH$; и

R^{24} представляет собой H; или

R^{23} и R^{24} вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно конденсированное с арильным или гетероарильным кольцом и необязательно содержащее дополнительный $=O$ заместитель.

В некоторых случаях, удаление защитной группы R^{23} можно

осуществить путем взаимодействия с кислотой. Это является подходящим для алкилоксикарбонильных защитных групп, например, когда R^{23} представляет собой трет-бутилокси. Взаимодействие с кислотой может привести к изменению аниона X^- . Кроме того, после взаимодействия с кислотой соединение формулы (III) обычно присутствует в форме его кислотнo-аддитивной соли.

Другие защитные группы, например Fmoc (т.е. когда R^{23} представляет собой флуоренилметилокси), можно удалить обработкой основанием, например пиперидином или морфолином.

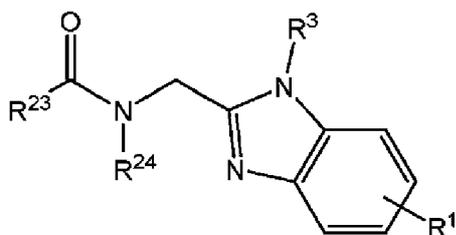
В некоторых подходящих соединениях общей формулы (VII) R^{23} представляет собой бензилокси или флуорен-9-илметилокси, а R^1 включает другую защитную группу, например трет-бутилоксикарбонил (Boc), таким образом, две защитные группы являются стабильными в различных условиях.

Примеры циклических $N(R^{24})C(O)R^{23}$ групп включают 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил. Примеры индивидуальных R^{23} групп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси, бензилокси, флуоренилметилокси и фенил, необязательно замещенный группой $C(O)OH$.

Когда R^{23} и R^{24} вместе с атомами углерода и азота, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо такого типа, соединение общей формулы (IIIA) можно синтезировать путем взаимодействия соединения общей формулы (VII) с гидразингидратом. Эту реакцию желательно осуществлять в спиртовом растворителе, таком как метанол, и при повышенной температуре, например около 60–90°C, типично около 75°C.

Некоторые соединения общей формулы (VII) являются известными. Например, промежуточное соединение 58 можно синтезировать в соответствии с процедурой, описанной в US 2015/0018313)

Другие соединения общей формулы (VII) можно получить из соединений общей формулы (VIII):



(VIII)

где R^1 и R^3 имеют значения, определенные для общей формулы (I), и R^{23} и R^{24} имеют значения, определенные для общей формулы (VII);

путем взаимодействия с соединением общей формулы (IX):



где R^2 имеет значение, определенное для общей формулы (I), и X^1 представляет собой удаляемую группу, такую как галоген; или с соединением общей формулы (IXA):

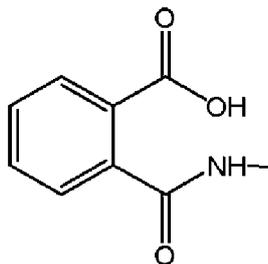


где X^1 имеет значение, определенное выше для общей формулы (IX), и R^{2a} представляет собой защищенную R^2 группу. Например, когда желаемая R^2 группа содержит одну или несколько OH групп, они могут быть защищены с использованием стандартных защитных групп, например силильных защитных групп, таких как триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS) и т.д.

Когда используют путь через соединение общей формулы (IXA), соединение общей формулы (VIII) желательно является соединением, в которой R^{23} представляет собой $-O(C_{1-6})$ алкил, необязательно замещенный арилом, или R^{23} представляет собой арил, необязательно замещенный группой $C(O)OH$; и R^{24} представляет собой H; поскольку в этом случае силильную и карбонилокси защитные группы можно удалить с использованием кислоты, такой как раствор хлористого водорода.

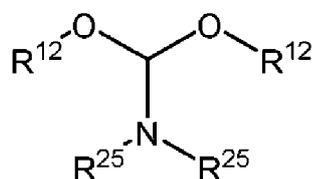
В некоторых случаях, когда соединение общей формулы (IX) подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (VIII), в котором $N(R^{24})C(O)R^{23}$ представляет собой циклическую группу, такую как 1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил, реакция может сопровождаться раскрытием кольца. Таким образом, соединение общей формулы (VIII), в котором $N(R^{24})C(O)R^{23}$ представляет собой

1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил, может привести к продукту общей формулы (VII), в котором $N(R^{24})C(O)R^{23}$ представляет собой:



Некоторые соединения общей формулы (VIII) являются известными. Например, промежуточное соединение 23 (см. примеры ниже) можно синтезировать способом, описанным в US 2015/0018314 A1.

Некоторые соединения общей формулы (VII) и (VIII) можно синтезировать из других соединений общих формул (VII) и (VIII). Например, соединение общей формулы (VIII), в котором R^1 представляет собой $C(O)OR^5$, где R^5 является отличным от H, можно преобразовать в соединение общей формулы (VIII), в котором R^1 представляет собой $C(O)OH$, путем гидролиза, например с основанием, желательно гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид лития. Соединение, в котором R^1 представляет собой $C(O)OH$, затем можно преобразовать в соединение, в котором R^1 представляет собой $C(O)OR^{12}$, где R^{12} является отличным от H, путем взаимодействия с соединением общей формулы (X):



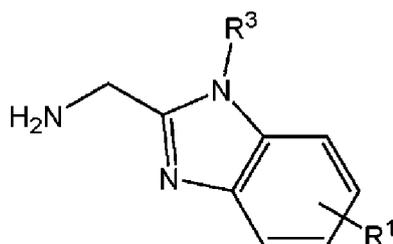
(X)

где R^{12} имеет значение, определенное для общей формулы (I), за исключением того, что он не является H, и R^{25} представляет собой C_{1-4} алкил.

Этот тип преобразования проиллюстрирован ниже в синтезе промежуточного соединения 81.

Соединения общей формулы (VIII) также можно преобразовать в

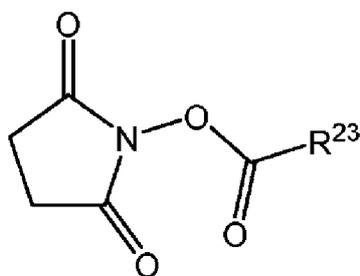
другие соединения общей формулы (VIII) с другими R^{23} и/или R^{24} группами. Например, когда R^{23} представляет собой $O(C_{1-6})$ алкил, необязательно замещенный арилом, или R^{23} представляет собой арил, необязательно замещенный группой $C(O)OH$; и R^{24} представляет собой H , соединение общей формулы (VIII) можно подвергнуть гидролизу, например путем взаимодействия с HCl в растворителе, таком как диоксан, с получением соединения общей формулы (XI):



(XI)

где R^1 и R^3 имеют значения, определенные в общей формуле (I). Это проиллюстрировано синтезом промежуточного соединения 79 из промежуточного соединения 78.

Соединение общей формулы (XI) могут быть снова защищены с получением нового соединения общей формулы (VIII), например путем взаимодействия с соединением общей формулы (XII):



(XII)

где R^{23} имеет значение, определенное выше для общей формулы (VII). Реакцию можно осуществить в присутствии основания, такого как триметиламин, в полярном органическом растворителе, например дихлорметане, и при температуре от 10 до 30°C, более типично 15-25°C, типично при комнатной температуре. Примером такого типа способа является синтез промежуточного соединения 80 из промежуточного соединения 79

Соединения общей формулы (VII) и (VIII) также можно синтезировать из других соединений общей формулы (VII) и (VIII)

с использованием способов, описанных для получения промежуточных соединений 66, 67, 70, 71, 74, 81, 86, 87, 90, 91, 96, 97, 157 и 159 ниже.

Таким образом, например, соединение общей формулы (VII) или (VIII), в котором R^1 представляет собой галоген, в частности бром, можно подвергнуть взаимодействию с алкином с получением соединения общей формулы (VII), в котором R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$, где L^1 включает алкиниленовую группу. Реакция может катализироваться солью меди(I), например иодидом меди(I). Это проиллюстрировано в синтезе промежуточного соединения 66.

Соединение общей формулы (VII) или (VIII), в котором R^1 представляет собой галоген, в частности бром, также можно подвергнуть взаимодействию с соединением общей формулы (XX):



где R^{1a} имеет значение, определенное выше для R^1 , за исключением того, что он не является галогеном, и X^2 представляет собой органоборановую группу, например 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил. Реакцию такого типа используют в получении промежуточных соединений 70 и 74.

Соединения общей формулы (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$, где L^1 включает алкенилен, алкинилен или частично насыщенную карбоциклическую или гетероциклическую группу, можно подходящим образом восстановить путем каталитического гидрирования с получением соединений формулы (VII), в которых L^1 включает алкиленовую или насыщенную карбоциклическую или гетероциклическую группу. Примеры этого показаны в синтезе промежуточных соединений 67 и 71 ниже.

Соединения общей формулы (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой $C(O)OH$, можно этерифицировать с получением соединений общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой $C(O)OR^{12}$, где R^{12} имеет значение, определенное выше, за исключением того, что он не является H. Примером этого является получение промежуточного соединения 81, в котором карбоновокислотное промежуточное соединение 80 подвергают взаимодействию с 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанмином.

Соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 или R^3

(для соединений общей формулы (VIII)) включает $-C(O)OR^{12}$ или $-C(O)OR^7$ группу, в которой R^{12} или R^7 является отличным от H; или $-C(O)N(R^7)R^8$ группу, можно преобразовать в соединения, в которых R^1 или R^3 включает $-C(O)OH$ группу, путем гидролиза. В некоторых случаях можно использовать щелочной гидролиз, например с использованием основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия. Альтернативно, гидролиз может представлять собой кислотный гидролиз с использованием кислоты, так как хлористоводородная кислота. Это является особенно подходящим, когда R^{12} или R^7 группа представляет собой алкильную группу, такую как трет-бутил.

Соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой $C(O)OH$, можно преобразовать в соединения, в которых R^1 представляет собой $-C(O)NR^{12}R^{13}$, где R^{12} и R^{13} имеют значения, определенные выше, или в которых R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$, где

L^1 представляет собой

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$ или $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2OQ^3Z^2-$;

в частности,

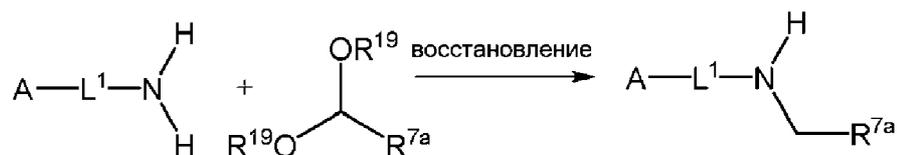
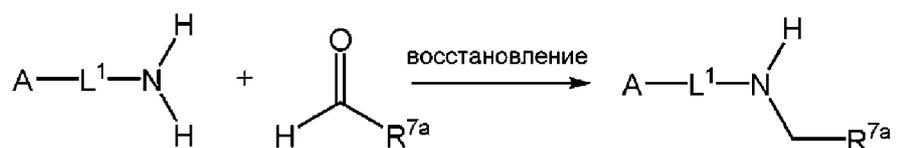
$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$ или $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$;

путем взаимодействия с подходящим амином или аммониевой солью.

Соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой L^1R^{10} , где R^{10} представляет собой $-N(R^7)-C(O)OR^8$, можно преобразовать в соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой L^1R^{10} , где R^{10} представляет собой $-NH_2$, путем гидролиза, например кислотного гидролиза, с использованием хлористоводородной кислоты в растворителе, таком как диоксан. Примером этого является синтез

промежуточного соединения 86.

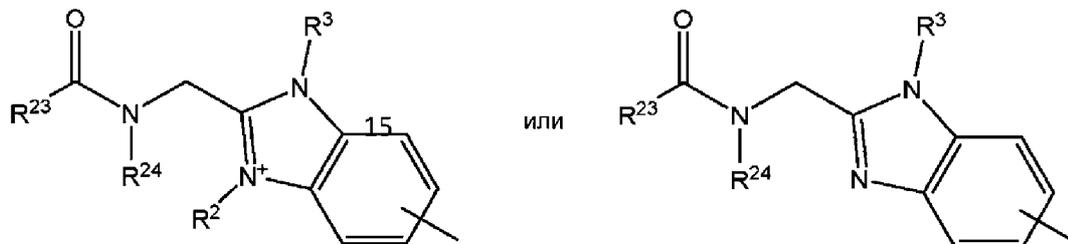
Эти соединения, в свою очередь, можно преобразовать в соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^{10} представляет собой $N(H)R^7$ или $N(R^7)R^8$, где R^7 представляет собой CH_2-R^{7a} и R^8 представляет собой CH_2-R^{8a} , где каждый R^{7a} и R^{8a} независимо выбран из H и C_{1-11} алкила, необязательно замещенного одной или несколькими галогеновыми или OH группами или защищенными OH группами. Преобразование можно осуществить путем восстановительного аминирования с использованием восстановителя, такого как гидрид, например цианоборогидрид натрия, с альдегидом или ацеталем, как показано ниже:



где L^1 имеет значение, определенное для общей формулы (I); R^7 представляет собой $-CH_2R^{7a}$, где R^{7a} представляет собой H или C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами; и

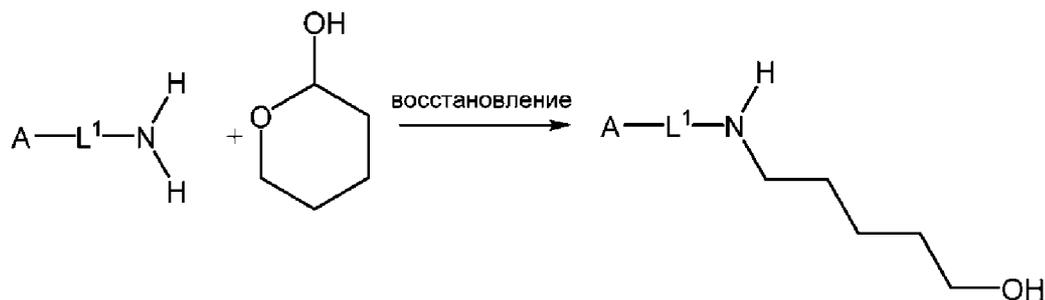
R^{19} представляет собой C_{1-12} алкил; и

A представляет собой фрагмент соединения общей формулы (VII) или (VIII), не включающий R^1 , как показано ниже:



В других случаях можно использовать циклический гемиацеталь вместо альдегида или ацетала. Представленная ниже схема показывает пример, где используют 6-членный гемиацеталь для

получения соединения, в котором R^1 представляет собой L^1-NHR^7 , где R^7 представляет собой $(CH_2)_4CH_2OH$:



где A и L^1 имеют значения, определенные выше.

Если используют большой избыток альдегида, ацетала или циклического гемиацетала, оба атома водорода амина будут замещены. В некоторых случаях возможно последовательное взаимодействие с разными альдегидами, ацеталами или гемиацеталами с получением соединений, в которых R^7 и R^8 являются разными.

Более желательно, когда в этих продуктах, являющихся соединениями общих формул (VII) или (VIII), оба R^{7a} и R^{8a} представляют собой C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH или защищенными OH группами; и наиболее желательно, когда каждый R^7 и R^8 представляет собой $CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$, где OH группы необязательно защищены, например в виде ацеталей, таких как бензилиденацетали.

Примеры такого типа реакции включают преобразование промежуточного соединения 86 в промежуточное соединение 87 и преобразование промежуточного соединения 90 в промежуточное соединение 91.

Подобным образом, соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой L^1R^{10} , где:

подобным образом, соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , связанную с R^{10} через кольцевой атом азота, и в которых R^{10} представляет собой $C(O)OR^7$;

можно преобразовать в соединения, в которых R^{10} представляет собой H , путем гидролиза, например кислотного гидролиза, с использованием хлористоводородной кислоты в растворителе, таком как диоксан.

Примером реакции такого типа является получение промежуточного соединения 96 из промежуточного соединения 95.

Соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , связанную с R^{10} через кольцевой атом азота, и в которых R^{10} представляет собой H, можно преобразовать в соединения общей формулы (I), в которых группа Q^1 , Q^2 или Q^3 связана с группой Z^1 , Z^2 или Z^3 , где Z^1 , Z^2 или Z^3 представляет собой:

CH_2-C_{1-11} алкилен, CH_2-C_{2-11} алкенилен, CH_2-C_{2-11} алкинилен, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими галогенами, OH, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ или $NR^{15}R^{16}$; и каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

и R^{10} представляет собой H;

путем восстановительного аминирования с альдегидным, ацетальным или циклическим гемиацетальным эквивалентным соединением с использованием способа, подобного описанному выше, для преобразования соединений общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой L^1NH_2 , в соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой $L^1N(R^7)R^8$, где R^7 представляет собой CH_2-R^{7a} и R^8 представляет собой CH_2-R^{8a} , где каждый R^{7a} и R^{8a} независимо выбран из H и C_{1-11} алкила, необязательно замещенного одной или несколькими галогеновыми или OH группами.

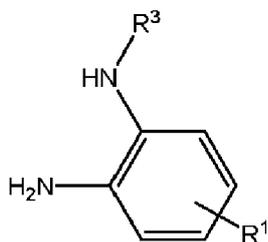
Более предпочтительно, в этих продуктах, являющихся соединениями общих формул (VII) или (VIII) Z^1 , Z^2 или Z^3 представляет собой CH_2-C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами; и наиболее предпочтительно представляет собой $CH_2[CH(OH)]_4CH_2OH$, где OH группы необязательно защищены, например в виде ацеталей, таких как бензилиденацетали.

Пример этого способа показан в получении промежуточного соединения 97.

Соединения общих формул (VII) и (VIII), в которых R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой NH_2 , можно преобразовать в соединения, в которых R^{10} представляет собой $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$, путем взаимодействия с карбоксимидом или его

солью, например 1,2,4-триазолкарбоксимидамид гидрохлоридом.

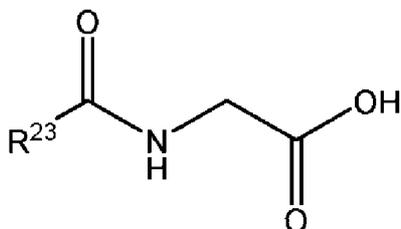
Соединения общей формулы (VIII) также можно получить из соединений общей формулы (XIII):



(XIII)

где R^1 и R^3 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

путем взаимодействия с соединением общей формулы (XIV):



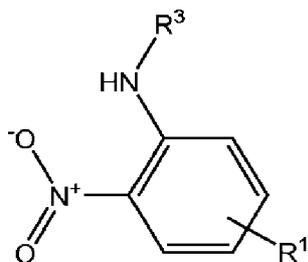
(XIV)

где R^{23} имеет значение, определенное выше для общей формулы (VII).

Желательно, когда реакцию осуществляют в присутствии основания, типично ненуклеофильного основания, например амина, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триэтиламин, и агента пептидного связывания, например HATU, TBTU, HBTU или комбинации EDC с HOAt или HOBt. Реакцию предпочтительно осуществляют при температуре от около 10 до 30°C, обычно 15–25°C, например при комнатной температуре. Подходящие растворители для реакции включают органические растворители, такие как *N,N*-диметилформамид (DMF).

Соединения общих формул (XIII) и (XIV) являются известными и легко доступными, или их можно получить способами, известными специалистам в данной области.

Альтернативно, соединения общей формулы (XIII) можно получить из соединений общей формулы (XV):



(XV)

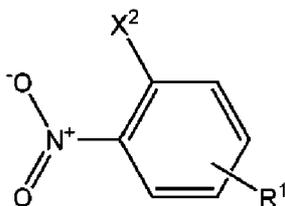
где R^1 и R^3 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

путем каталитического гидрирования, желательно с использованием палладиевого катализатора.

Гидрирование подходяще осуществляют при давлении 1 атмосфера и при температуре от около 10 до 30°C, обычно 15–25°C, например при комнатной температуре.

Продукт общей формулы (XIII) можно подвергнуть взаимодействию непосредственно с соединением общей формулы (XIV), как описано выше, без дополнительных стадий выделения или очистки.

Соединения общей формулы (XV) можно получить из соединений общей формулы (XVI):



(XVI)

где R^1 имеет значение, определенное для общей формулы (I), и X^2 представляет собой удаляемую группу, в частности, галогеновую группу, такую как хлор или фтор;

путем взаимодействия с соединением общей формулы (XVII):



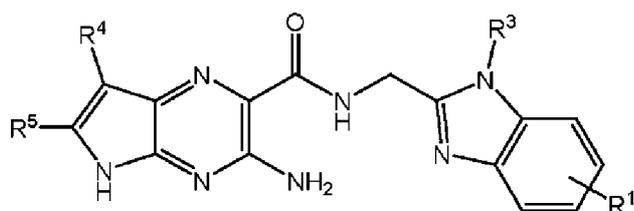
где R^3 имеет значение, определенное для общей формулы (I).

Реакцию подходяще осуществляют под давлением, при температуре около 30–70°C, более типично около 40–60°C, типично около 50°C, в органическом растворителе, таком как

тетрагидрофуран.

Соединения общих формул (XVI) и (XVII) являются известными и легко доступными, или их можно получить способами, известными специалистам в данной области.

Альтернативный способ для получения соединения общей формулы (I) включает взаимодействие соединения общей формулы (XVIII)



(XVIII)

где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

с соединением общей формулы (IX) или (IXA), определенной выше, в условиях, подобных тем, которые описаны выше для реакции соединения общей формулы (VIII) с соединением общей формулы (IX) или (IXA).

Соединения общей формулы (I) также можно синтезировать из других соединений общей формулы (I), например с использованием способов, описанных в Примерах 10, 27-33, 35-42 и 47-62 ниже. Как правило, способы преобразования соединений общих формул (VI) и (VIII) в другие соединения общих формул (VI) и (VIII) также можно применять к соединению общей формулы (I) и наоборот.

Таким образом, например, соединения общей формулы (I), в которых R^3 включает $-C(O)OR^7$ группу, в которой R^7 является отличным от H, или $-C(O)N(R^7)R^8$ группу, можно преобразовать в соединения, в которых R^3 включает $-C(O)OH$ или $C(O)O^-$ группу, путем гидролиза. В некоторых случаях гидролиз может представлять собой щелочной гидролиз, например с использованием основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, как показано в Примере 10. Альтернативно, можно использовать кислотный гидролиз, например с использованием хлористоводородной кислоты.

Соединения общей формулы (I), в которых R^1 представляет

собой L^1R^{10} , где R^{10} представляет собой $-N(R^7)-C(O)OR^8$, можно преобразовать в соединения общей формулы (I), в которых R^1 представляет собой L^1R^{10} , где R^{10} представляет собой $-NHR^7$, путем гидролиза, например кислотного гидролиза с использованием хлористоводородной кислоты в растворителе, таком как диоксан. Желательно, когда R^7 представляет собой H, таким образом, в продукте, являющимся соединением общей формулы (I), R^{10} представляет собой NH_2 . Это проиллюстрировано в Примерах 27-29, 39, 41 и 42.

Соединения общей формулы (I), в которых R^1 представляет собой LR^{10} , где L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , которая связана с R^{10} через кольцевой атом азота, и где R^{10} представляет собой $C(O)OR^7$, можно преобразовать в соединения формулы (I), в которых R^{10} представляет собой H, аналогичным способом, т.е. путем гидролиза, например кислотного гидролиза с использованием хлористоводородной кислоты в растворителе, таком как диоксан. Это проиллюстрировано в Примерах 30, 31 и 40.

Соединения формулы (I), в которых R^1 представляет собой LR^{10} и R^{10} представляет собой NH_2 , в свою очередь можно преобразовать в соединения общей формулы (I), в которых R^{10} представляет собой $N(R^7)R^8$, где R^7 представляет собой CH_2-R^{7a} и R^8 представляет собой CH_2-R^{8a} , и один из R^{7a} и R^{8a} представляет собой C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами; а другой из R^{7a} и R^{8a} представляет собой H или C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами. Подобным образом, соединения общей формулы (I), в которых R^1 представляет собой LR^{10} и L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , связанную с R^{10} через кольцевой атом азота, и где R^{10} представляет собой H, можно преобразовать в соединения общей формулы (I), в которых Q^1 , Q^2 или Q^3 связан с Z^1 , Z^2 или Z^3 группой через кольцевой атом азота, где Z^1 , Z^2 или Z^3 представляет собой CH_2-C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами; и R^{10} представляет собой H. Эти преобразования можно осуществить путем восстановительного аминирования с альдегидным, ацетальным или циклическим гемиацетальным эквивалентным соединением с

использованием способа, подобного описанному выше для соединений общих формул (VII) и (VIII). Примеры такого типа реакции включают способы:

Примера 45, где соединение Примера 29, в котором L^1 представляет собой группу $-Z^1-$ и R^{10} представляет собой NH_2 , подвергают взаимодействию с 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой с получением продукта, где R^{10} представляет собой $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$; и

Примера 47, где соединение Примера 31, где L^1 представляет собой группу $-Q^1Q^2-$, в которой Q^2 связан с R^{10} через кольцевой атом азота, и R^{10} представляет собой H, подвергают взаимодействию с 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой с получением продукта, в котором L^1 представляет собой $Q^1Q^2Z^1$, где Z^1 представляет собой $CH_2[CH(OH)]_4CH_2O-$; и R^{10} представляет собой H.

Соединения, в которых R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой NH_2 , можно преобразовать в соединения, в которых R^{10} представляет собой $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$, путем взаимодействия с карбоксимидамидом или его солью, например 1,2,4-триазолкарбоксимидамид гидрохлоридом. Этот способ показан в Примерах 32 и 33.

Соединения, в которых R^1 представляет собой $C(O)OH$, можно преобразовать в соединения, в которых R^1 представляет собой $-C(O)NR^{12}R^{13}$, где R^{12} и R^{13} имеют значения, определенные выше, или в которых R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$, где L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$; или

L^1 представляет собой $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ или $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$, где Q^1 представляет собой гетероциклическое кольцо, связанное с $-C(O)$ группой через кольцевой атом азота;

путем взаимодействия с подходящим амином или аммониевой

солью.

Реакцию желателно осуществлять в щелочных условиях в присутствии реагента для реакции сочетания. Щелочные условия можно обеспечить при помощи ненуклеофильного основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) или триметиламин. Подходящие реагенты для реакции сочетания включают O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU), O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU), N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил) уроний гексафторфосфат (HBTU) или комбинацию 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC) с 1-гидрокси-7-азабензотриазолом (HOAt) или гидроксibenзотриазолом (HOBt).

Этот тип реакции проиллюстрирован в Примерах 35-38, 48-60, 65 и 66.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 35, L¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)Z¹-, где R⁷ представляет собой H и Z¹ имеет значение, определенное выше; R¹⁰ представляет собой -N(R⁷)-C(O)OR⁸; R⁷ представляет собой H и R⁸ имеет значение, определенное выше.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 36, L¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)Q¹-, где R⁷ представляет собой H и Q¹ представляет собой гетероциклил, связанный с R¹⁰ через кольцевой атом азота; R¹⁰ представляет собой -C(O)OR⁷, где R⁷ имеет значение, определенное выше.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 37, L¹ представляет собой -C(O)Q¹-, где Q¹ представляет собой гетероциклил, связанный с C(O) через кольцевой атом азота и с R¹⁰ через кольцевой атом углерода; R¹⁰ представляет собой -N(R⁷)-C(O)OR⁸; R⁷ представляет собой H и R⁸ имеет значение, определенное выше.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 38, L¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-, где R⁷ представляет собой H, Z¹ имеет значение, определенное выше, Q¹ представляет собой гетероциклил, связанный с R¹⁰ через кольцевой атом углерода; R¹⁰ представляет собой -N(R⁷)-C(O)OR⁸; R⁷ представляет

собой Н и R⁸ имеет значение, определенное выше.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Примеры 48, 57 и 58, L¹ представляет собой C(O)N(R⁷)Z¹

где R⁷ представляет собой Н или метил и Z¹ имеет значение, определенное выше; R¹⁰ представляет собой N(R⁷)R⁸, где R⁷ и R⁸ оба представляют собой C₁₋₁₂ алкил, замещенный одной или несколькими ОН группами.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 49, L¹ представляет собой C(O)N(R⁷)Q¹Z¹, где R⁷ представляет собой Н, Q¹ связан с -C(O)N(R⁷)- через кольцевой атом углерода и с Z¹ через кольцевой атом азота, Z¹ представляет собой C₁₋₁₂ алкилен, замещенный одной или несколькими ОН группами; R¹⁰ представляет собой Н.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Примеры 50, 53, 54, 65 и 66, L¹ представляет собой C(O)Q¹, где Q¹ связан с C(O) через кольцевой атом азота; R¹⁰ представляет собой N(R⁷)R⁸, где R⁷ и R⁸ оба представляют собой C₁₋₁₂ алкил, замещенный одной или несколькими ОН группами.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 51, L¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)Z¹Q¹-, где R⁷ представляет собой Н; Z¹ имеет значение, определенное выше, Q¹ связан с R¹⁰ через кольцевой атом углерода, R¹⁰ представляет собой N(R⁷)R⁸, где R⁷ и R⁸ оба представляют собой C₁₋₁₂ алкил, замещенный одной или несколькими ОН группами.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 52, L¹ представляет собой -C(O)Q¹Z¹-, где Q¹ связан с C(O) группой через кольцевой атом азота и Z¹ определен выше; R¹⁰ представляет собой N(R⁷)R⁸, где R⁷ и R⁸ оба представляют собой C₁₋₁₂ алкил, замещенный одной или несколькими ОН группами.

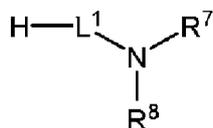
В некоторых соединениях по изобретению, таких как Примеры 55 и 56, L¹ представляет собой -C(O)N(R⁷)Q¹-, где R⁷ представляет собой Н, Q¹ связан с -C(O)N(R⁷)- через кольцевой атом углерода и с R¹⁰ через кольцевой атом азота; R¹⁰ представляет собой N(R⁷)R⁸, где R⁷ и R⁸ оба представляют собой C₁₋₁₂ алкил, замещенный одной или несколькими ОН группами.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример

59, L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$, где R^7 представляет собой H , Z^1 , n и Z^2 имеют значения, определенные выше; R^{10} представляет собой $N(R^7)R^8$, где R^7 и R^8 оба представляют собой C_{1-12} алкил, замещенный одной или несколькими OH группами.

В некоторых соединениях по изобретению, таких как Пример 60, L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, где R^7 представляет собой H , Z^1 , Q^1 , Q^2 и Z^2 имеют значения, определенные выше; R^{10} представляет собой $N(R^7)R^8$, где R^7 и R^8 оба представляют собой C_{1-12} алкил, замещенный одной или несколькими OH группами.

Амины или аммониевые соли, которые взаимодействуют с соединениями общих формул (I), (VII) или (VIII), в которых R^1 представляет собой $C(O)OH$, описаны ниже. Например, амин общей формулы (XXX):

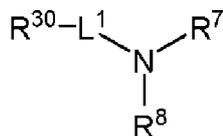


(XXX)

где R^7 и R^8 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

L^1 имеет значение, определенное для общей формулы (I), и связан с H через амин группы Z^1 или кольцевой атом азота группы Q^1 ;

можно получить из защищенного соединения общей формулы (XXXI):



(XXXI)

где R^7 и R^8 имеют значения, определенные для общей формулы (I), L^1 имеет значение, определенное для общей формулы (XXX), и R^{30} представляет собой амино-защитную группу, такую как флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), бутилоксикарбонил (Boc) или бензилоксикарбонил (Cbz). Снятие защиты можно осуществить путем гидрирования для соединений, где R^{30} представляет собой Cbz, или путем взаимодействия с кислотой, такой как хлористоводородная

или бромистоводородная кислота в случае, где R^{30} представляет собой защитную группу, такую как Boc или Cbz, или со слабым основанием, таким как морфолин или пиперидин, когда R^{30} представляет собой защитную группу, такую как Fmoc.

Когда R^7 и/или R^8 представляет собой группу $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$, она может быть защищена в соединении общей формулы (XXXI), например в виде бензилиденацетала.

Амин общей формулы (XXXI), в котором R^7 и/или R^8 представляет собой группу $-\text{CH}_2[\text{CH}(\text{OH})]_4\text{CH}_2\text{OH}$, защищенную в виде бензилиденацетала, можно подвергнуть взаимодействию с соединением общей формулы (VII) или (VIII). В полученном продукте, когда защитная группа R^{23} представляет собой кислотолabile группу, такую как Boc, защитную группу R^{23} и бензилиденацетальные защитные группы можно удалить одновременно, используя кислоту. В некоторых случаях, однако, можно использовать двухстадийный способ снятия защиты, где R^{23} группу удаляют путем гидрирования, а бензилиденацеталь затем удаляют обработкой кислотой. Когда защитная группа R^{23} представляет собой группу, такую как Fmoc, ее можно удалить обработкой основанием, как описано выше. Обработка кислотой затем потребуется для удаления бензилиденацетальной защиты.

Получение других промежуточных соединений, которые можно использовать для взаимодействия с соединениями общих формул (I), (VII) или (VIII) для преобразования их в другие соединения общих формул (I), (VII) или (VIII), описано ниже.

Соединения общей формулы (I) являются блокаторами ENaC и поэтому являются полезными для лечения или профилактики респираторных заболеваний и состояний.

Поэтому в следующем аспекте изобретения обеспечивается соединение общей формулы (I) для применения в медицине.

Подходящим образом, соединение общей формулы (I) предназначено для применения в лечении или профилактике заболевания или состояния, опосредованного ENaC.

Также обеспечивается:

- Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике респираторных заболеваний и состояний.

- Соединение общей формулы (I) для применения в лечении или профилактике кожных заболеваний или глазных заболеваний.

Изобретение также обеспечивает:

- Применение соединения общей формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения или профилактики респираторных заболеваний и состояний.

- Применение соединения общей формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения или профилактики кожных заболеваний или глазных заболеваний

Также обеспечивается:

- Способ лечения или профилактики респираторных заболеваний и состояний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

- Способ лечения или профилактики кожных заболеваний и глазных заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения общей формулы (I).

Респираторные заболевания и состояния, которые можно лечить соединениями общей формулы (I), включают муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, эмфизему, бронхоэктаз, включая не обусловленный муковисцидозом бронхоэктаз, астму и первичную цилиарную дискинезию.

Кожные заболевания, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению, включают псориаз, атопический дерматит и ихтиоз.

Глазные состояния, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению, включают заболевание сухого глаза.

Соединения по настоящему изобретению обладают хорошей активностью блокирования ENaC. Они особенно подходят для лечения респираторных заболеваний, поскольку они имеют длительное время удержания в легких. Кроме того, эксперименты *in vivo* показали, что лечение соединениями по настоящему изобретению значительно увеличивает мукоцилиарный клиренс.

Подлежащий лечению пациент предпочтительно является млекопитающим, и более предпочтительно человеком.

Соединения общей формулы (I) можно вводить в фармацевтической композиции, и поэтому в следующем аспекте изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение общей формулы (I) и фармацевтически приемлемый эксципиент. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества, которые считаются подходящими или целесообразными для заболевания или состояния, которое лечат или предотвращают.

Носитель или, когда присутствую несколько, каждый из носителей, должен быть приемлемым в том смысле, что он должен быть совместим с другими ингредиентами композиции и не являться вредным для реципиента.

Композиции включают такие, которые являются подходящими для перорального, ректального, назального, бронхиального (ингаляционного), местного (включая дермальное, трансдермальное, глазные капли, буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного, внутривенного и внутрикожного) введения, и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в фармацевтике.

Путь введения будет зависеть от состояния, подлежащего лечению, но предпочтительные композиции формулируют для перорального, назального, бронхиального или местного введения.

Композиция может быть получена путем объединения указанного выше активного агента с носителем. Как правило, композиции получают путем приведения активного вещества в однородную и тесную ассоциацию с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с теми и другими, а затем, при необходимости, формования продукта. Изобретение распространяется на способы получения фармацевтической композиции, включающие приведение соединения общей формулы (I) в объединение или ассоциацию с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

Композиции для перорального введения в настоящем изобретении могут быть представлены в виде: дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного вещества; в виде

порошка или гранул; в виде раствора или суспензии активного вещества в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле; или в виде болжуса и т.д.

Для композиций для перорального введения (например, таблеток и капсул) термин "приемлемый носитель" включает носители, такие как обычные эксципиенты, например, связующие, например сироп, арабийскую камедь, желатин, сорбит, трагакант, поливинилпирролидон (повидон), метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, сахарозу и крахмал; наполнители и носители, например кукурузный крахмал, желатин, лактозу, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, дикальцийфосфат, хлорид натрия и альгиновую кислоту; и смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат натрия и другие стеараты металлов, глицерилстеарат, стеариновая кислота, силиконовая жидкость, тальк, воски, масла и коллоидный диоксид кремния. Можно также использовать отдушки, такие как мята перечная, масло грушанки, вишневый ароматизатор и т.п. Может быть желательно добавить краситель, чтобы сделать лекарственную форму легко идентифицируемой. Таблетки также могут быть покрыты оболочкой способами, хорошо известными в данной области.

Таблетку можно получить прессованием или формованием, необязательно, с одним или несколькими дополнительными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить путем прессования в подходящей машине активного вещества в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным веществом или диспергирующим агентом. Формованные таблетки можно получить путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут иметь покрытие или насечку и могут быть сформулированы таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного вещества.

Другие лекарственные формы, подходящие для перорального введения, включают таблетки для рассасывания, включающие активное вещество в ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, включающие активное вещество в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания рта, включающие активное вещество в подходящем жидком носителе.

Более подходящим образом соединение формулы (I) вводят местно в легкие, глаза или кожу. Следовательно, в соответствии с изобретением обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение общей формулы (I), необязательно в комбинации с одним или несколькими местно приемлемыми разбавителями или носителями.

Для местного нанесения на кожу соединения общей формулы (I) могут быть сформулированы в виде крема, мази, желе, раствора или суспензии и т.д. Композиции в виде крема или мази, которые можно использовать для лекарственного средства, представляют собой обычные композиции, хорошо известные в данной области, например, описанные в стандартных пособиях по фармацевтике, таких как Британская фармакопея.

Местное введение в легкие может быть достигнуто путем использования аэрозольной композиции. Аэрозольные композиции обычно содержат активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном пропелленте, таком как хлорфторуглерод (СFC) или гидрофторуглерод (HFC). Подходящие СFC пропелленты включают трихлормонофторметан (пропеллент 11), дихлортетрафторметан (пропеллент 114) и дихлордифторметан (пропеллент 12). Подходящие HFC пропелленты включают тетрафторэтан (HFC-134a) и гептафторпропан (HFC-227). Пропеллент обычно составляет 40-99,5% масс., например 40%-90% масс., в расчете на общую массу ингаляционной композиции. Композиция может включать эксципиенты, включая соразтворители (например, этанол) и поверхностно-активные вещества (например, лецитин, сорбитантриолеат и т.п.). Другие возможные эксципиенты включают полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, глицерин и т.п. Аэрозольные препараты упакованы в баллоны, и подходящая доза

доставляется при помощи дозирующего клапана (например, от таких поставщиков, как Bepak, Valois или ЗМ или, альтернативно, Aptar, Coster или Vari).

Местное введение в легкие также может достигаться с использованием не находящейся под давлением композиции, такой как водный раствор или суспензия. Их можно вводить при помощи распылителя, например, который может быть ручным и портативным или для домашнего или больничного использования (то есть непортативный). Композиция может включать эксципиенты, такие как вода, буферы, агенты, регулирующие тоничность, агенты, регулирующие рН, поверхностно-активные вещества и соразтворители. Суспензионные жидкие и аэрозольные композиции (находящиеся под давлением или нет) обычно содержат соединение по изобретению в тонкоизмельченной форме, например, с D_{50} 0,5–10 мкм, например около 1–5 мкм. Распределение частиц по размерам может быть представлено с использованием значений D_{10} , D_{50} и D_{90} . Медианное значение D_{50} для распределения частиц по размерам определяют как размер частиц в микронах, который делит распределение пополам. Данные измерений методом лазерной дифракции более точно описываются как распределение по объему, и, следовательно, значение D_{50} , полученное с использованием этой процедуры, более точно называется значением Dv_{50} (медианное значение для распределения по объему). Используемые здесь значения Dv относятся к распределению частиц по размерам, измеренному с использованием лазерной дифракции. Аналогичным образом, значения D_{10} и D_{90} , используемые в контексте лазерной дифракции, взяты для обозначения значений Dv_{10} и Dv_{90} и относятся к размеру частиц, где 10% распределения находится ниже значения D_{10} , а 90% распределения находится ниже значения D_{90} , соответственно.

Местное введение в легкие также может быть достигнуто с использованием сухого порошкового препарата. Композиция сухого порошка будет содержать соединение по изобретению в тонкоизмельченной форме, обычно со средним массовым диаметром (MMAD) 1–10 мкм или D_{50} 0,5–10 мкм, например около 1–5 мкм. Соединения по изобретению в форме тонкоизмельченных порошков

можно получить с использованием процесса микронизации или аналогичного процесса для уменьшения размера. Микронизацию можно осуществить с использованием струйной мельницы, такой как от Hosokawa Alpine. Полученное распределение частиц по размерам можно измерить методом лазерной дифракции (например, с использованием устройства Malvern Mastersizer 2000S). Композиция обычно содержит местно приемлемый разбавитель, такой как лактоза, глюкоза или маннит (предпочтительно лактоза), обычно со сравнительно большим размером частиц, например средний массовый диаметр (MMAD) 50 мкм или более, например, 100 мкм или более, или D_{50} 40-150 мкм. Используемый в настоящей заявке термин "лактоза" относится к лактозосодержащему компоненту, включая моногидрат α -лактозы, моногидрат β -лактозы, безводную α -лактозу, безводную β -лактозу и аморфную лактозу. Лактозные компоненты можно обработать путем микронизации, просеивания, размола, прессования, агломерации или распылительной сушки. Также включены коммерчески доступные формы лактозы в различных формах, например продукты Lactohale® (лактоза для ингаляций; DFE Pharma), InhaLac®70 (просеянная лактоза для ингалятора сухого порошка; Meggle), Pharmatose® (DFE Pharma) и Respitose® (просеянная ингаляционная лактоза; DFE Pharma). В одном варианте осуществления лактозный компонент выбран из группы, состоящей из моногидрата α -лактозы, безводной α -лактозы и аморфной лактозы. Предпочтительно лактоза представляет собой моногидрат α -лактозы.

Сухие порошковые композиции могут также содержать другие эксципиенты. Таким образом, в одном варианте осуществления композиция сухого порошка в соответствии с настоящим изобретением включает стеарат магния или кальция. Такие композиции могут иметь превосходную химическую и/или физическую стабильность, особенно когда такие композиции также содержат лактозу.

Доставку композиции сухого порошка обычно осуществляют с использованием устройства для ингаляции сухого порошка (DPI). Примеры систем доставки сухого порошка включают SPINHALER®,

DISKHALER®, TURBOHALER®, DISKUS®, SKYEHALER®, ACCUHALER® и CLICKHALER®. Другие примеры систем доставки сухого порошка включают ECLIPSE, NEXT, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, MONODOSE, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, PRESSAIR, ELLIPTA, ингалятор сухого порошка ORIEL, MICRODOSE, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR и PRONHALER.

В одном варианте осуществления соединение общей формулы (I) обеспечивается в виде композиции тонкодисперсного сухого порошка, например включающей лактозу подходящей степени чистоты.

Таким образом, в качестве аспекта изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение общей формулы (I) в форме частиц в комбинации с лактозой в форме частиц, при этом указанная композиция необязательно включает стеарат магния.

В одном варианте осуществления соединение общей формулы (I) обеспечивается в виде микронизированного сухого порошкообразного препарата, содержащего лактозу подходящего качества и стеарат магния, загруженного в устройство, такое как DISKUS. Соответственно, такое устройство представляет собой многодозовое устройство, например, композиция заполняется в блистеры для использования в многодозовом устройстве, таком как DISKUS.

В другом варианте осуществления соединение общей формулы (I) обеспечивается в виде микронизированного сухого порошкообразного препарата, например, содержащего лактозу подходящего качества, загруженного в капсулы с твердой оболочкой для использования в однодозовом устройстве, таком как AEROLISER.

В другом варианте осуществления соединения общей формулы (I) обеспечивается в виде микронизированного сухого порошкообразного препарата, содержащего лактозу подходящего качества и стеарат магния, загруженного в капсулы с твердой оболочкой для использования в однодозовом устройстве, таком как AEROLISER.

В другом варианте осуществления соединения общей формулы

(I) обеспечивается в виде тонкодисперсного порошка для использования в ингаляционной лекарственной форме, где порошок представляет собой мелкие частицы с D_{50} 0,5-10 мкм, например около 1-5 мкм, которые были получены способом измельчения частиц, отличным от микронизации в струйной мельнице, например сушкой распылением, замораживанием орошением, микрофлюидизацией, гомогенизацией под высоким давлением, сверхкритической кристаллизацией жидкости, ультразвуковой кристаллизацией или комбинацией этих методов, или другими подходящими способами образования частиц, известными в данной области техники, которые используют для получения мелких частиц с аэродинамическим размером частиц 0,5-10 мкм. Полученное распределение частиц по размерам можно измерить методом лазерной дифракции (например, с использованием устройства Malvern Mastersizer 2000S). Частицы могут включать либо только соединение, либо соединение в комбинации с подходящими другими эксципиентами, которые могут способствовать переработке. Полученные в результате мелкие частицы могут образовывать конечную композицию для доставки людям, или их можно далее формулировать с другими подходящими эксципиентами для облегчения доставки в приемлемой лекарственной форме.

Соединение по изобретению также можно вводить ректально, например в форме суппозитория или клизм, которые включают водные или масляные растворы, а также суспензии, эмульсии и пены. Такие композиции получают в соответствии со стандартными процедурами, хорошо известными специалистам в данной области. Например, суппозитории можно получить путем смешивания активного ингредиента с обычной основой для суппозитория, такой как масло какао или другие глицериды. В этом случае лекарственное средство смешивают с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими веществами являются масло какао и полиэтиленгликоли.

Как правило, для композиций, предназначенных для местного введения в глаза в форме глазных капель или глазных мазей, общее

количество соединения общей формулы (I) будет составлять от около 0,0001 до менее чем 4,0% (масс/масс).

Предпочтительно для местного глазного введения композиции, вводимые в соответствии с общей формулой (I), должны быть сформулированы в виде растворов, суспензий, эмульсий и других лекарственных форм. Водные растворы, как правило, являются предпочтительными, исходя из простоты формулирования, а также способности пациента легко вводить такие композиции путем закапывания одной-двух капель растворов в пораженные глаза. Однако композиции могут также представлять собой суспензии, вязкие или полувязкие гели или другие типы твердых или полутвердых композиций. Суспензии могут быть предпочтительными для соединений, которые трудно растворимы в воде.

Альтернативой для введения в глаза является интравитреальная инъекция раствора или суспензии соединения общей формулы (I). Кроме того, соединение общей формулы (I) также можно вводить посредством глазных имплантатов или вставок.

Композиции для введения в соответствии с общей формулой (I) могут также включать различные другие ингредиенты, включая, но не ограничиваясь этим, регуляторы тоничности, буферы, поверхностно-активные вещества, стабилизирующий полимер, консерванты, соразтворители и агенты, повышающие вязкость. Подходящие фармацевтические композиции общей формулы (I) включают соединение по изобретению, сформулированное с регулятором тоничности и буфером. Фармацевтические композиции общей формулы (I) могут дополнительно необязательно включать поверхностно-активное вещество и/или паллиативный агент и/или стабилизирующий полимер.

Различные регуляторы тоничности можно использовать для регулирования тоничности композиции, предпочтительно до такой же, как у натуральных слез, для офтальмологических композиций. Например, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид кальция, простые сахара, такие как декстроза, фруктоза, галактоза и/или просто полиолы, такие как сахарные спирты, маннит, сорбит, ксилит, лактит, изомальтит, мальтит, и гидролизаты гидрогенизированного крахмала можно добавить в

композицию для приближения к физиологической тоничности. Такое количество агента, регулирующего тоничность, будет варьироваться в зависимости от конкретного добавляемого агента. Однако, как правило, композиции будут содержать регулятор тоничности в количестве, достаточном для того, чтобы конечная композиция имела офтальмологически приемлемую осмоляльность (обычно около 150–450 мОсм, предпочтительно 250–350 мОсм и наиболее предпочтительно около 290 мОсм). Как правило, регуляторы тоничности по изобретению будут присутствовать в количестве в пределах от 2 до 4% масс. Предпочтительные регуляторы тоничности по изобретению включают простые сахара или сахарные спирты, такие как D-маннит.

Подходящую буферную систему (например, фосфат натрия, ацетат натрия, цитрат натрия, борат натрия или борная кислота) можно добавить к композициям для предотвращения изменения pH в условиях хранения. Конкретная концентрация будет варьироваться в зависимости от используемого агента. Однако предпочтительно выбирают такой буфер, чтобы поддерживать целевой pH в диапазоне от 5 до 8, и более предпочтительно до целевого pH от 5 до 7.

Поверхностно-активные вещества необязательно можно использовать для доставки более высоких концентраций соединения общей формулы (I). Поверхностно-активные вещества имеют функцию солюбилизации соединения и стабилизации коллоидной дисперсии, такой как мицеллярный раствор, микроэмульсия, эмульсия и суспензия. Примеры поверхностно-активных веществ, которые необязательно можно использовать, включают полисорбат, полксамер, полиоксил 40-стеарат, полиоксил-касторовое масло, тилоксапол, тритон и сорбитанмонолаурат. Предпочтительные поверхностно-активные вещества, используемые в изобретении, имеют гидрофильно-липофильный баланс "ГЛБ" в диапазоне от 12,4 до 13,2 и являются приемлемыми для офтальмологического применения, такие как TritonX114 и тилоксапол.

Дополнительными веществами, которые можно добавить в офтальмологические композиции соединений общей формулы (I), являются смягчительные средства, которые функционируют как стабилизирующий полимер. Стабилизирующий полимер должен

представлять собой ионный/заряженный пример с предпочтением для местного глазного применения, более конкретно, полимер, который несет отрицательный заряд на своей поверхности, который может проявлять дзета-потенциал $(-)$ 10–50 мВ для физической стабильности и способен образовывать дисперсию в воде (т.е. водорастворимый). Предпочтительным стабилизирующим полимером по изобретению может быть полиэлектролит или полиэлектролиты, если их более одного, из семейства сшитых полиакрилатов, таких как карбомеры и Remulen(R), в частности карбомер 974p (полиакриловая кислота), при 0,1–0,5% масс/масс.

Другие соединения также можно добавить в офтальмологические композиции соединения общей формулы (I) для повышения вязкости носителя. Примеры агентов, повышающих вязкость, включают, но не ограничиваются этим: полисахариды, такие как гиалуроновая кислота и ее соли, хондроитинсульфат и его соли, декстраны, различные полимеры семейства целлюлозы; виниловые полимеры; и полимеры акриловой кислоты.

Продукты для местного офтальмологического применения обычно упакованы в виде многодозовой формы. Таким образом, необходимы консерванты для предотвращения микробного загрязнения во время использования. Подходящие консерванты включают: бензалконийхлорид, хлорбутанол, бензододециний бромид, метилпарабен, пропилпарабен, фенилэтиловый спирт, динатрий эдентат, сорбиновую кислоту, поликватерний-1 или другие агенты, известные специалистам в данной области. Такие консерванты обычно используют в количестве от 0,001 до 1,0% масс/об. Композиции стандартной дозы общей формулы (I) должны быть стерильными, но обычно без добавления консервантов. Поэтому такие композиции, как правило, не содержат консервантов.

Лечащий врач или другой специалист сможет определить подходящую дозировку для соединения общей формулы (I) и, следовательно, количество соединения по изобретению, которое следует включить в любую конкретную фармацевтическую композицию (либо в виде стандартной лекарственной формы, либо в другой).

Соединения общей формулы (I) можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами,

которые полезны для лечения или профилактики респираторных заболеваний и состояний.

Дополнительное активное средство такого типа может быть включено в фармацевтическую композицию, описанную выше, но, альтернативно, его можно вводить отдельно, либо одновременно с соединением общей формулы (I), либо раньше или позднее.

Поэтому в следующем аспекте настоящего изобретения обеспечивается продукт, включающий соединение общей формулы (I) и дополнительное средство, полезное для лечения или профилактики респираторных состояний в виде комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного EпaC, и особенно респираторного заболевания или состояния, например одного из заболеваний и состояний, указанных выше.

Также обеспечивается соединение общей формулы (I) в комбинации с дополнительным средством, полезным для лечения или профилактики респираторных состояний, в виде комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения для лечения заболевания или состояния, опосредованного EпaC, и особенно респираторного заболевания или состояния, например одного из заболеваний и состояний, указанных выше.

Подходящие дополнительные активные средства, которые могут быть включены в фармацевтическую композицию или комбинированный препарат с соединениями общей формулы (I), включают:

агонисты β 2-адренорецепторов, такие как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат и пирбутерол;

антигистамины, например антагонисты гистаминовых H_1 -рецепторов, такие как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин, или антагонисты H_4 -рецепторов;

дорназа альфа;

кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон,

флунизолид, триамцинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, мометазон фуроат и флутиказон фуроат;

антагонисты лейкотриенов, такие как монтелукаст и зафирлукаст;

CFTR репарационные терапии, например стимуляторы CFTR, такие как ивакафтор, корректоры CFTR, такие как лумакафтор и тезакафтор;

модуляторы TMEM 16A, в частности стимуляторы TMEM 16A;

антибиотики.

Далее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на неограничивающие примеры и на чертежи, на которых:

Фиг. 1 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 14 при дозах 107 мкг/кг (\blacktriangle) и 250 мкг/кг (\bullet) и водой (\blacksquare).

Фиг. 2 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 4 при дозах 158 мкг/кг (\bullet) по сравнению с водой (\blacksquare).

Фиг. 3 представляет два последовательных графика, показывающих результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 50; А - Соединение 50 при дозах 6 мкг/кг (\bullet) 13 мкг/кг (\blacktriangle) и 24 мкг/кг (\blacklozenge) и вода (\blacksquare); В - Повторные дозы Соединения 50 при 3 мкг/кг два раза в день (\bullet) и 13 мкг/кг (\blacktriangle) и вода (\blacksquare).

Фиг. 4 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 47 при дозе 28 мкг/кг (\bullet) по сравнению с водой (\blacksquare).

Фиг. 5 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 48 при дозе 26 мкг/кг (\bullet) по сравнению с водой (\blacksquare).

Фиг. 6 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 49 при дозе 31 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 7 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 45 при дозе 26 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 8 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 46 при дозе 25 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 9 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 51 при дозе 25 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 10 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 31 при дозе 25 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 11 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 41 при дозе 25 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 12 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 52 при дозе 15 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

Фиг. 13 представляет график, показывающий результаты эксперимента Примера 70 для определения МСС у овцы, показывающие клиренс $^{99m}\text{Tc-SC}$ из легких овцы, обработанной соединением Примера 44 при дозе 19 мкг/кг (●) по сравнению с водой (■).

ПРИМЕРЫ

Все реакции с участием чувствительных к влаге реагентов осуществляли в атмосфере азота с использованием стандартных процедур, осуществляемых в вакууме, и высушенной в печи

лабораторной посуды. Коммерческие безводные растворители использовали в реакциях, а растворители класса ВЭЖХ использовали для последующей обработки и хроматографии. Воду очищали с использованием системы Elix UV-5. Все остальные реагенты использовали без предварительной очистки. Указанные выходы скорректированы на ЖХ/МС чистоту (определенную УФ (215 нм) или ELS детекцией), если не указано иное. Реакции в герметично закрытых пробирках осуществляли в толстостенных пробирках Асе. Эксперименты в условиях микроволнового облучения осуществляли с использованием Biotage Initiator+ в герметично закрытых обжимным колпачком микроволновых флаконах Biotage. Колоночную флэш-хроматографию осуществляли с использованием Biotage Isolera 4 с использованием колонок Biotage SNAP KP или SNAP Ultra. Спектры ЯМР регистрировали на Bruker Avance III HD 500 МГц или Bruker Avance III HD 250 МГц с использованием дейтерированного растворителя. Спектры записывали при комнатной температуре, если не указано иное.

Аналитическую ЖХ/МС осуществляли на следующих системах:

Система А: неподвижная фаза: Kinetex Core-Shell C18 2,1×50 мм, 5 мкм, 40°C; детекция УФ 215 нм-ELS-MS; подвижная фаза: А, вода+0,1% муравьиной кислоты; В, MeCN+0,1% муравьиной кислоты; градиент (А:В отношение, время): 95:5-0:100, 1,20 мин; 100:0, 0,10 мин; 100:0-5:95, 0,01 мин; скорость потока: 1,2 мл/мин;

Система В: неподвижная фаза: Phenomenex Gemini-NX C18 2,0×50 мм, 3 мкм, 60°C; детекция УФ 215 нм-ELS-MS; подвижная фаза: А, 2 мМ бикарбоната аммония рН 10; В, MeCN; градиент (А:В отношение, время): 99:1-0:100, 1,80 мин; 100:0, 0,30 мин; 100:0-1:99, 0,20 мин; 1:99, 1,20 мин; скорость потока: 1,0 мл/мин;

Система С: неподвижная фаза: Phenomenex Kinetex-XB C18 2,1×100 мм, 1,7 мкм, 40°C; детекция УФ 215 нм-ELS-MS; подвижная фаза: А, вода+0,1% муравьиной кислоты; В, MeCN+0,1% муравьиной кислоты; градиент (А:В отношение, время): 95:5-0:100, 5,30 мин; 100:0, 0,50 мин; 100:0-5:95, 0,02 мин; 5:95, 1,18 мин; скорость потока: 0,6 мл/мин;

Система D: неподвижная фаза: Waters CSH C18 2,1×100 мм, 1,7

мкм, 40°C; детекция УФ 215 нм-ELS-MS; подвижная фаза: А, 5 мМ ацетата аммония рН 7; В, MeCN; градиент (А:В отношение, время): 95:5-0:100, 5,30 мин; 100:0, 0,50 мин; 100:0-5:95, 0,02 мин; 5:95, 1,18 мин; скорость потока: 0,6 мл/мин.

Очистку методом препаративной ВЭЖХ осуществляли с использованием следующих условий:

Метод А: неподвижная фаза: Waters Sunfire 30×100 мм, 10 мкм; детекция УФ 215 и 254 нм; подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN +0,1% муравьиной кислоты; градиент: 5-95% растворителя В за 14 мин; скорость потока: 40 мл/мин;

Метод В: неподвижная фаза: Waters Sunfire 30×100 мм, 5 мкм; детекция УФ 215 и 254 нм; подвижная фаза А: вода+0,1% муравьиной кислоты; В: MeCN +0,1% муравьиной кислоты; градиент: 2-12% растворителя В за 12 мин; скорость потока: 40 мл/мин;

Метод С: неподвижная фаза: XSelect CSH C18 30×100 мм, 5 мкм; детекция УФ 220 нм; подвижная фаза А: вода+0,1% TFA; В: MeCN +0,1% TFA; градиент: 5-15% растворителя В за 21 мин; скорость потока: 42 мл/мин;

Метод D: неподвижная фаза: XSelect CSH C18 30×100 мм, 5 мкм; детекция УФ 220 нм; подвижная фаза А: вода+0,1% TFA; В: MeCN+0,1% TFA; градиент: 2-15% растворителя В за 12 мин; скорость потока: 42 мл/мин;

Метод Е: неподвижная фаза: XSelect CSH C18 30×100 мм, 5 мкм; детекция УФ 220 нм; подвижная фаза А: вода+0,1% TFA; В: MeCN+0,1% TFA; градиент: 10-35% растворителя В за 10 мин; скорость потока: 42 мл/мин.

Следующие аббревиатуры и термины имеют указанные значения по всему тексту:

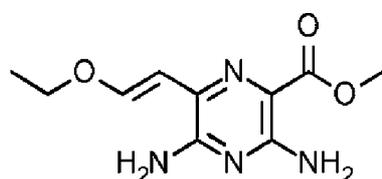
AcOH	ледяная уксусная кислота
шир.	широкий
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
кол.об.	колоночные объемы
дд	дублет дублетов
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин

DMF	N, N-диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1, 1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен
EDC.HCl	N- (3-диметиламинопропил) -N'- этилкарбодиимид гидрохлорид
ELS	испарительное светоресечение
ESI	электрораспылительная ионизация
EtOAc	этилацетат
FMOC	флуоренилметилоксикарбонил
HATU	1- [бис (диметиламино) метилен] -1H-1, 2, 3- триазоло [4, 5-b] пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
HBTU	3- [бис (диметиламино) метилиумил] -3H- бензотриазол-1-оксид гексафторфосфат
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол
ВЭЖХ	высоко-эффективная жидкостная хроматография
ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс- спектрометрия
м	мультиплет
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
NCS	N-хлорсукцинимид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ph	фенил
кв.	квартет
RT	комнатная температура
Rt	время удерживания
с	синглет
SCX	сильный катионный обмен
SPhos	2-дициклогексилфосфино-2', 6'- диметоксибифенил
т	триплет
t-Bu	трет-бутил

TBTU	O- (бензотриазол-1-ил) -N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
XPhos-Pd-G2	хлор (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II)

А. СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточное соединение 1 - Синтез метил 3,5-диамино-6-[(E)-2-этоксиэтенил] пиразин-2-карбоксилата



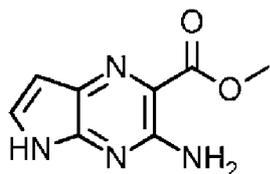
Смесь метил 3,5-диамино-6-хлорпиразин-2-карбоксилата (40,0 г, 197 ммоль), 2-[(E)-2-этоксиэтенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (84 мл, 400 ммоль), SPhos (8,11 г, 19,7 ммоль), ацетата палладия(II) (2,22 г, 9,87 ммоль) и K_3PO_4 (83,8 г, 395 ммоль) в воде:MeCN (2:3, 350 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры.

Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали EtOAc (100 мл) и водой (100 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (36,7 г, 76%).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,15 (д, $J=12,2$ Гц, 1 H), 6,79 (с, 4H), 5,97 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 3,91 (кв., $J=7,0$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=239 [MH^+], $R_t=0,88$ мин, УФ чистота=98%.

Промежуточное соединение 2 - Синтез метил 3-амино-5H-пирроло [2,3-b] пиразин-2-карбоксилата

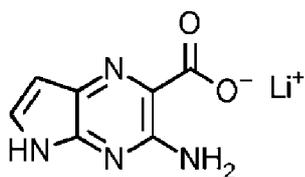


Раствор метил 3,5-диамино-6-[(E)-2-этоксиэтиленил]пирозин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 1 (98%, 36,6 г, 151 ммоль), в AcOH (360 мл) нагревали при 80°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×100 мл). Полученный остаток растворяли в CH₂Cl₂:MeO (4:1, 600 мл), затем нагревали при 50°C. Добавляли активированный уголь (5 г), затем полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 0,5 часа. Смеси давали охладиться, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (20,2 г, 68%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,48 (с, 1 H), 7,50 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,42 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=193 [MH⁺], Rt=0,76 мин, УФ чистота=98%.

Промежуточное соединение 3 - Синтез литиевого(1⁺) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пирозин-2-карбоксилата

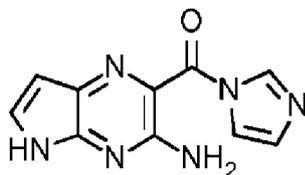


Водный раствор LiOH (1,0 M, 210 мл, 210 ммоль) добавляли к смеси метил 3-амино-5H-пирроло[2,3-0]пирозин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 2 (20,2 г, 105 ммоль), в MeOH (300 мл). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали водой и MeOH и затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (15,6 г, 79%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 8,62-6,43 (м, 3H), 6,18 (д, $J=3,6$ Гц, 1 H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=179 [MH^+], $R_t=0,96$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 4 - Синтез 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амина

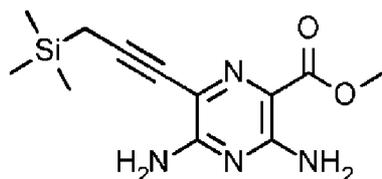


Смесь литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (5,00 г, 27,2 ммоль), CDI (6,61 г, 40,7 ммоль) и 1H-имидазол гидрохлорида (1:1) (3,12 г, 29,9 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество CDI (2,00 г, 12,3 ммоль) и реакционную смесь оставляли для перемешивания еще в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (350 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Полученную смесь фильтровали, затем собранное твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (3,30 г, 52%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,74 (т, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=3,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,08 (дд, $J=1,5, 0,8$ Гц, 1H), 6,52 (дд, $J=3,8, 1,3$ Гц, 1 H).

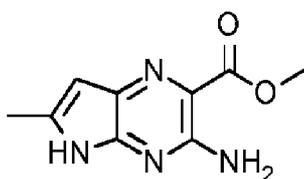
ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=229 [MH^+], $R_t=0,65$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 7 - Синтез метил 3,5-диамино-6-[3-(триметилсилил)проп-1-ин-1-ил]пиазин-2-карбоксилата



Триметил (проп-2-ин-1-ил) силан (332 мг, 2,96 ммоль) добавляли к раствору метил 3,5-диамино-6-хлорпирозин-2-карбоксилата (500 мг, 2,47 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (170 мг, 0,25 ммоль), CuI (47 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламина (520 мкл, 3,7 ммоль) в DMSO (5 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 60°C в течение 2 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем при 60°C снова еще в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и водой (20 мл), затем фильтровали через слой целита. Фазы фильтрата разделяли, затем органическую фазу экстрагировали водой (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме до вязкого оранжевого/коричневого масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (50 г). Колонку элюировали EtOAc :гептаном, используя следующий градиент (% EtOAc , колоночные объемы): 0%, 1 кол.об; 0-46%, 6 кол.об.; 46-67%, 2 кол.об.; 67%, 1 кол.об.; 67-100%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (330 мг, 44%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12 (с, 4H), 3,72 (с, 3H), 1,84 (с, 2H), 0,13 (с, 9H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=279 [MH^+], R_t =1,11 мин, УФ чистота=92%.

Промежуточное соединение 8 - Синтез метил 3-амино-6-метил-5H-пирроло[2,3-b]пирозин-2-карбоксилата

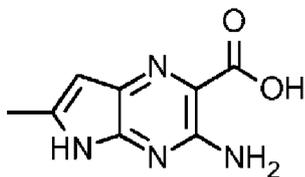


Трет-бутоксид калия (141 мг, 1,26 ммоль) добавляли к раствору метил 3,5-диамино-6-[3-(триметилсилил)проп-1-ин-1-ил]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 7 (92%, 318 мг, 1,05 ммоль), в THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли трет-бутоксид калия (141 мг, 1,26 ммоль), затем реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником еще в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), затем экстрагировали насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-7%, 2 кол.об.; 7-9%, 1 кол.об.; 9-41%, 4 кол.об.; 41-83%, 3 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (105 мг, 40%).

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 1,35 (с, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,22-6,02 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,35 (д, J=1,0 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=207 [MH⁺], Rt=0,82 мин, УФ чистота=82%.

Промежуточное соединение 9 - Синтез 3-амино-6-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоновой кислоты

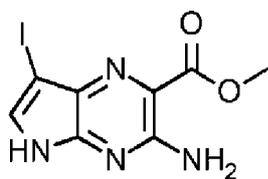


Водный раствор LiOH (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль) добавляли к раствору метил 3-амино-6-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 8 (82%, 100 мг, 0,40 ммоль), в MeOH (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Добавляли водный раствор LiOH (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 65°C еще в

течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в воде (5 мл), затем подкисляли до pH 3 с использованием разбавленного водного раствора HCl. Смесь оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 64 часов, затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой (2 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (85 мг, >99%).

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO- d_6) δ 11,39 (с, 1H), 6,91 (шир.с, 2H), 6,14 (с, 1H), 2,36 (с, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=193 [M $^+$], Rt=0,64 мин, УФ чистота=90%.

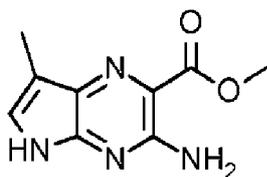
Промежуточное соединение 10 - Синтез метил 3-амино-7-иод-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата



Смесь метил 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 2 (98%, 1,50 г, 7,65 ммоль) и NIS (1,84 г, 8,16 ммоль) в ацетоне (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество NIS (350 мг, 1,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до черного твердого вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeO, используя следующий градиент (%MeOH, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-3,5%, 4 кол.об.; 3,5%, 2 кол.об.; 3,5-4,4%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (591 мг, 24%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,89 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,21 (с, 2H), 3,88 (с, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=319

[MН⁺], Rt=0,94 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 11 - Синтез метил 3-амино-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата

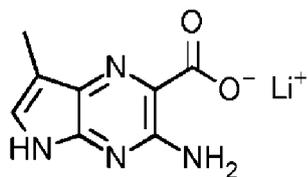


Раствор диметилцинка в толуоле (2,0 М, 0,88 мл, 1,8 ммоль) добавляли по каплям в течение 2 мин к охлажденной (0°C) суспензии метил 3-амино-7-иод-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 10 (280 мг, 0,88 ммоль), и Pd(Pt-Bu₃)₂ (45 мг, 0,09 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем давали нагреться до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество раствора диметилцинка в толуоле (2,0 М, 0,88 мл, 1,8 ммоль) и раствора Pd(Pt-Bu₃)₂ (45 мг, 0,09 ммоль) в THF (2 мл), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл) с последующим добавлением EtOAc (30 мл). Смесь фильтровали через слой целита, затем фазы разделяли. Органическую фазу экстрагировали водой (3×80 мл) и насыщенным солевым раствором (80 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, увеличивая градиент линейно 0-100% EtOAc больше 10 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (85 мг, 46%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 7,25 (дд, J=2,3, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,17 (д, J=1,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=207 [MН⁺], Rt=0,85 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 12 - Синтез литиевого (1⁺) иона 3-амино-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата

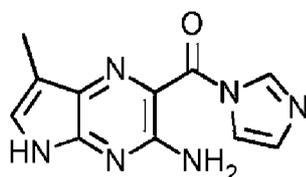


Водный раствор LiOH (1,0 М, 1,0 мл, 1,0 ммоль) добавляли к смеси метил 3-амино-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 11 (110 мг, 0,53 ммоль), в MeOH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, затем твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (91 мг, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,80 (с, 1H), 8,68-6,32 (м, 3H), 2,12 (с, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=193 [MH^+], R_t =0,77 мин, УФ чистота=98%.

Промежуточное соединение 13 - Синтез 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-амина



Смесь литиевого (1^+) иона 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 12 (90 мг, 0,45 ммоль), CDI (1 10 мг, 0,67 ммоль) и 1H-имидазол гидрохлорида (1:1) (56 мг, 0,53 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

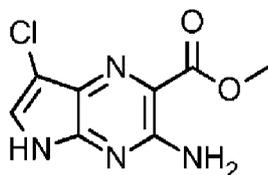
Добавляли дополнительное количество CDI (50 мг, 0,31 ммоль) и реакции давали продолжиться еще в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (4 мл), затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (83 мг, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,37 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,00 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,12-

7,08 (м, 1H), 2,22 (д, J=1,1 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=243 [MH⁺], Rt=0,78 мин, УФ чистота=98%.

Промежуточное соединение 14 - Синтез метил 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-карбоксилата

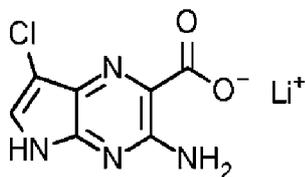


Смесь метил 3-амино-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 2 (98%, 1,00 г, 5,10 ммоль), и NCS (0,561 г, 4,20 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество NCS (50 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C еще в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (2×100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeO, увеличивая градиент линейно от 100:0 до 90:10, пропуская 8 колоночных объемов, затем изократный при 90:10 с пропуском 5 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали. Полученный таким образом остаток суспендировали в CH₂Cl₂:MeOH (9:1, 20 мл), затем фильтровали. Фильтрат дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-20%, 8 кол.об.; 20-37%, 8 кол.об.; 37-100%, 5 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Полученное фильтрованием твердое вещество растворяли в DMSO:MeCN (2:1), затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции из обеих колонок объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (222 мг, 19%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (с, 1H), 7,68 (с, 1H),

7,24 (с, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=227 [MH⁺], R_t =0,88 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 15 - Синтез литиевого(1⁺) иона 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата

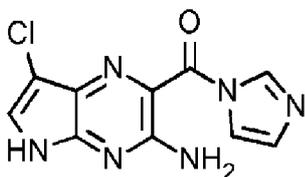


Водный раствор LiOH (1,0 М, 1,9 мл, 1,9 ммоль) добавляли к смеси метил 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 14 (220 мг, 0,97 ммоль), в MeOH (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, затем собранное твердое вещество промывали минимальным количеством MeOH и воды. Полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (191 мг, 87%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (с, 1H), 8,39-7,10 (м, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=213 [MH⁺], R_t =0,81 мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 16 - Синтез 7-хлор-2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-амин



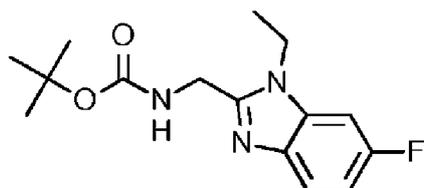
Смесь литиевого(1⁺) иона 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 15 (190 мг, 0,869 ммоль), CDI (211 г, 1,30 ммоль) и 1H-имидазол гидрохлорида (1:1) (100 мг, 0,956 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли дополнительное количество CDI (50 мг, 0,31 ммоль)

реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (6 мл), затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин. Полученную суспензию фильтровали, затем собранное твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (164 мг, 72%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,98 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,99 (т, $J=1,4$, Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,12 (дд, $J=1,5, 0,8$ Гц, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI+)=263 [MH^+], $R_t=0,82$ мин, ELS чистота=100%

Промежуточное соединение 17 - Синтез трет-бутил N-[(1-этил-6-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата



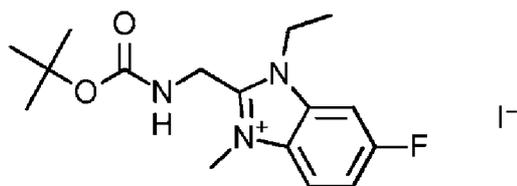
Раствор 2-[[(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты (1,70 г, 9,73 ммоль), НАТУ (4,07 г, 10,7 ммоль) и DIPEA (3,39 мл, 19,5 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли раствор 1-N-этил-5-фторбензол-1,2-диамина (1,05 г, 9,73 ммоль) в THF (10 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (80 мл). Добавляли EtOAc (100 мл) и воду (50 мл), затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×50 мл), затем объединенные органические фазы промывали водой (4×50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением промежуточного соединения в виде черного масла (4 г). Промежуточное соединение растворяли в уксусной кислоте (30 мл), затем нагревали при 60°C в течение 4 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем перемешивали

при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь упаривали, затем полученный остаток распределяли между EtOAc (150 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл), затем объединенные органические фазы промывали водой (4×50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали до черного твердого вещества (4 г). Твердое вещество растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂:MeOH, затем упаривали на диоксиде кремния (9 г). Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (120 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeO, увеличивая градиент линейно от 100:0 до 95:5, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением черного твердого вещества (2,9 г). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в EtOAc (100 мл) и экстрагировали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×50 мл) и водой (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали до черного твердого вещества (2,5 г). Твердое вещество растворяли в минимальном количестве CH₂Cl₂/MeOH, затем упаривали на диоксиде кремния (10 г). Это вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (120 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 100:0, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде розового твердого вещества (1,78 г, 62%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (дд, J=8,8, 4,9 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,01 (l1l1? J=9,9, 8,9, 2,5 Гц, 1H), 4,42 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,24 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,45 -1,20 (м, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=294 [MH⁺], R_t=0,92 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 18 - Синтез 2-({[(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-6-фтор-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

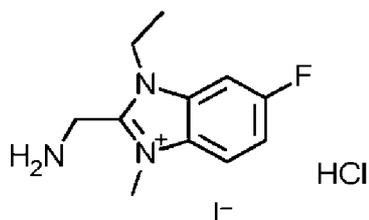


Иодметан (497 мкл, 7,98 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-[(1-этил-6-фтор-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата, Промежуточного соединения 17 (780 мг, 2,66 ммоль), в MeCN (12 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 75°C в течение 4 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (1,16 г, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14-8,04 (м, 2H), 7,94 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,68-7,56 (м, 1H), 4,73 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,58 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 1,38 (д, J =11,2 Гц, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=308 [M $^+$], R $_t$ =0,87 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 19 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-6-фтор-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

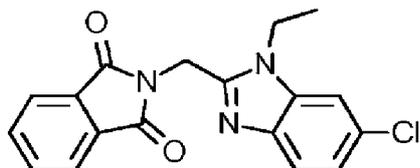


HCl раствор в диоксане (4,0 М, 3,3 мл, 13,2 ммоль) добавляли к раствору 2-([[(трет-бутокси)карбонил]амино]метил)-1-этил-6-фтор-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 18 (1,16 г, 2,66 ммоль), в MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с MeCN (10 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого/зеленого твердого вещества (870 мг, 88%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,21

(с, 3H), 8,25-8,14 (м, 2H), 7,69 (тд, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,70 (кв., $J=1,2$ Гц, 2H), 4,19 (с, 3H), 1,42 (т, $J=1,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=208 [M⁺], $R_t=0,14$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 20 - Синтез 2-[(6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона

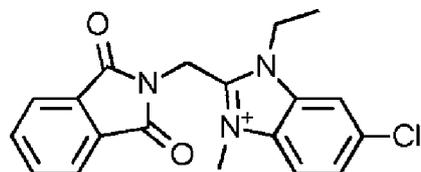


Смесь N-фталойлглицина (2,15 г, 10,5 ммоль), TBTU (3,52 г, 11,0 ммоль) и триэтиламина (2,31 мл, 13,0 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли раствор 5-хлор-1-N-этилбензол-1,2-диамина (1,70 г, 9,96 ммоль) в THF (20 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO₃ (100 мл), что вызывало осаждение бледно-коричневого твердого вещества из раствора. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме. Полученное таким образом твердое вещество растирали в порошок в MeCN, затем фильтровали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения в виде бледно-розового твердого вещества (5,4 г). Полученное таким образом твердое вещество добавляли по порциям к уксусной кислоте (30 мл). Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 45 мин, затем давали охладиться до комнатной температуры в течение 16 часов. Полученную суспензию фильтровали и промывали при помощи EtOAc, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-розового твердого вещества (585 мг). Твердое вещество суспендировали в MeCN (5 мл), затем добавляли MeCN:воду (1:1, 1 мл). Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-розового твердого вещества (430 мг, 13%). Фильтрат снова фильтровали, затем твердое вещество промывали при помощи EtOAc и сушили в

вакууме с получением второй партии продукта в виде бледно-розового твердого вещества (2,00 г). Твердое вещество суспендировали в MeCN (20 мл), затем добавляли MeCN:воду (1:1, 5 мл). Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество сушили в вакууме с получением второй партии продукта в виде бледно-розового твердого вещества (1,33 г, 38%). Две партии продукта были в виде суспензии в MeCN, затем концентрировали в вакууме и сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-розового твердого вещества (1,76 г, 51%). ^1H ЯМР (250 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02-7,85 (м, 4H), 7,76 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J=8,6, 2,0$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,39 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J=1,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=340 [M(^{35}Cl)H $^+$], 342 [M(^{37}Cl)H $^+$], $R_t=1,12$ мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 21 - Синтез 6-хлор-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



I-

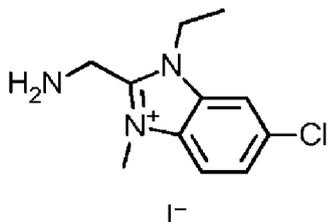
Смесь 2-[(6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 20 (600 мг, 1,77 ммоль), и иодметана (330 мкл, 5,30 ммоль) в MeCN (6 мл) нагревали при 75°C в герметично закрытой пробирке в течение 1,5 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли иодметан (165 мкл, 2,65 ммоль), затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали с получением твердого вещества, которое промывали MeCN и сушили в вакууме, с получением продукта в виде желтого твердого вещества (644 мг, 73%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,40 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,91 (ддт, $J=18,3, 5,8, 3,1$ Гц, 4H), 7,79 (дд,

$J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,74 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=354 [M(³⁵Cl)⁺], 356 [M(³⁷Cl)⁺], $R_t=0,90$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 22 - Синтез 2-(аминометил)-6-хлор-1-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

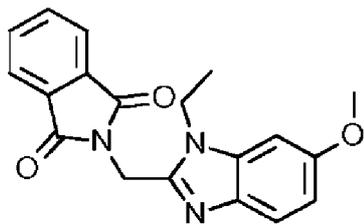


Гидразингидрат (446 мкл, 9,17 ммоль) добавляли к суспензии 6-хлор-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 21 (640 мг, 1,33 ммоль), в MeOH (8 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и нагревали при 75°C в течение 3 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали и твердое вещество промывали при помощи MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества, которое суспендировали в CH₂Cl₂ (10 мл), затем фильтровали и промывали при помощи CH₂Cl₂. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли несколько капель MeOH и суспензию обрабатывали ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (360 мг, 77%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=8,8, 1,9$ Гц, 1H), 4,60 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 2,52-2,10 (с, 2H+DMSO), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

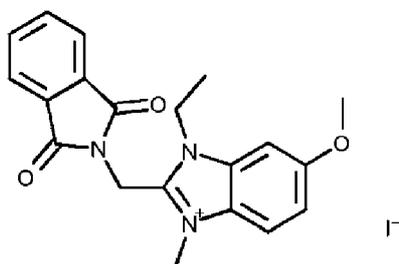
ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=224 [M(³⁵Cl)⁺], 226 [M(³⁷Cl)⁺], $R_t=0,16$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 23 - Синтез 2-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона



Промежуточное соединение 23 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в литературе (US 2015/0018314 A1).

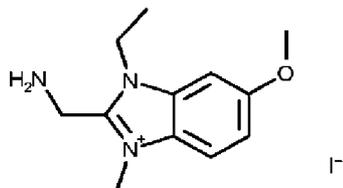
Промежуточное соединение 24 - Синтез 2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-6-метокси-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



Иодметан (590 мкл, 9,47 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-дион, Промежуточного соединения 23 (1,59 г, 4,74 ммоль), в MeCN (13 мл) в толстостенной пробирке. Смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию доводили до приблизительно половины исходного объема под потоком азота. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали дополнительным количеством MeCN (3 мл) с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,99 г, 87%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01-7,84 (м, 5H), 7,62 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,71 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=350 [M⁺], R_t=0,87 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 25 - Синтез 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

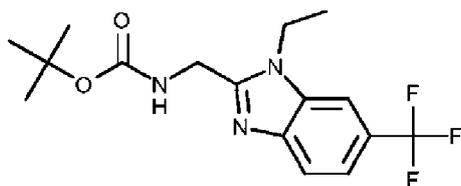


Гидразингидрат (1,17 мл, 24,0 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-6-метокси-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 24 (2,29 г, 4,80 ммоль), в MeOH (25 мл). Смесь нагревали при 75°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂:MeOH (10:1). Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали при помощи CH₂Cl₂. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества (1,60 г, 96%).

¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,2, Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 4,58 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

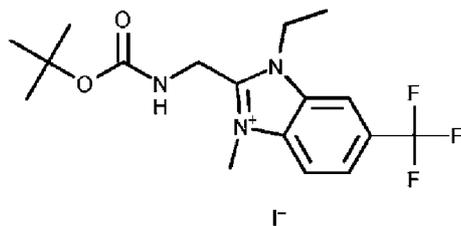
ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=220 [M⁺], R_t=0,14 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 26 - Синтез трет-бутил N-{[1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]метил}карбамата



Промежуточное соединение 26 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в литературе (WO 2009019506 A1).

Промежуточное соединение 27 - Синтез 2-({[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}-1-этил-3-метил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

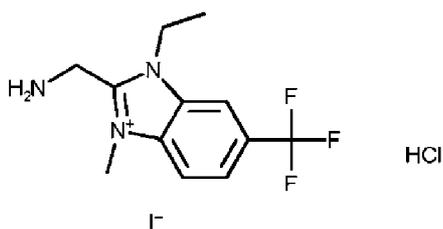


Иодметан (381 мкл, 6,12 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-([1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]метил)метилкарбамата, Промежуточного соединения 26 (700 мг, 2,04 ммоль), в MeCN (10 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и нагревали при 75°C в течение 8 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (1,01 г, >99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,98 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,80 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,73 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 1,40 (м, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=358 [M⁺], R_t=0,91 мин, УФ чистота=98%.

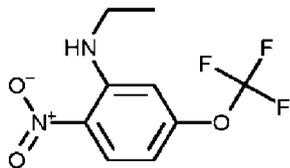
Промежуточное соединение 28 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-3-метил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 2,8 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору 2-([1-этил-3-метил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия]аминометил)-1-этил-3-метил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 27 (1,07 г, 2,21 ммоль), в MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (875 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9,14 (с, 3H), 8,74 (с, 1H), 8,38 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,14 (дд, $J=8,8, 1,3$ Гц, 1H), 4,84 (д, $J=5,5$ Гц, 4H), 4,24 (с, 3H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=258 [M $^+$], $R_t=0,17$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 29 - Синтез N-этил-2-нитро-5-(трифторметокси)анилина

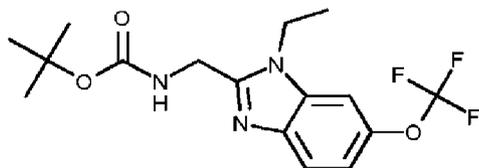


Две идентичные реакции осуществляли параллельно, как описано ниже, затем объединяли для последующей обработки. Раствор этиламина в THF (2,0 М, 4,1 мл, 8,2 ммоль) добавляли к суспензии 2-хлор-1-нитро-4-(трифторметокси)бензола (1,00 г, 4,14 ммоль) и K_2CO_3 (1,71 г, 6,21 ммоль) в THF (12 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 50°C в течение 16 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли дополнительное количество раствор этиламина в THF (2,0 М, 2,1 мл, 4,2 ммоль), затем реакцию смесь нагревали при 50°C в течение 24 часов. Объединенные реакционные смеси фильтровали, затем полученное таким образом твердое вещество промывали при помощи EtOAc (100 мл). Объединенные фильтраты экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×100 мл), водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и упаривали с получением оранжевого масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали MeCN:водой с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-100%, 20 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления большей части MeCN. Оставшуюся водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделяли, затем сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением продукта в виде ярко-оранжевого масла (1,42 г, 69%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,61 (д,

$J=2,0$ Гц, 1H), 6,48 (ддд, $J=9,4, 2,4, 1,2$ Гц, 1H), 3,33 (кв.д, $J=7,2, 5,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=251 [MH⁺], $R_t=1,32$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 30 - Синтез трет-бутил N-{[1-этил-6-(трифторметокси)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]метил}карбамата

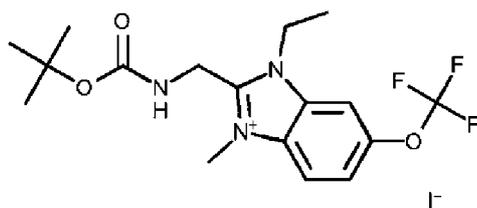


Суспензию палладия на углеводе (10% масс., 0,3 г) и раствора N-этил-2-нитро-5-(трифторметокси)анилина, Промежуточного соединения 29 (1,42 г, 5,68 ммоль), в EtOH (40 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу и промывали при помощи EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и затем разбавляли при помощи THF (10 мл). Полученный раствор добавляли к предварительно смешанному раствору 2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}уксусной кислоты (994 мг, 5,68 ммоль), NATU (2,37 г, 6,24 ммоль) и DIPEA (1,98 мл, 11,4 ммоль) в DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 68 часов, затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (80 мл). Добавляли EtOAc (50 мл) и воду (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×50 мл), затем объединенные органические фазы промывали водой (4×50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением черного масла. Масло, полученное таким образом, растворяли в уксусной кислоте (10 мл) и полученный раствор нагревали при 70°C в течение 1,5 часа. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, затем остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (4×50 мл), водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

упаривали с получением коричневого твердого вещества (1,95 г). Неочищенное вещество растворяли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, затем упаривали на диоксиде кремния (10 г) и очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (120 г). Колонку элюировали EtOAc :гептаном, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 100:0, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде розового твердого вещества (1,04 г, 47%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,70–7,61 (м, 2H), 7,49 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,19–7,10 (м, 1H), 4,44 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,29 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 1,45–1,23 (м, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=360 [MH^+], $R_t=1,11$ мин, УФ чистота=92%.

Промежуточное соединение 31 - Синтез 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-3-метил-6-(трифторметокси)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



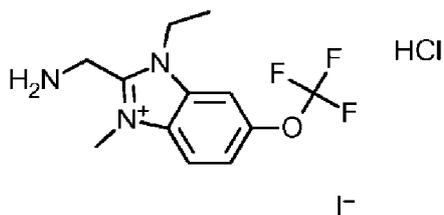
Иодметан (208 мкл, 3,34 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-{{[1-этил-6-(трифторметокси)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]метил}карбамата, Промежуточного соединения 30 (92%, 400 мг, 1,02 ммоль), в MeCN (5 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 75°C в течение 5 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде темно-зеленого твердого вещества (552 мг, >99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,18 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,95 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,64 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 1,44–1,25 (м 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=374 [M^+], $R_t=0,96$ мин, УФ чистота=93%.

Промежуточное соединение 32 - Синтез гидрохлорида 2-

(аминометил)-1-этил-3-метил-6-(трифторметокси)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

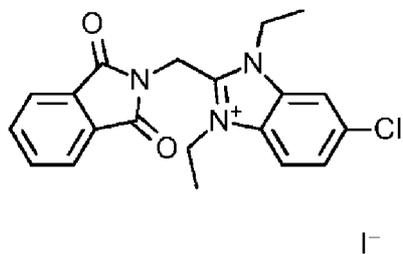


HCl раствор в диоксане (4,0 М, 1,4 мл, 5,6 ммоль) добавляли к раствору 2-((1-(2-аминoэтил)-3-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-2,3-диона, Промежуточного соединения 31 (93%, 550 мг, 1,02 ммоль), в MeCN (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с MeCN (10 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (480 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (с, 3H), 8,40 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=9,1, 1,2$ Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,75 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=274 [M^+], $R_t=0,37$ мин, ELS чистота=87%.

Промежуточное соединение 33 - Синтез 6-хлор-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



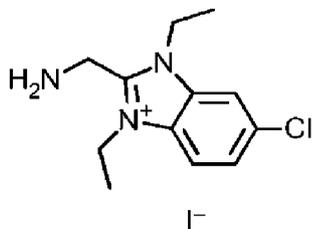
Смесь 2-((6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-2,3-диона, Промежуточного соединения 20 (850 мг, 2,50 ммоль), и иодметана (2,0 мл, 25 ммоль) в MeCN (12 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 3 часов при 120°C. Полученный раствор оставляли выстаиваться при

комнатной температуре в течение 64 часов, что приводило к осаждению твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали при помощи MeCN и сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (850 мг, 67%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,98 - 7,94 (м, 2H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,79 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,74-4,66 (м, 4H), 1,46-1,38 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=368 [M(^{35}Cl) $^+$], 370 [M(^{37}Cl) $^+$], $R_t=0,93$ мин, УФ чистота=98%.

Промежуточное соединение 34 - Синтез 2-(аминометил)-6-хлор-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



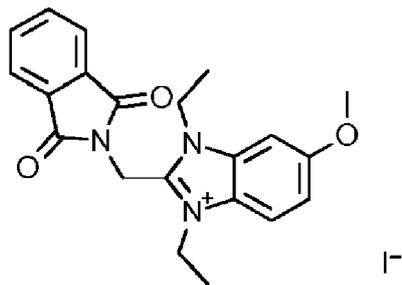
Гидразингидрат (787 мкл, 16,2 ммоль) добавляли к суспензии 6-хлор-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 33 (845 мг, 1,62 ммоль), в MeOH (6 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (9:1, 20 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (301 мг, 49%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,32 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=8,8, 1,9$ Гц, 1H), 4,65-4,56 (м, 4H), 4,29 (с, 2H), 1,46-1,40 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI $^+$)=238 [M(^{35}Cl) $^+$], 240 [M(^{37}Cl) $^+$], $R_t=2,00$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 35 - Синтез 2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-6-метокси-1H-1,3-

бензодиазол-3-ия иодида



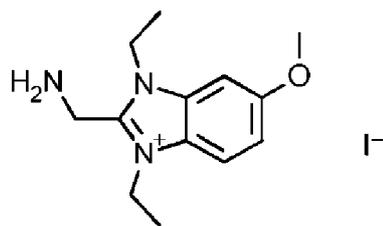
Иодэтан (715 мкл, 8,95 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 23 (3,00 г, 8,95 ммоль), в MeCN (20 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов. Добавляли иодэтан (715 мкл, 8,95 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Добавляли иодэтан (715 мкл, 8,95 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C еще в течение 24 часов и давали охладиться до комнатной температуры. Смесь концентрировали в вакууме до приблизительно одной трети исходного объема. Осадок собирали фильтрованием, затем промывали при помощи MeCN с получением серого твердого вещества (2,6 г). Фильтрат концентрировали с получением темно-серого твердого вещества. Две партии твердого вещества, полученные таким образом, объединяли и суспендировали в MeCN (20 мл), добавляли иодэтан (715 мкл, 8,95 ммоль), затем реакцию смесь перемешивали при 80°C в течение 18 часов, затем при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разделяли на две равные части в толстостенные пробирки, иодэтан (300 мкл, 3,75 ммоль) добавляли к обеим реакционным смесям, затем толстостенные пробирки герметично закрывали и оставляли нагреваться при 100°C в течение 16 часов. Реакционным смесям давали охладиться до комнатной температуры, затем объединяли. Полученную смесь концентрировали в вакууме до ~5 мл, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали минимальным количеством MeCN (0,5 мл) с получением продукта в виде серого твердого вещества (2,37 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого твердого вещества, которое растирали в порошок с EtOAc (-10 мл) и фильтровали. Фильтрат оставляли выстаиваться

в течение 16 часов, затем фильтровали снова. Твердые вещества, полученные в результате EtOAc фильтрований, объединяли и сушили с получением дополнительной партии продукта в виде серого твердого вещества (1,24 г). Две полученные партии продукта объединяли в виде суспензии в EtOAc, затем упаривали и сушили в вакууме с получением продукта в виде серого твердого вещества (3,61 г, 81%).

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,98-7,86 (м, 4H), 7,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,74-4,60 (м, 4H), 3,92 (с, 3H), 1,49-1,33 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=364 [M^+], $R_t=0,93$ мин, УФ чистота=99%.

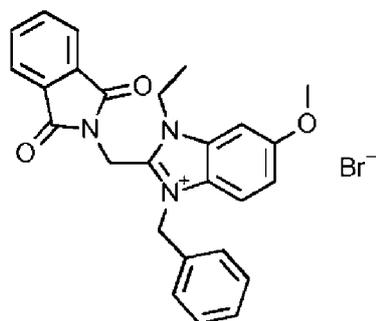
Промежуточное соединение 36 - Синтез 2-(аминометил)-1,3-диэтил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида:



Гидразингидрат (1,18 мл, 24,1 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 35 (2,37 г, 4,82 ммоль), в MeOH (25 мл). Смесь затем нагревали при 75°C в течение 2,5 часов, затем оставляли охладиться до комнатной температуры в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученное твердое вещество суспендировали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeO}$ (10: 1), затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали при помощи CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде серого твердого вещества (1,89 г, >99%).

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=2,2$, Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 4,65-4,50 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,50-1,39 (м, 6H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=234 [M^+], $R_t=0,16$ мин, ELS чистота=92%.

Промежуточное соединение 37 - Синтез 3-бензил-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

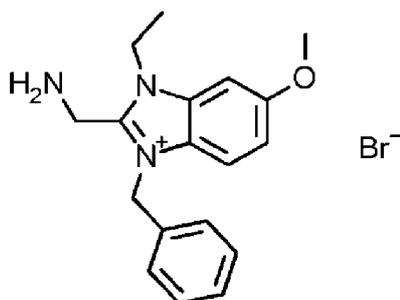


Смесь 2-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 23 (500 мг, 1,49 ммоль), и (бромметил)бензола (531 мкл, 4,47 ммоль) в MeCN (5 мл) нагревали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали. Твердое вещество промывали при помощи MeCN, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (665 мг, 87%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,84-7,79 (м, 3H), 7,78-7,74 (м, 2H), 7,71 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,00-6,94 (м, 3H), 5,85 (с, 2H), 5,50 (с, 2H), 4,79 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=426 [M^+], $R_t=1,02$ мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 38 - Синтез 2-(аминометил)-3-бензил-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



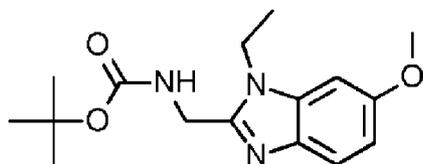
Смесь 3-бензил-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-

ил) метил]-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Промежуточного соединения 37 (665 мг, 1,31 ммоль), и гидразингидрата (638 мкл, 13,1 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционной смеси давали охладиться, затем концентрировали в вакууме до желтого твердого вещества. Остаток суспендировали в CH₂Cl₂ (20 мл) при обработке ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество ресуспендировали в CH₂Cl₂:MeOH (1:1, 30 мл) при обработке ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали, затем объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (526 мг, 60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,71 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,41 -7,31 (м, 5H), 7,20 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,63 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=296 [M⁺], R_t=0,76 мин, УФ чистота=56%.

Промежуточное соединение 39 - Синтез трет-бутил N-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата



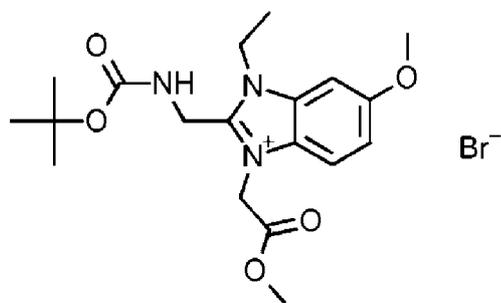
НАТУ (8,53 г, 22,3 ммоль) и DIPEA (7,1 мл, 41 ммоль) добавляли к раствору N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (3,93 г, 22,4 ммоль) в DMF (40 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем добавляли раствор 1-N-этил-5-метоксибензол-1,2-диамина (3,39 г, 20,4 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 80 мин, затем реакцию смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и водой (150 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (3×150 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали в

вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения в виде темно-красного вязкого масла. Промежуточное соединение поглощали в AcOH (40 мл) и полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционной смеси давали охладиться, затем концентрировали в вакууме. Остаток затем растворяли в EtOAc (200 мл), затем pH доводили до 9 путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2×150 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде темно-красного масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (340 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeOH, увеличивая градиент линейно от 100:0 до 92:8, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением вязкого темно-красного масла, которое отверждалось при выстаивании, с получением продукта в виде темно-красного твердого вещества (5,02 г, 77%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,47-7,39 (м, 2H), 7,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,22 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=306 [MH⁺], R_t=0,88 мин, УФ чистота=96%.

Промежуточное соединение 40 - Синтез 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-6-метокси-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид



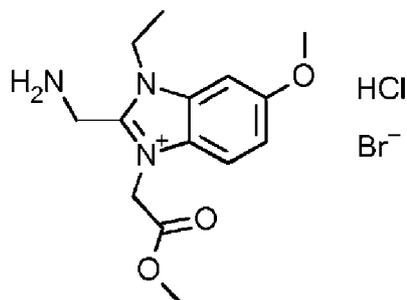
Метилбромацетат (395 мкл, 4,18 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата, Промежуточного соединения 39 (85%, 500 мг,

1,39 ммоль), в MeCN (4 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество промывали холодным MeCN и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (454 мг, 71%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,75 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,65 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,35 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=378 [M^+], $R_t=0,88$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 41 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



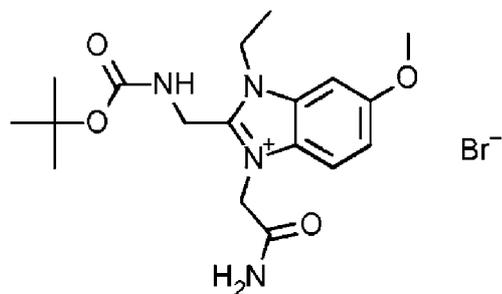
Смесь 2-((tert-бутоксикарбонил)аминометил)-1-этил-6-метокси-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 40 (454 мг, 0,990 ммоль), и раствора HCl в диоксане (4,0 М, 2,5 мл, 10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-оранжевого пенистого вещества (580 мг, 96% - выход, скорректированный на 35% масс. остаточного диоксана, наблюдаемого в ЯМР).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 (с, 3H), 7,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,72 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 1,47 (т, $J=7,2$ Гц,

3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=278 [M⁺], R_t =0,14 мин, ELS чистота=95%.

Промежуточное соединение 42 - Синтез 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-3-(карбамоилметил)-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

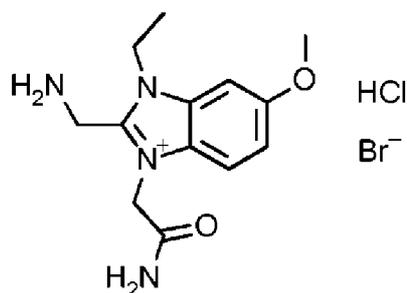


2-Бромацетамид (691 мг, 5,01 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата, Промежуточного соединения 39 (85%, 600 мг, 1,67 ммоль), в MeCN (6 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь нагревали до 80°C еще в течение 2 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали в вакууме до вязкого красного масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (50 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeOH, используя следующий градиент (%MeOH, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-9%, 8 кол.об.; 9%, 3 кол.об.; 9-14%, 2 кол.об., 14%, 1 кол.об.; 14-20%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде бледно-фиолетового пенистого вещества (638 мг, 84%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (с, 1H), 7,86-7,77 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,70 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,62 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=363 [M⁺], R_t =0,83 мин, УФ чистота=98%.

Промежуточное соединение 43 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-3-(карбамоилметил)-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

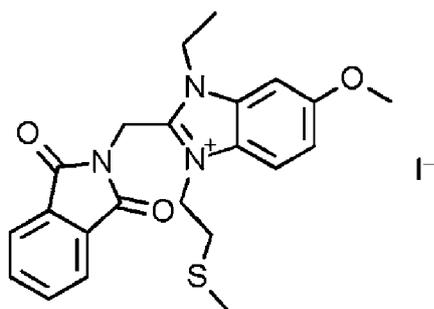


Смесь 2-((3-(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-(карбамоилметил)-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 42 (98%, 638 мг, 1,41 ммоль), и HCl растворе в диоксане (4,0 М, 3,5 мл, 14 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде пурпурного твердого вещества (719 мг, 97% - выход, скорректированный на 28% масс. остаточного диоксана, наблюдаемого в ЯМР).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,91 (с, 3H), 8,35 (с, 1H), 7,98-7,89 (м, 2H), 7,68 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,38 (дд, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,71 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=263 [M^+], $R_t=0,15$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 44 - Синтез 2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-6-метокси-3-[2-(метилсульфанил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



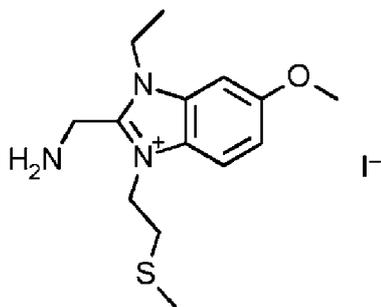
Смесь 2-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-

2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 23 (500 мг, 1,49 ммоль), 1-хлор-2-(метилсульфанил)этана (730 мкл, 7,45 ммоль) и NaI (1,12 г, 7,45 ммоль) в MeCN (8 мл) нагревали до 100°C в герметично закрытой пробирке в течение 5 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме до коричневого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в MeOH (8 мл) при обработке ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество промывали при помощи MeOH и сушили в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (1,13 г, 50%)

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,99-7,88 (м, 4H), 7,64 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=9,2, 2,3$ Гц, 1H), 5,47-5,37 (м, 2H), 4,90-4,68 (м, 4H), 4,1 1 (с, 1H), 3,92 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 3,03 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,15 (с, 2H), 1,42 (кв., $J=6,9$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=410 [M^+], $R_t=0,99$ мин, УФ чистота=66%.

Промежуточное соединение 45 - Синтез 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-[2-(метилсульфанил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



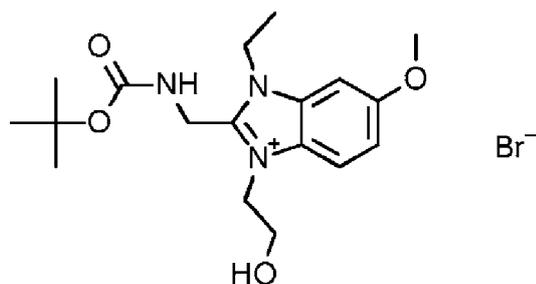
Смесь 2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-6-метокси-3-[2-(метилсульфанил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 44 (66%, 1,00 г, 1,62 ммоль), и гидразингидрата (226 мкл, 4,65 ммоль) в MeOH (5 мл) нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 80 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества. Полученное таким образом твердое

вещество суспендировали в CH_2Cl_2 (50 мл) при обработке ультразвуком. Суспензию фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества (395 мг, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,27 (дт, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 4,61 (кв., $J=6,1, 4,9$ Гц, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,92 (д, $J=1,4$ Гц, 3H), 3,01 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,41-2,30 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,45 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=280 [M^+], $R_t=0,65$ мин, УФ чистота=80%.

Промежуточное соединение 46 - Синтез 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-3-(2-гидроксиэтил)-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



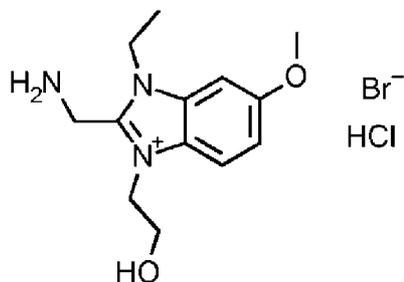
(2-Бромэтокси) (трет-бутил)диметилсилан (1,66 г, 6,96 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата, Промежуточного соединения 39 (85%, 500 мг, 1,39 ммоль), в MeCN (5 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа, затем при 100°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли дополнительное количество (2-бромэтокси) (трет-бутил)диметилсилана (1,00 г, 4,18 ммоль). Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при 100°C еще в течение 24 часов. Реакционной смеси давали охладиться, затем концентрировали в вакууме до красного масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали при помощи $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, увеличивая градиент линейно от

100:0 до 90:10, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением вязкого темно-красного масла (615 мг). Это вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-36%; 36%, 2 кол.об.; 36-50%, 4 кол.об.; 50-100%, 3 кол.об.; 100%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде вязкого темно-красного масла (278 мг, 43%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,99-7,84 (м, 2H), 7,57 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,71-4,65 (м, 2H), 4,59 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,77 (т, $J=4,7$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,38 (д, $J=2,8$ Гц, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=350 [MH $^+$], $R_t=0,88$ мин, УФ чистота=92%.

Промежуточное соединение 47 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-3-(2-гидроксиэтил)-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



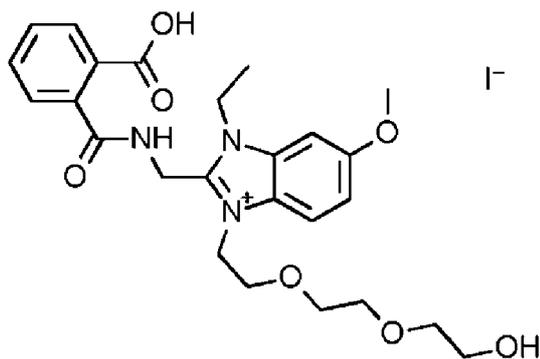
Раствор хлористого водорода в диоксане (4,0 М, 1,2 мл, 4,8 ммоль) добавляли к раствору 2-(((трет-бутокси)карбонил)амино)метил)-1-этил-3-(2-гидроксиэтил)-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 46 (92%, 227 мг, 0,49 ммоль), в MeCN (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде темно-пурпурного твердого вещества (174 мг, 97%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (с, 3H), 8,03 (д, $J=9,2$ Гц,

1H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=9,2, 2,3 Гц, 1H), 4,82-4,73 (м, 4H), 4,69 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,80 (т, J=4,6 Гц, 2H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI⁺)=250 [MH⁺], R_t=1,58 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 48 - Синтез 2-[[2-(2-карбокисфенил)формамино]метил]-1-этил-3-{2-[2-(2-гидроксиэтокси)этокси]этил}-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



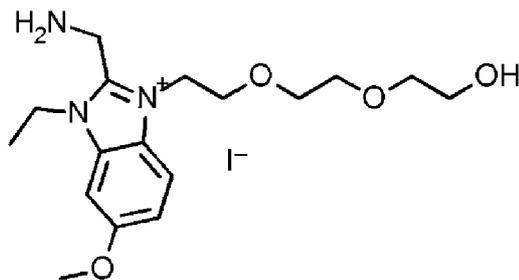
Смесь 2-[(1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 23 (2,00 г, 5,96 ммоль), и 2-[2-(2-иодэтокси)этокси]этан-1-ола (90%, 8,62 г, 29,8 ммоль) в MeCN (15 мл) нагревали при 130°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-14%, 2 кол.об.; 14-18%, 1 кол.об.; 18-27%, 2 кол.об.; 27-31%, 0,5 кол.об.; 31-60%, 0,5 кол.об.; 60-100%, 1 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого аморфного твердого вещества (1,72 г, 47%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,97-12,91 (м, 1H), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,37 (тд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 2H), 5,04 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,91 (т, J=4,8

Гц, 2H), 4,77-4,62 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,83 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,51-3,46 (м, 2H), 3,43-3,39 (м, 4H), 3,36-3,28 (м, 2H+H₂O), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=486 [M⁺], R_t=0,80 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 49 - Синтез 2-(аминометил)-1-этил-3-{2-[2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид]этил}-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

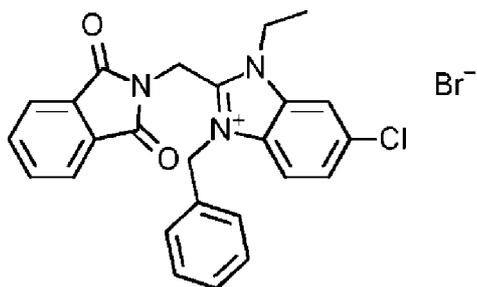


Гидразингидрат (639 мкл, 13,2 ммоль) добавляли к раствору 2-{ [(2-карбоксифенил)формамидо]метил}-1-этил-3-{2-[2-(2-гидроксиэтоксид)этоксид]этил}-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 48 (1,52 г, 2,48 ммоль), в MeOH (12 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и реакционный раствор нагревали при 75°C в течение 3,5 часа. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Добавляли дополнительное количество гидразингидрата (639 мкл, 13,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C еще в течение 18 часов, затем при 80°C еще в течение 24 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂:MeOH (9:1, 30 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде вязкого оранжевого масла (1,21 г, 88%).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI⁺)=338 [M⁺], R_t=1,41 мин, УФ чистота=84%.

Промежуточное соединение 50 - Синтез 3-бензил-6-хлор-2-

[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

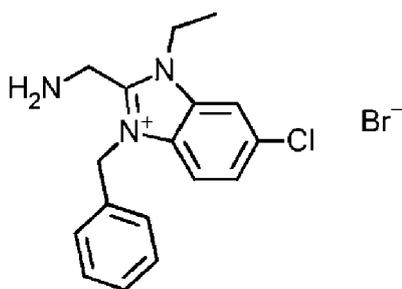


Бензилбромид (88 мкл, 0,74 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 20 (0,25 г, 0,74 ммоль), в MeCN (5 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли бензилбромид (88 мкл, 0,74 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C еще в течение 6 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 64 часов. Добавляли бензилбромид (88 мкл, 0,74 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C еще в течение 24 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали. Твердое вещество промывали при помощи MeCN, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (370 мг, 97%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,85 -7,68 (м, 5H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,99 (т, $J=6,5$ Гц, 3H), 5,89 (с, 2H), 5,52 (с, 2H), 4,82 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI $^+$)=430 [M^+], $R_t=0,98$ мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 51 - Синтез 2-(аминометил)-3-бензил-6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

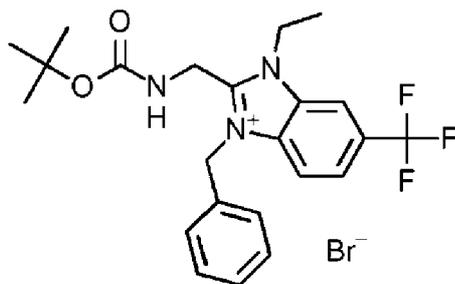


Гидразингидрат (0,18 мл, 3,62 ммоль) добавляли к суспензии 3-бензил-6-хлор-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 50 (370 мг, 0,724 ммоль), в MeOH (4 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в CH₂Cl₂:MeO (9:1, 10 мл), затем фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме, затем суспендировали в MeOH. Суспензию фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток суспендировали в CH₂Cl₂:MeOH (9:1, 10 мл) при обработке ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (107 мг, 33%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 5H), 5,89 (с, 2H), 4,63 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,35 (с, 2H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI⁺)=300 [M⁺], Rt=0,81 мин, УФ чистота=85%.

Промежуточное соединение 52 - Синтез 3-бензил-2-({[(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

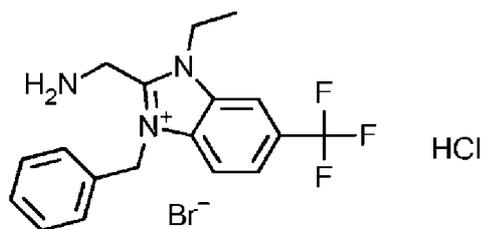


Бензилбромид (173 мкл, 1,46 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-([1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]метил}карбамата, Промежуточного соединения 26 (250 мг, 0,73 ммоль), в MeCN (3 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 16 часов, затем реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением оранжевого масла, которое отверждалось при выстаивании. Полученное твердое вещество суспендировали в MeCN (2 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (160 мг). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в минимальном объеме MeCN, затем фильтровали. Полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме с получением второй партии продукта в виде не совсем белого твердого вещества (90 мг). Эти 2 партии продукта объединяли в MeCN, затем упаривали с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (250 мг, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,03-7,87 (м, 3H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,31-7,23 (м, 2H), 5,92 (с, 2H), 4,97-4,85 (м, 2H), 4,78 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 1,49 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,30 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=435 [M^+], $R_t=1,05$ мин, УФ чистота=96%.

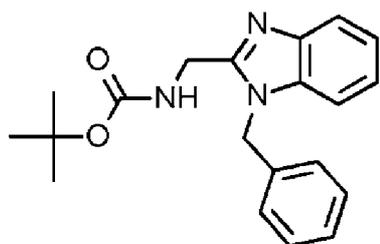
Промежуточное соединение 53 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-3-бензил-1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид



HCl раствор в диоксане (4,0 М, 0,61 мл, 2,4 ммоль) добавляли к раствору 3-бензил-2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 52 (250 мг, 0,49 ммоль), в MeCN (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с MeCN, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (209 мг, 95%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,18 (с, 3H), 8,77 (с, 1H), 8,10-7,99 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,44-7,34 (м, 3H), 6,05 (с, 2H), 4,94-4,79 (м, 4H), 1,53 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=334 [M^+], $R_t=0,86$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 54 - Синтез трет-бутил N-[(1-бензил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата



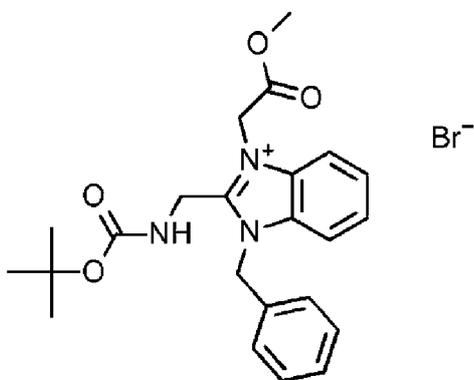
Бензилбромид (1,29 мл, 10,8 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил N-(1H-1,3-бензодиазол-2-илметил)карбамата (85%, 3,15 г, 10,8 ммоль) и K_2CO_3 (2,25 г, 16,3 ммоль) в DMF (25 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (150 мл) и EtOAc (150 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (5x150 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали в вакууме до приблизительно 50 мл. Полученную суспензию

перекристаллизовывали из минимального объема кипящего EtOAc с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,22 г, 61%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,64-7,58 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 3H), 7,20-7,11 (м, 4H), 5,51 (с, 2H), 4,44 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=338 [MH $^+$], $R_t=1,02$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 55 - Синтез 1-бензил-2-({[(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

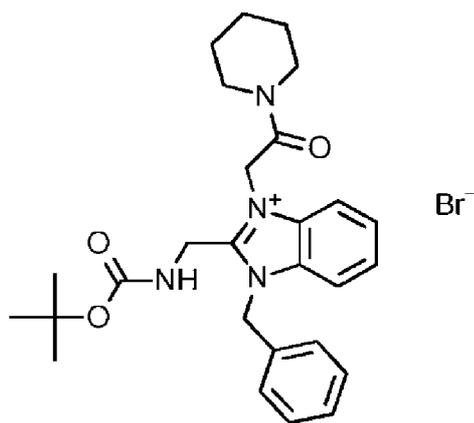


Смесь трет-бутил N-[(1-бензил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]карбамата, Промежуточного соединения 54 (500 мг, 1,48 ммоль), и метилбромацетата (421 мкл, 4,45 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (717 мг, 96%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,89 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73-7,60 (м, 2H), 7,42-7,32 (м, 3H), 7,28 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,97 (с, 2H), 5,69 (с, 2H), 4,89 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=410 [M $^+$], $R_t=0,94$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 56 - Синтез 1-бензил-2-({[(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-3-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



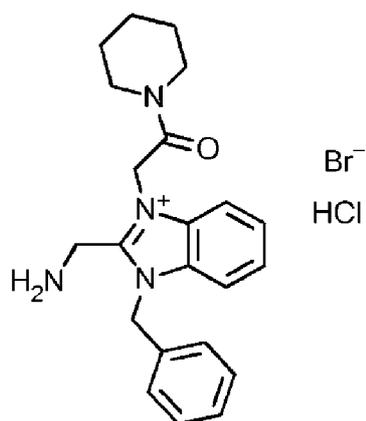
Смесь 1-бензил-2-({ [(трет-бутоксикарбонил)амино]метил)-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, промежуточного соединения 55 (350 мг, 0,71 ммоль), в водном растворе LiOH (1,0 М, 1,4 мл, 1,4 ммоль) и MeOH (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 путем добавления по каплям водного раствора HCl (1 М), затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения в виде бежевого твердого вещества (469 мг). Неочищенное промежуточное соединение, полученное таким образом, растворяли в DMF (4 мл), затем добавляли HATU (340 мг, 0,89 ммоль) и DIPEA (206 мкл, 1,18 ммоль). К реакционному раствору добавляли пиперидин (88 мкл, 0,89 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли дополнительное количество пиперидина (150 мкл, 1,52 ммоль) и HATU (300 мг, 0,89 ммоль) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10-45%, 12 кол.об.; 45%, 2 кол.об.; 45-53%, 3 кол.об.; 53-100%, 3 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде бледно-оранжевого пенистого вещества (209 мг, 53%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,83-7,76 (м, 2H), 7,70-7,58 (м, 2H), 7,43-7,32 (м, 3H), 7,25 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,97 (с, 2H), 5,76 (с, 2H), 4,78 (д, $J=5,4$ Гц,

2H), 3,58-3,51 (м, 2H), 3,47-3,42 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 4H), 1,51 (с (шир.), 2H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=463 [M⁺], R_t =1,00 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 57 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-1-бензил-3-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид

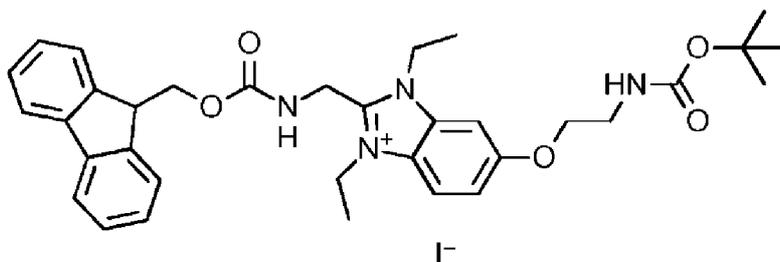


Смесь 1-бензил-2-({ [(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-3-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Промежуточного соединения 56 (205 мг, 0,377 ммоль), и HCl раствора в диоксане (4,0 М, 1,1 мл, 4,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде вязкого оранжевого масла (219 мг, 92% - выход, скорректированный на 24% масс. остаточного диоксана, наблюдаемого в ЯМР).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15-8,09 (м, 1H), 7,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,32 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,05 (с, 2H), 5,97 (с, 2H), 4,74 (с, 2H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,57-1,46 (м, 2H).

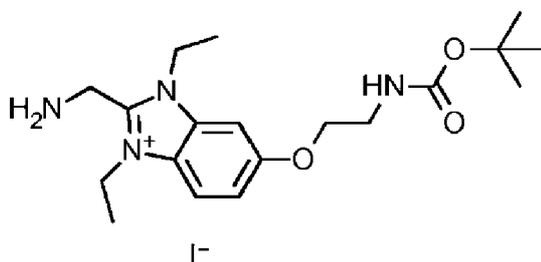
ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=363 [M⁺], R_t =0,82 мин, УФ чистота=93%.

Промежуточное соединение 58 - Синтез 6-(2-({ [(трет-бутокси) карбонил] амино}этокси)-1,3-диэтил-2-({ [(9H-флуорен-9-илметокси) карбонил] амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



Промежуточное соединение 58 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в литературе (US 2015/0018313 A1).

Промежуточное соединение 59 - Синтез 2-(аминометил)-6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

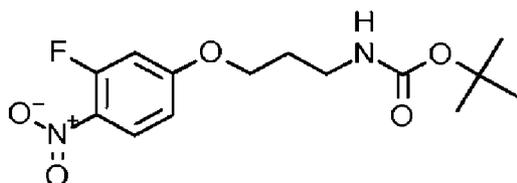


Морфолин (3,46 мл, 40,0 ммоль) добавляли к раствору 6-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этокси)-1,3-диэтил-2-((9H-флуорен-9-илметокси)карбонил)аминометил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 58 (95%, 3,00 г, 4,00 ммоль), в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин, затем разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл). Полученную смесь взбалтывали, затем супернатант сливали. Остаточную смолу снова промывали эфиром (2×60 мл), затем сушили в вакууме. Остаток растворяли в THF, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества (1,99 г, 83%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,25 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 4,61-4,53 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 4,11 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,36 (кв., J=5,9 Гц, 2H), 1,45-1,41 (м, 6H), 1,39 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=363 [M⁺], R_t=0,76 мин, УФ чистота=82%.

Промежуточное соединение 60 - Синтез трет-бутил N-[3-(3-фтор-4-нитрофенокси)пропил]карбамата

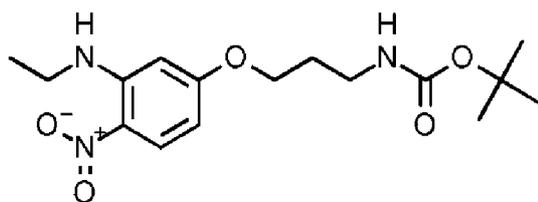


Суспензию 3-фтор-4-нитрофенола (2,50 г, 15,9 ммоль), трет-бутил (3-бромпропил)карбамата (3,98 г, 16,7 ммоль) и K_2CO_3 (2,64 г, 19,1 ммоль) в ацетоне (15 мл) перемешивали при $60^\circ C$ в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу экстрагировали водой (2×50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде вязкого оранжевого масла (4,65 г, 84%).

1H ЯМР (500 МГц, Ацетон- d_6) δ 8,14 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=13,7, 2,5$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=9,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,07 (кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 1,84 (п, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): $R_t=1,22$ мин, УФ чистота=90%.

Промежуточное соединение 61 - Синтез трет-бутил N-{3-[3-(этиламино)-4-нитрофенокси]пропил}карбамата



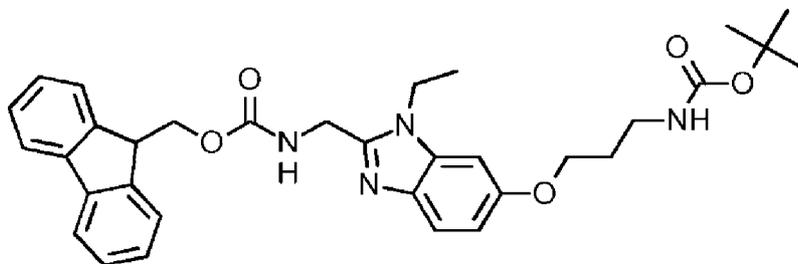
Раствор этиламина в THF (2,0 М, 10 мл, 20 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил N-[3-(3-фтор-4-нитрофенокси)пропил]карбамата, Промежуточного соединения 60 (90%, 4,65 г, 13,3 ммоль), и K_2CO_3 (2,20 г, 16,0 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли дополнительное количество раствора этиламина в THF (2,0 М, 3,0 мл, 6,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 70 часов, затем фильтровали. Фильтровальную лепешку промывали при помощи EtOAc, затем объединенный фильтрат экстрагировали водой (2×150

мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде вязкого желтого/оранжевого масла (4,69 г, 93%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,26 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,92 - 6,86 (м, 1H), 6,30-6,27 (м, 2H), 4,09 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,08 (кв., $J=6,7$ Гц, 2H), 1,84 (п, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=340 [MH^+], $R_t=1,30$ мин, УФ чистота=90%.

Промежуточное соединение 62 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-{ [6- (3- { [(трет-бутокси) карбонил] амино} пропокси) -1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил] метил} карбамата



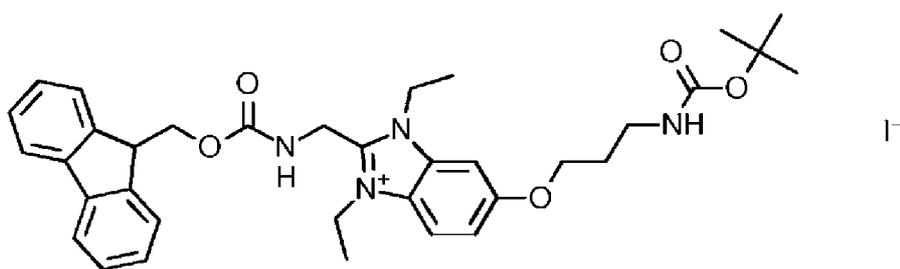
Палладий на углероде (10% масс., 662 мг) добавляли к раствору трет-бутил N-{3-[3-(этиламино)-4-нитрофенокси]пропил}карбамата, Промежуточного соединения 61 (90%, 4,69 г, 12,4 ммоль), в EtOH (60 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DMF (10 мл) с получением раствора фенилендиаминового промежуточного соединения. Раствор FMOC-глицина (3,88 г, 13,1 ммоль), HATU (5,20 г, 13,7 ммоль) и DIPEA (4,3 мл, 25 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли раствор фенилендиамина в DMF и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли дополнительное количество FMOC-глицина (2,00 г, 6,73 ммоль и HATU (2,50 г, 6,57 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 45 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу

промывали водой (2×100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением красного твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество растворяли в AcOH (20 мл), затем нагревали при 60°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 9, затем распределяли между EtOAc (250 мл) и водой (250 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме.

Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (340 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeOH, используя следующий градиент (%MeOH, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-3,3%, 7 кол.об.; 3,3%, 1 кол.об.; 3,3-4,5%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества (4,73 г, 53%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=571 [MН⁺], R_t=1,18 мин, УФ чистота=80%.

Промежуточное соединение 63 - Синтез 6-(3-{[(трет-бутокси) карбонил] амино}пропокси)-1,3-диэтил-2-[[[(9Н-флуорен-9-ил) метокси] карбонил] амино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

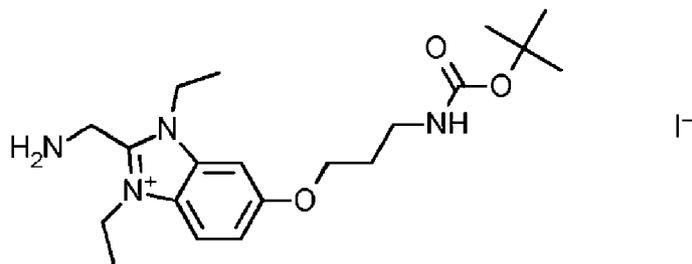


Смесь 9Н-флуорен-9-илметил N-[[6-(3-{[(трет-бутокси) карбонил] амино}пропокси)-1-этил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил]метил]карбамата, Промежуточного соединения 62 (80%, 1,50 г, 2,10 ммоль), и иодэтана (1,69 мл, 21,0 ммоль) в THF (15 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 1,5 часа при 120°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на

колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали при помощи $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, используя следующий градиент (%MeOH, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-3,4%, 7 кол.об.; 3,4-4,3%, 2 кол.об., 4,3-6,0%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде бледно-оранжевого пенистого вещества (1,03 г, 61%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,36 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,30-7,22 (м, 3H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,74 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,55-4,47 (м, 6H), 4,22 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,13 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,12 (кв., $J=6,4$ Гц, 2H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,37-1,31 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=599 [M^+], $R_t=1,15$ мин, УФ чистота=90%.

Промежуточное соединение 64 - Синтез 2-(аминометил)-6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



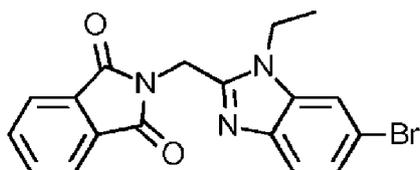
Морфолин (1,10 мл, 12,7 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропокси)-1,3-диэтил-2-((9H-флуорен-9-илметокси)карбонил)аминометил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 63 (90%, 1,03 г, 1,27 ммоль), в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли диэтиловым эфиром (40 мл). Смесь взбалтывали, затем супернатант сливали. Эту процедуру повторяли с дополнительными промывками диэтиловым эфиром (2×20 мл). Полученный таким образом остаток сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-оранжевого пенистого вещества (700 мг, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,94 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,1, 2,2$ Гц, 1H), 6,99-6,83 (м,

1H), 4,56 (кв., J= 7,2 Гц, 4H), 4,24 (с, 2H), 4,12 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,12 (кв., J= 6,6 Гц, 2H), 1,94- 1,84 (м, 2H), 1,42 (т, J= 7,2 Гц, 6H), 1,37 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=377 [M⁺], R_t=0,82 мин, УФ чистота=91%.

Промежуточное соединение 65 - Синтез 2-[(6-бром-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона

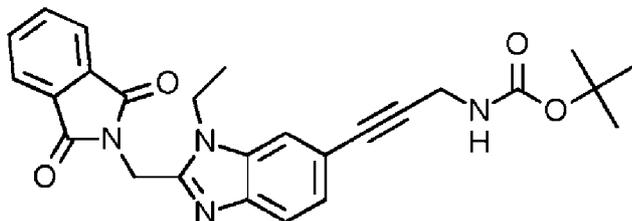


Смесь N-фталойлглицина (13,1 г, 63,8 ммоль), TBTU (21,5 г, 67,0 ммоль) и триэтиламина (14,1 мл, 79,1 ммоль) в DMF (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли раствор 5-бром-1-N-этилбензол-1,2-диамина (13,1 г, 60,9 ммоль) в THF (50 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь добавляли в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (400 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, затем промывали водой и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения в виде светло-серого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество добавляли по порциям к уксусной кислоте (150 мл). Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 2,5 часа, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток распределяли между EtOAc (300 мл) и водой (300 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием и промывали EtOAc (200 мл) и водой (200 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде розового твердого вещества (17,9 г, 76%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (дд, J=5,6, 3,0 Гц, 2H), 7,93-7,88 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,39 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=384 [M(⁷⁹Br)H⁺], 386 [M(⁸¹Br)H⁺], R_t=1,12 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 66 - Синтез трет-бутил N-(3-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}проп-2-ин-1-ил)карбамата

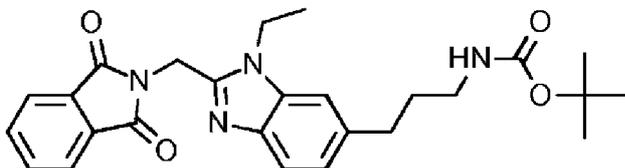


CuI (0,25 г, 1,29 ммоль) добавляли к раствору 2-[(6-бром-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 65 (5,00 г, 13,0 ммоль), и трет-бутил N-(проп-2-ин-1-ил)карбамата (2,40 г, 15,5 ммоль) в DMF (60 мл). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,74 г, 0,64 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (2,92 мл, 19,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 24 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 50:50, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого пенистого вещества (2,45 г, 39%).

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,88 (м, 4H), 7,71 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,16 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,40 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,02 -3,97 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=459 [MH⁺], R_t=1,17 мин, УФ чистота=95%.

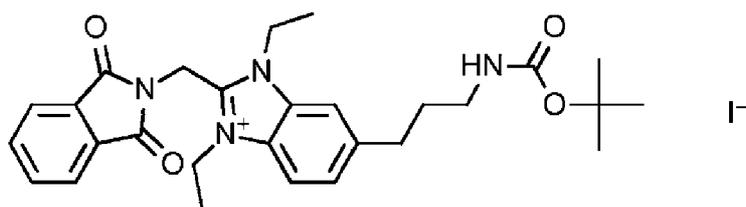
Промежуточное соединение 67 - Синтез трет-бутил N-(3-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}пропил)карбамата



Палладий на углеводе (10% масс., 557 мг) добавляли к раствору трет-бутил N-(3-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}проп-2-ин-1-ил)карбамата, Промежуточного соединения 66 (2,4 г, 5,23 ммоль), в EtOH (120 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 48 часов. К реакционной смеси снова добавляли палладий на углеводе (10% масс., 278 мг) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода еще в течение 24 часов. К реакционной смеси снова добавляли палладий на углеводе (10% масс., 278 мг) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода еще в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали при помощи EtOH (100 мл), MeOH (100 мл), EtOAc (100 мл) и DMF (5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 75:25, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,20 г, 43%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98-7,93 (м, 2H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 2H), 6,97 (дд, $J=8,2, 1,5$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,35 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,69-2,63 (м, 2H), 1,71 (п, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,40-1,35 (м, 12H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=463 [MH $^+$], $R_t=1,07$ мин, УФ чистота=86%.

Промежуточное соединение 68 - Синтез 6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

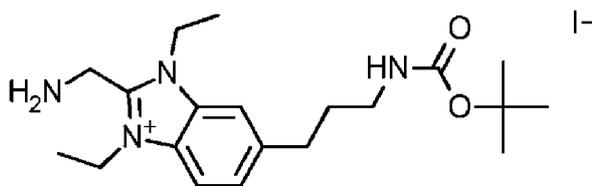


Иодэтан (1,04 мл, 13,0 ммоль) добавляли к раствору трет-

бутил N-(3-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}пропил)карбамата, Промежуточного соединения 67 (86%, 1,20 г, 2,23 ммоль), в MeCN (18 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали и нагревали при 110°C в течение 4 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли иодэтан (1,04 мл, 13,0 ммоль), затем реакционную смесь нагревали при 110°C еще в течение 4 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (1,52 г, >99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,02 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,97-7,93 (м, 3H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,58 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,70-4,66 (м, 4H), 2,93 (кв., J=6,2 Гц, 2H), 2,79 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,44-1,40 (м, 6H), 1,37 (с, 9H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=491 [M $^+$], R_t =1,08 мин, УФ чистота=91%.

Промежуточное соединение 69 - Синтез 2-(аминометил)-6-(3-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

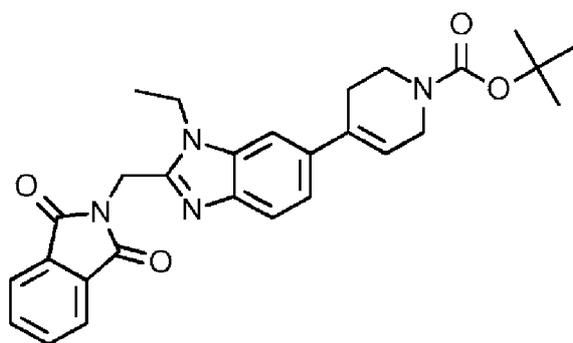


Гидразингидрат (609 мкл, 12,5 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-{[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил)-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 68 (91%, 1,52 г, 2,23 ммоль), в MeOH (20 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 75°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в CH $_2$ Cl $_2$:MeOH (9:1, 20 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого

пенистого вещества (1,21 г, 89%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,51 (дд, $J=8,5, 1,3$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,60-4,52 (м, 4H), 4,26 (с, 2H), 2,93 (каж. кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 2,78 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 6H), 1,37 (с, 9H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=361 [M^+], $R_t=0,81$ мин, УФ чистота=80%.

Промежуточное соединение 70 - Синтез трет-бутил 4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата



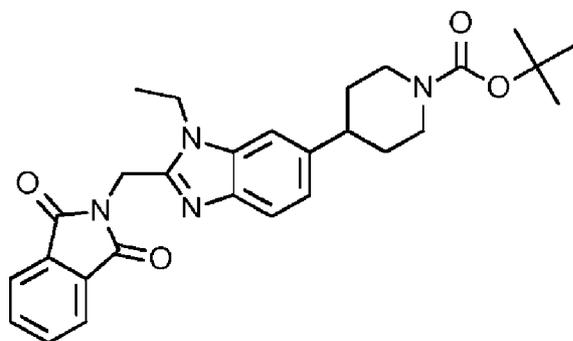
трет-Бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (966 мг, 3,12 ммоль) добавляли к раствору 2-[(6-бром-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 65 (1,00 г, 2,60 ммоль), в диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Добавляли K_2CO_3 (1,08 г, 7,81 ммоль), затем полученную суспензию барботировали азотом в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (190 мг, 0,26 ммоль), затем реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 2 часов при 85°C . Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (50 г). Колонку элюировали EtOAc :гептаном, используя следующий градиент (% EtOAc , колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-50%, 7 кол.об.; 50-79%, 3 кол.об.; 79%, 2 кол.об.; 79-92%, 2 кол.об., 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в

вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (670 мг, 50%).

^1H ЯМР (250 МГц, DMSO-d_6) δ 7,99–7,87 (м, 4H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=8,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,49–4,31 (м, 2H), 4,05–3,97 (м, 2H), 3,56 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,54 (с, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,37 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=487 [MH^+], $R_t=1,18$ мин, УФ чистота=95%.

Промежуточное соединение 71 - Синтез трет-бутил 4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}пиперидин-1-карбоксилата



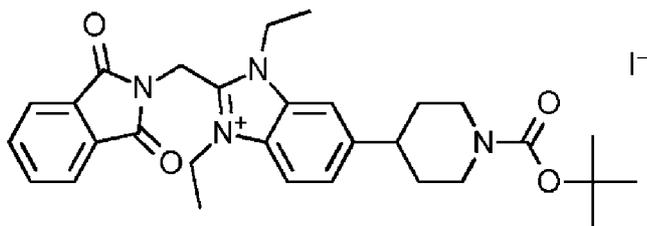
Палладий на углеводе (10% масс., 142 мг) добавляли к раствору трет-бутил 4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 70 (95%, 660 мг, 1,29 ммоль), в EtOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов. К реакционной смеси снова добавляли палладий на углеводе (10% масс., 140 мг) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода еще в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бесцветного масла (635 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (дд, $J=5,6, 2,9$ Гц, 2H), 7,91 (дд, $J=5,6, 3,0$ Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,37 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,33 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=10,4$ Гц, 2H),

2,84-2,75 (м, 2H), 1,78 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,58 (кв.д, $J=12,7, 4,3$ Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=489 [MH⁺], $R_t=1,13$ мин, УФ чистота=93%.

Промежуточное соединение 72 - Синтез 6-{1-[(трет-бутокси) карбонил]пиперидин-4-ил}-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

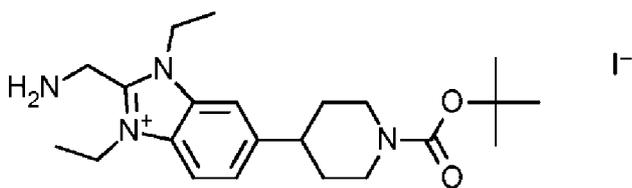


Иодэтан (486 мкл, 6,04 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 71 (93%, 635 мг, 1,21 ммоль), в MeCN (10 мл). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 3 часов при 120°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (765 мг, 84%).

¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07-8,01 (м, 2H), 7,98-7,88 (м, 4H), 7,64 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,69 (кв., $J=7,0$ Гц, 4H), 4,20-4,04 (м, 2H), 3,05-2,71 (м, 3H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,67 (тд, $J=12,3, 3,5$ Гц, 2H), 1,46-1,37 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=517 [M⁺], $R_t=1,06$ мин, УФ чистота=86%.

Промежуточное соединение 73 - Синтез 2-(аминометил)-6-{1-[(трет-бутокси) карбонил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

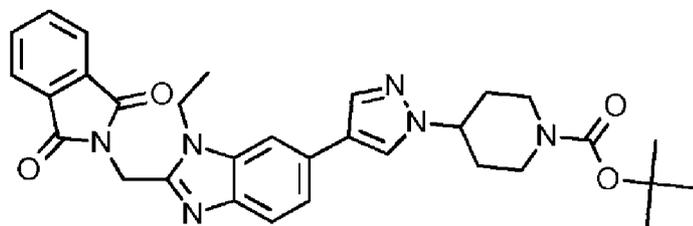


Гидразингидрат (284 мкл, 5,82 ммоль) добавляли к раствору

6-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 72 (86%, 750 мг, 1,00 ммоль), в MeOH (10 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 5 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в CH₂Cl₂:MeOH (9:1, 20 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого пенистого вещества (605 мг, 85%). ¹H ЯМР (250 МГц, DMSO-d₆) δ 7,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,65-4,51 (м, 4H), 4,27 (с, 2H), 4,13 (д, J=13,3 Гц, 2H), 3,02-2,77 (м, 3H), 1,89-1,76 (м, 2H), 1,72-1,58 (м, 2H), 1,47-1,39 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=387 [M⁺], R_t=0,89 мин, УФ чистота=72%.

Промежуточное соединение 74 - Синтез трет-бутил 4-(4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



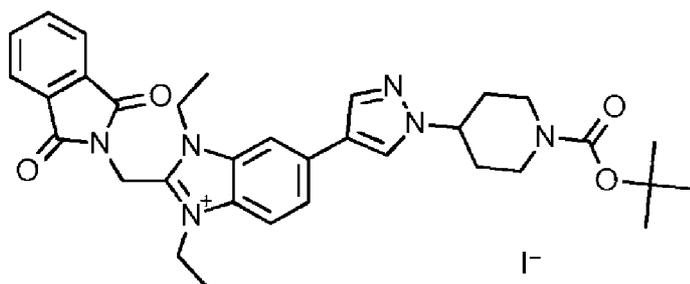
трет-Бутил 4-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (540 мг, 1,43 ммоль) добавляли к раствору 2-[(6-бром-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1,3-диона, Промежуточного соединения 65 (500 мг, 1,30 ммоль), в диоксане (10 мл) и воде (0,5 мл) в толстостенной пробирке. Добавляли CS₂CO₃ (848 мг, 2,60 ммоль), затем полученную суспензию дегазировали путем барботирования потоком азота в течение 10 мин. Добавляли XPhos-Pd-G2 (61 мг, 0,078 ммоль), затем барботирование азотом продолжали еще в течение 5 мин. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме, затем распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (2×50 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (50 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 100:0, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде светло-желтого пенистого вещества (226 мг, 31%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (с, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,94-7,89 (м, 3H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,43 -4,34 (м, 3H), 4,04 (дд, J=15,8, 8,8 Гц, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,81 (кв.д, J=12,4, 4,3 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,42-1,39 (м, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=555 [MН⁺], R_t=1,13 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 75 - Синтез 6-(1-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1H-пиразол-4-ил)-2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



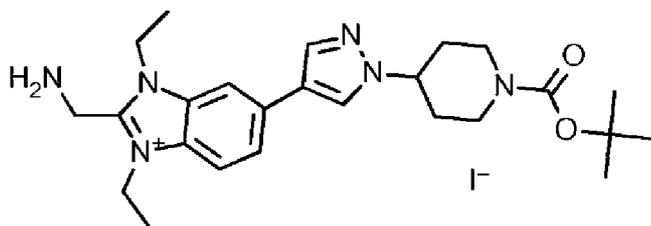
Иодэтан (159 мкл, 1,98 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-(4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 74 (220 мг, 0,397 ммоль), в MeCN (5 мл). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 2 часов при 120°C. Добавляли иодэтан (130 мкл, 1,62 ммоль), затем реакционную смесь нагревали

в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа при 120°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с диэтиловым эфиром. Остаток сушили в вакууме с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (280 мг, 80%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 3H), 7,94-7,89 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,74-4,65 (м, 4H), 4,48-4,35 (м, 1H), 4,06 (д, 2H), 2,95 (шир.с, 2H), 2,08 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,81 (кв.д, $J=12,7, 4,7$ Гц, 2H), 1,49-1,40 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=583 [M^+], $R_t=1,13$ мин, УФ чистота=81%.

Промежуточное соединение 76 - Синтез 2-(аминометил)-6-(1-{1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1H-пиразол-4-ил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



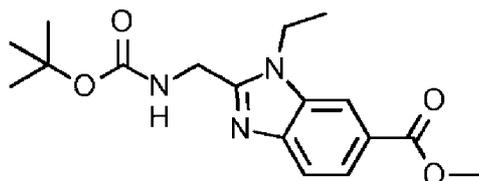
Гидразингидрат (96 мкл, 2,0 ммоль) добавляли к раствору 6-(1-{1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1H-пиразол-4-ил}-2-[1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 75 (81%, 280 мг, 0,32 ммоль), в MeOH (5 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем нагревали при 75°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в CH_2Cl_2 (9:1, 20 мл), затем фильтровали. Полученное таким образом твердое вещество снова промывали CH_2Cl_2 (20 мл). Фильтраты объединяли и упаривали досуха с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (224 мг, >99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,48 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,7, 1,3$ Гц, 1H), 4,62-4,56 (м, 4H), 4,44-4,36 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,07 (д,

$J=10,4$ Гц, 2H), 2,94 (шир.с, 2H), 2,08 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,82 (тт, $J=12,2, 6,2$ Гц, 2H), 1,46-1,40 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=453 [M⁺], $R_t=0,91$ мин, УФ чистота=83%.

Промежуточное соединение 77 - Синтез метил 2-({[(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата



Смесь 2-{{[(трет-бутокси) карбонил] амино}уксусной кислоты (8,57 г, 48,9 ммоль), НАТУ (20,5 г, 53,8 ммоль) и DIPEA (17,0 мл, 97,8 ммоль) в DMF (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли по порциям метил 4-амино-3-(этиламино)бензоат (9,59 г, 48,9 ммоль), затем реакцию промывали при помощи THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

Раствор 2-{{[(трет-бутокси) карбонил] амино}уксусной кислоты (0,857 г, 4,89 ммоль), НАТУ (1,86 г, 4,89 ммоль) и DIPEA (1,70 мл, 9,78 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли в основную реакцию. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор 2-{{[(трет-бутокси) карбонил] амино}уксусной кислоты (0,857 г, 4,89 ммоль), НАТУ (1,86 г, 4,89 ммоль) и DIPEA (1,70 мл, 9,78 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли в основную реакцию. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO₃ (200 мл). Добавляли EtOAc (150 мл) и воду (100 мл), затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×150 мл), затем объединенные органические фазы промывали водой (4×100 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над

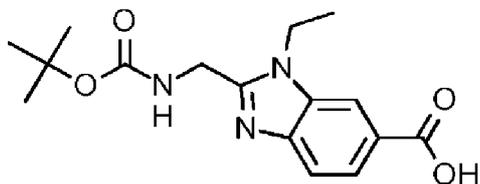
Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением неочищенного промежуточного соединения в виде черного масла (18 г). Масло, полученное таким образом, растворяли в уксусной кислоте (80 мл) и перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем упаривали с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в EtOAc (200 мл), затем фильтровали и промывали при помощи EtOAc, затем сушили в вакууме с получением бледно-розового твердого вещества (6,5 г). Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в EtOAc (200 мл). Полученную суспензию нагревали при 50°C в течение 15 мин, затем давали охладиться до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,43 г). Фильтрат снова фильтровали и твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc:гептаном, затем сушили в вакууме с получением второй партии продукта в виде белого твердого вещества (1,34 г). Фильтрат переносили в делительную воронку, затем экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением желтого твердого вещества, которое суспендировали в минимальном объеме EtOAc:гептана (1:4) и фильтровали, затем сушили в вакууме с получением третьей партии продукта в виде белого твердого вещества (1,77 г). Фильтрат из первого фильтрования переносили в делительную воронку, затем экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением темно-коричневого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в EtOAc (50 мл), затем фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением четвертой партии продукта в виде белого твердого вещества (3,4 г). Фильтрат упаривали с получением темного твердого вещества (8 г). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в CH_2Cl_2 , затем упаривали на диоксиде кремния (16 г). Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-

хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, увеличивая градиент линейно от 0: 100 до 100:0, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением коричневого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в EtOAc:гептане (1:4, 20 мл), затем фильтровали. Твердое вещество промывали EtOAc:гептаном, затем сушили в вакууме с получением пятой партии продукта в виде белого твердого вещества (1,45 г). Фильтрат концентрировали в вакууме, затем остаток суспендировали в EtOAc, фильтровали и сушили в вакууме с получением шестой партии продукта в виде не совсем белого твердого вещества (0,32 г). Эти 6 партий твердого вещества объединяли в виде суспензии в EtOAc, затем упаривали и сушили в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (10,7 г, 66%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,47 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,35 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,46-1,22 (м, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=334 [MH $^+$], $R_t=0,98$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 78-2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновая кислота



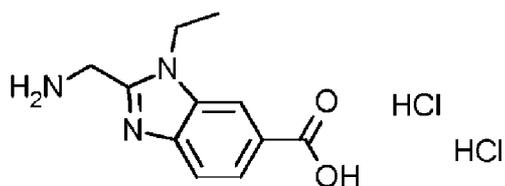
Водный раствор LiOH (2,0 M, 16 мл, 32 ммоль) добавляли к суспензии метил 2-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата, Промежуточного соединения 77 (6,91 г, 20,7 ммоль), в THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в

вакууме, затем полученное твердое вещество суспендировали в воде (50 мл). Добавляли по каплям водный раствор HCl (2 М) до доведения до pH 4. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество промывали минимальным количеством воды и MeCN, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (6,05 г, 90%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,77 (с, 1H), 8,18-8,07 (м, 1H), 7,80 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 4,47 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,34 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,46-1,21 (м, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=320 [MH $^+$], $R_t=0,84$ мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 79 - Синтез 2-(аминометил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновой кислоты дигидрохлорида

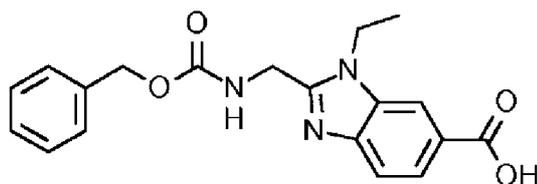


Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 14 мл, 56 ммоль) добавляли к суспензии 2-({[(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновой кислоты, Промежуточного соединения 78 (3,55 г, 11,1 ммоль), в MeCN (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением белого твердого вещества (3,39 г, 98%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,78 (с, 3H), 8,25 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=8,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,38 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=220 [MH $^+$], $R_t=0,16$ мин, ELS чистота=94%.

Промежуточное соединение 80 - Синтез 2-({[(бензилокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновой кислоты

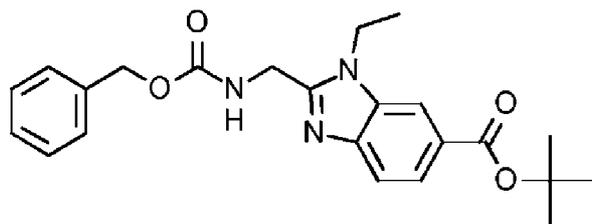


NaHCO₃ (4,83 г, 57,5 ммоль) добавляли по порциям к охлажденной (0°C) суспензии дигидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновой кислоты, Промежуточного соединения 79 (4,20 г, 14,4 ммоль), в воде (40 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем добавляли по каплям раствор бензил 2,5-диоксопирролидин-1-илкарбоната (3,94 г, 15,8 ммоль) в THF (40 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16. Полученную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (3×10 мл). Объединенные водные фазы подкисляли до pH 5 добавлением водного раствора HCl (2 М), что приводило к осаждению твердого вещества. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (3,5 г, 69%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,97 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42-7,09 (м, 5H), 5,06 (с, 2H), 4,54 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,33 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=354 [MH⁺], R_t=0,89 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 81 - трет-бутил 2-({ [(бензилокси) карбонил] амино }метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилат



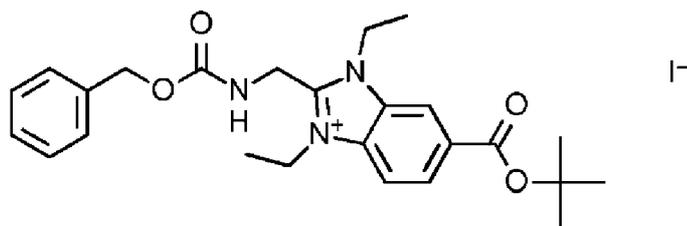
1,1-Ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамина (6,77 мл, 28,3

ммоль) добавляли к суспензии 2-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновой кислоты, Промежуточного соединения 80 (2,50 г, 7,08 ммоль), в α, α, α -трифтортолуоле (50 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли по каплям 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамина (6,77 мл, 28,3 ммоль) в течение 15 мин. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до 50°C, затем добавляли по каплям 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамина (3,38 мл, 14,15 ммоль) в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 0,5 часа, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бежевого твердого вещества (2,5 г). Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в MeCN (10 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (2,30 г, 79%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (с, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,76 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 4,55 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,38-4,25 (м, 2H), 1,57 (с, 9H), 1,29 (м, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=410 [MH⁺], R_t=1,17 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 82 - Синтез 2-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-[(трет-бутоксид)карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



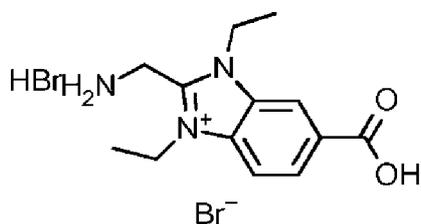
Три реакции осуществляли независимо, как описано ниже, затем объединяли для последующей обработки. Реакция 1: суспензию трет-бутил 2-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата, Промежуточного соединения 81 (800 мг, 1,95 ммоль), и иодэтана (629 мкл, 7,82 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 2 часов при 120°C. Реакционную смесь снова обрабатывали иодэтаном (629 мкл, 7,82 ммоль), затем реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения еще в течение 2 часов при 120°C. Реакция 2: суспензию трет-бутил 2-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата, Промежуточного соединения 81 (800 мг, 1,95 ммоль), и иодэтана (629 мкл, 7,82 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 1 часа 45 мин при 120°C. Реакционную смесь снова обрабатывали иодэтаном (629 мкл, 7,82 ммоль), затем реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения еще в течение 1,5 часа при 120°C. Реакция 3: суспензию трет-бутил 2-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-1-этил-1Н-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата, Промежуточного соединения 81 (700 мг, 1,71 ммоль), и иодэтана (591 мкл, 6,84 ммоль) в MeCN (10 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 1,5 часа при 120°C. Реакционную смесь снова обрабатывали иодэтаном (629 мкл, 7,82 ммоль), затем реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения еще в течение 1,5 часа при 120°C. Эти три реакции объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-31%, 5 кол.об.; 31%, 4 кол.об.; 31-59%, 6 кол.об.; 59-100%, 3 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции

объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого пенистого вещества (2,13 г, 67%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,43 (т, J=5,1 Гц, 1H), 8,22-8,12 (м, 2H), 7,42-7,27 (м, 5H), 5,06 (с, 2H), 4,90 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,79-4,59 (м, 4H), 1,61 (с, 9H), 1,47-1,36 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=438 [M $^+$], R $_t$ =1,07 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 83 - Синтез 2-(аминометил)-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия гидробромида бромида

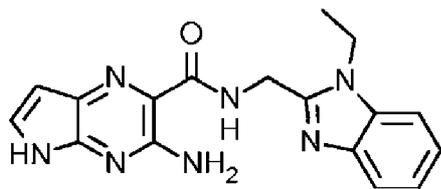


HBr раствор в AcOH (33% масс., 4,28 мл, 18,8 ммоль) добавляли к раствору 2-({[(бензилокси)карбонил]амино}метил)-6-[(трет-бутоксикарбонил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия]иодида, Промежуточного соединения 82 (2,13 г, 3,77 ммоль), в AcOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Полученную суспензию концентрировали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с MeCN. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в минимальном объеме MeCN, затем фильтровали и сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,52 г, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,31-8,20 (м, 2H), 4,85-4,63 (м, 6H), 1,53-1,40 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=248 [M $^+$], R $_t$ =0,15 мин, ELS чистота=100%.

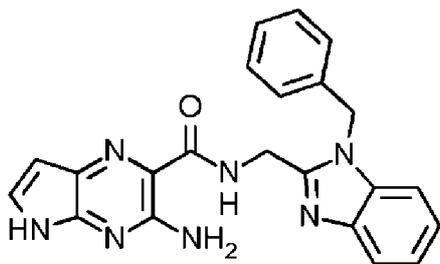
Промежуточное соединение 84 - Синтез 3-амино-N-[(1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксиамида



(1-Этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метанаминий хлорид (380 мг, 1,79 ммоль) добавляли к раствору литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (300 мг, 1,63 ммоль), HBTU (927 мг, 2,44 ммоль) и DIPEA (852 мкл, 4,89 ммоль) в DMF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли дополнительное количество HBTU (450 мг, 1,18 ммоль) и реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 5 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (80 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% NH_4OH с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-45%, 15 кол.об.; 45-90%, 4 кол.об.; 90%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (78 мг, 11%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,46 (с, 1H), 9,08 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 7,38-7,10 (м, 4H), 6,44 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,33 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,32 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=336 [MH^+], $R_t=0,87$ мин, УФ чистота=79%.

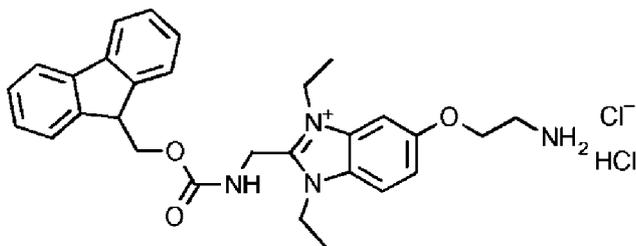
Промежуточное соединение 85 - Синтез 3-амино-N-[(1-бензил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксамида



Смесь литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пирозин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,27 ммоль), НВТУ (113 мг, 0,272 ммоль) и DIPEA (142 мкл, 0,815 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли (1-бензил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метанаминийхлорид (82 мг, 0,30 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество НВТУ (60 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% NH_4OH с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-33%, 11 кол.об.; 33-58%, 6 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (39 мг, 35%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,43 (с, 1H), 9,06 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,31-7,12 (м, 9H), 6,43 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,77 (д, $J=5,6$ Гц, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=398 [MH^+], $R_t=0,97$ мин, УФ чистота=96%.

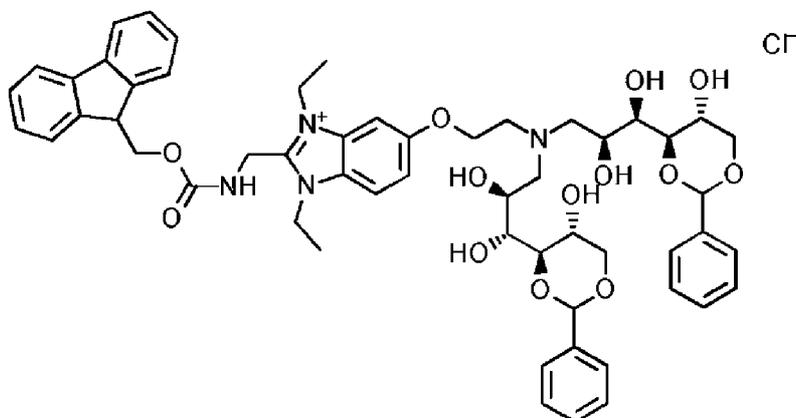
Промежуточное соединение 86 - Синтез гидрохлорида 5-(2-аминоэтокси)-1,3-диэтил-2-[[[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}амино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 14 мл, 56 ммоль) добавляли к смеси 6-(2-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}этокси)-1,3-диэтил-2-{{[(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил]амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 58 (4,28 г, 6,01 ммоль), в MeCN (50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого/оранжевого пенистого вещества (3,87 г, 98%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,15 (с (шир.), 3H), 7,99 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,69-7,60 (м, 3H), 7,38-7,30 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,3 Гц, 2H), 4,75 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,58-4,45 (м, 6H), 4,34 (т, J=4,9 Гц, 2H), 4,22 (т, J=6,0 Гц, 1H), 1,37-1,30 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=485 [M⁺], R_t=0,84 мин, УФ чистота=85%.

Промежуточное соединение 87 - Синтез 5-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этокси)-1,3-диэтил-2-[[[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил]амино]метил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

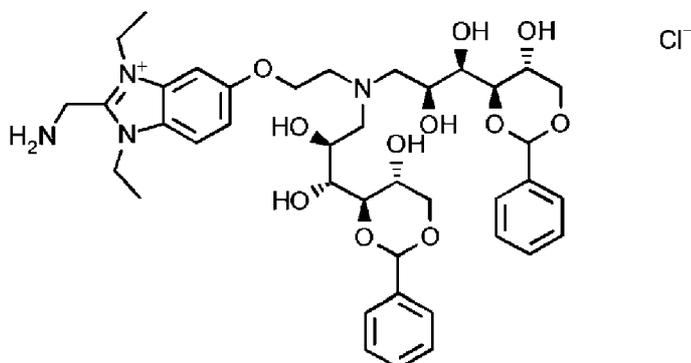


Смесь 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (95%, 6,67 г, 23,6 ммоль), гидрохлорида 5-(2-аминоэтокси)-1,3-диэтил-2-[[[(9H-

флуорен-9-ил) метокси] карбонил} амино) метил] -1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 86 (85%, 3,87 г, 5,91 ммоль), и АсОН (1,35 мл, 23,6 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH₃ (1,48 г, 23,6 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Снова добавляли MeOH (40 мл), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 24 часов. Снова добавляли MeOH (80 мл), затем реакцию смесь снова обрабатывали 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой (95%, 1,60 г, 5,67 ммоль), АсОН (0,34 мл, 5,94 ммоль) и NaCNBH₃ (0,38 г, 6,05 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 92 часов, затем добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO₃ (250 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали водой и сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-розового твердого вещества (6,43 г, 89%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=990 [M⁺], 496 [(M⁺)+H⁺], R_t=0,93 мин, УФ чистота=84%.

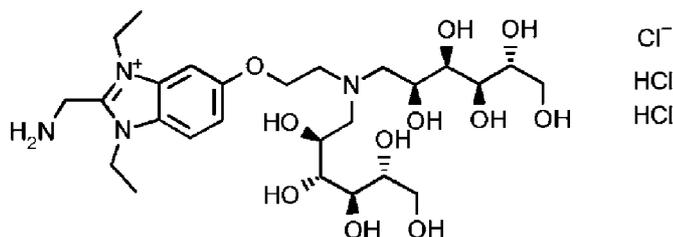
Промежуточное соединение 88-2- (аминометил)-5-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ий хлорид



Морфолин (4,77 мл, 55,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 5-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этокси)-1,3-диэтил-2-[[[(9H-флуорен-9-ил) метокси] карбонил} амино) метил]-1H-1,3-

бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 87 (84% 6,42 г, 5,26 ммоль), в THF (60 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл). Полученную суспензию взбалтывали, затем суспензию сливали, оставляя вязкое масло. К масляному остатку снова добавляли диэтиловый эфир (80 мл), затем смесь обрабатывали ультразвуком. Полученную суспензию снова сливали оставляя вязкое масло. Способ повторяли еще раз с диэтиловым эфиром (80 мл), затем полученное вязкое масло сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-фиолетового пенистого вещества (4,39 г, 85%). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=767 [M⁺], 384 [(M⁺)+H⁺], R_t=0,75 мин, УФ чистота=82%.

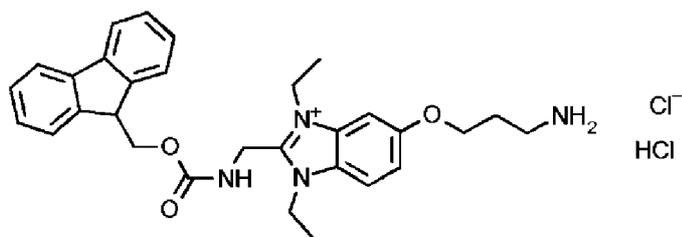
Промежуточное соединение 89 - Синтез дигидрохлорида 2-(аминометил)-5-(2-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}этокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



Смесь 2-(аминометил)-5-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 88 (82%, 1,50 г, 1,53 ммоль), и водного раствора HCl (2,0 M, 25 мл, 50 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток растворяли в воде (10 мл) и лиофилизировали с получением продукта в виде бледно-фиолетового пенистого вещества (1,53 г, >99%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=591 [M⁺], 296 [(M⁺)+H⁺], R_t=0,13 мин, УФ чистота=70%.

Промежуточное соединение 90 - Синтез гидрохлорида 5-(3-аминопропокси)-1,3-диэтил-2-[[[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил]амино]метил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

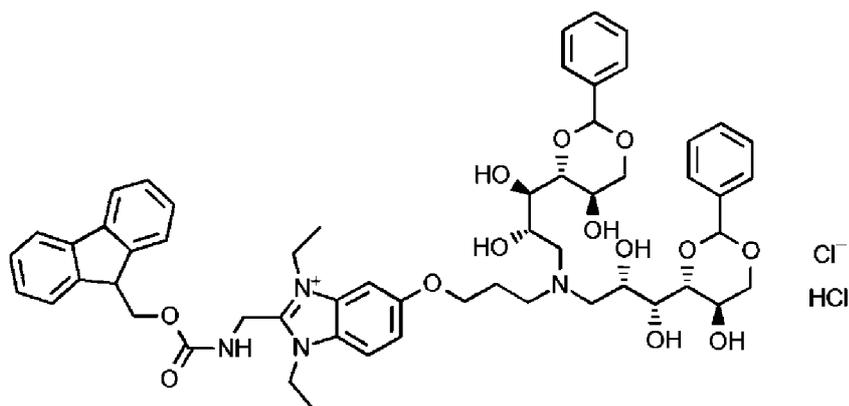


Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 3,3 мл, 13 ммоль) добавляли к смеси 6-(3-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}пропокси)-1,3-диэтил-2-({{(9H-флуорен-9-илметокси)карбонил)амино}метил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 63 (95%, 1,00 г, 1,31 ммоль), в MeCN (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде вязкого желтого масла (875 мг, >99% - выход, скорректированный на 15% масс. остаточного диоксана, наблюдаемого в ЯМР).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,30 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,00-7,85 (м, 6H), 7,65-7,59 (м, 3H), 7,37 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 4,76 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,58-4,46 (м, 6H), 4,27-4,19 (м, 3H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,34 (т, $J=7,1$ Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=499 [M^+], $R_t=0,89$ мин, УФ чистота=98%.

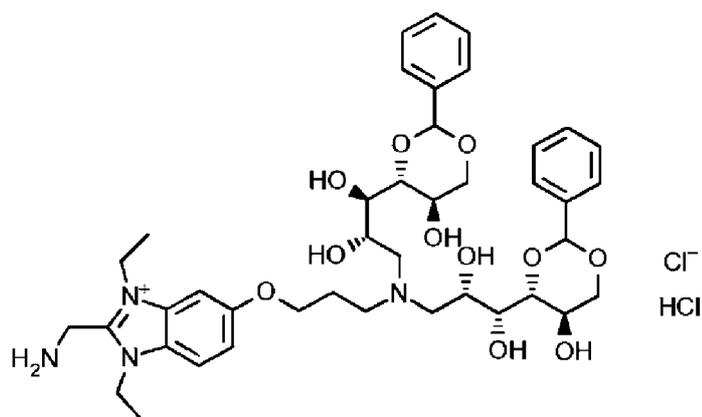
Промежуточное соединение 91 - Синтез гидрохлорида 5-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-2-({{(9H-флуорен-9-ил)метокси}карбонил)амино)метил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



Смесь 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (1,43 г, 5,32 ммоль), гидрохлорида 5-(3-аминопропокси)-1,3-диэтил-2-([[(9Н-флуорен-9-ил)метокси]карбонил]амино)метил]-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 90 (85%, 875 мг, 1,30 ммоль), и АсОН (305 мкл, 5,32 ммоль) в MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH₃ (334 мг, 5,32 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Добавляли дополнительное количество 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (500 мг, 1,86 ммоль) и АсОН (110 мкл, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа, затем добавляли NaCNBH₃ (115 мг, 1,83 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) в течение 5 мин, в результате чего образовывался белый осадок. Полученную суспензию фильтровали и собранное твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,39 г, 60%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=503 [(M⁺)+H⁺], R_t=1,00 мин, УФ чистота=60%.

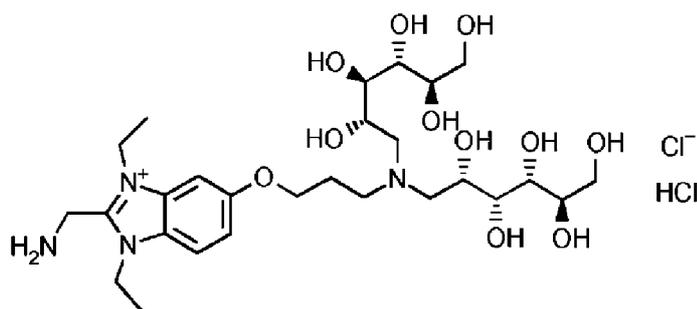
Промежуточное соединение 92 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-5-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



Морфолин (659 мкл, 7,62 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида 5-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 91 (60%, 1,32 г, 0,762 ммоль), в THF (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком, затем суспензию сливали, оставляя вязкое масло. К масляному остатку снова добавляли диэтиловый эфир (20 мл), затем смесь обрабатывали ультразвуком. Полученную суспензию снова сливали, оставляя вязкое масло. Способ повторяли еще раз с диэтиловым эфиром (20 мл), затем полученное вязкое масло сушили в вакууме с получением продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества (639 мг, 79%). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=781 [M⁺], 391 [(M⁺)+H⁺], R_t=0,78 мин, УФ чистота=80%.

Промежуточное соединение 93 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-5-(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

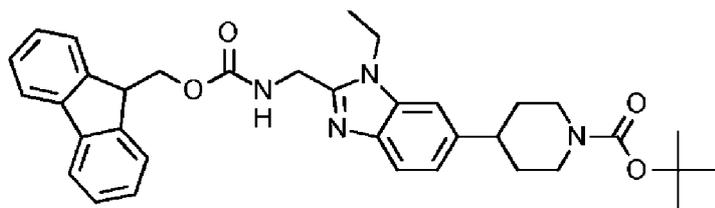


Смесь гидрохлорида 2-(аминометил)-5-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 92 (80%, 375 мг, 0,367 ммоль), и водного раствора HCl (2,0 M, 8,0 мл, 16 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разбавляли водой и лиофилизировали с получением продукта в виде бледно-оранжевого твердого вещества (305 мг, 98%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=605 [M⁺], 303 [(M⁺)+H⁺], R_t=0,13 мин, УФ чистота=80%.

Промежуточное соединение 94 - Синтез трет-бутил 4-{1-этил-2-[[[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил]амино]метил}-1H-1,3-

бензодиазол-6-ил}пиперидин-1-карбоксилата



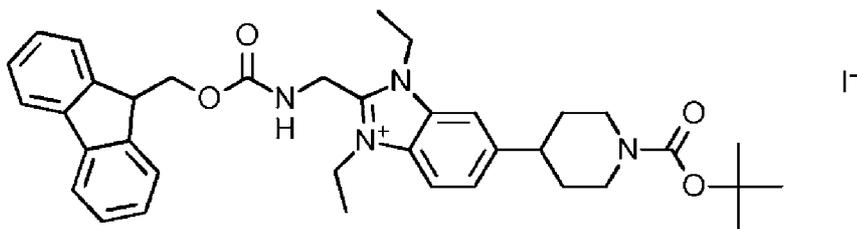
Стадия 1: Суспензию гидразингидрата (1,27 мл, 1,31 ммоль) и трет-бутил 4-{2-[(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индол-2-ил)метил]-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 71 (2,56 г, 5,24 ммоль), в MeOH (30 мл) нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2,5 часа, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию оставляли выстаиваться при комнатной температуре в течение 16 часов, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали при помощи CH₂Cl₂, затем фильтрат концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с MeCN с получением промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (1,24 г). Стадия 2: Раствор (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 9H-флуорен-9-илметилкарбоната (1,16 г, 3,43 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин к смеси промежуточного соединения со стадии 1 и NaHCO₃ (576 мг, 6,86 ммоль) в MeCN (40 мл) и воде (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа, затем распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в MeCN (150 мл) при кипячении с обратным холодильником и при обработке ультразвуком с различными интервалами. Полученной суспензии давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали. Собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,52 г, 50% для 2 стадий).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99 (с, 1H), 7,88 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,44-7,37

(м, 3H), 7,31 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,48 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,32 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,23 (т, J=6,9 Гц, 3H), 4,15-4,05 (м, 2H), 2,95-2,75 (м, 3H), 1,80 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,65-1,52 (м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=581 [MH⁺], R_t=1,12 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 95 - Синтез 6-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-2-[[{(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}амино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

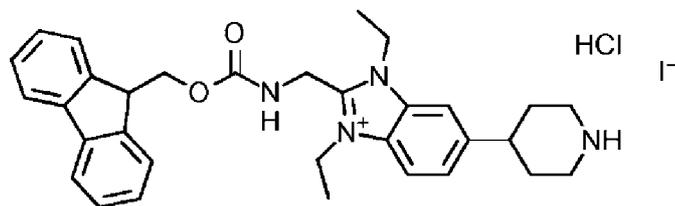


Суспензию трет-бутил 4-{1-этил-2-[[{(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}амино)метил]-1H-1,3-бензодиазол-6-ил}пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 94 (1,55 г, 2,67 ммоль), и иодэтана (1,07 мл, 13,4 ммоль) в MeCN (20 мл) нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 2,5 часа при 120°C. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeOH, используя следующий градиент (%MeOH, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-2,3%, 5 кол.об.; 2,3%, 2 кол.об.; 2,3-10%, 7 кол.об., 10%, 7 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде светло-розового пенистого вещества (1,60 г, 75%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 2H), 7,86 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,7 Гц, 3H), 7,35 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,25 (т, J=7,3 Гц, 2H), 4,76 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,59-4,44 (м, 6H), 4,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,00-2,80 (м, 3H), 1,83 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,66 (кв.д, J=12,5, 4,0 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,34 (т, J=7,0 Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=609 [M⁺], R_t=1,11 мин, УФ чистота=92%.

Промежуточное соединение 96 - Синтез гидрохлорида 1,3-диэтил-2- [({ [(9H-флуорен-9-ил) метокси] карбонил } амино) метил] -6-(пиперидин-4-ил) -1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

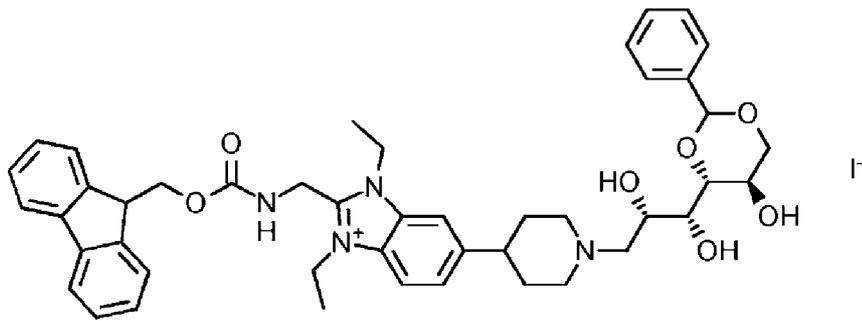


Раствор HCl в диоксане (4,0 M, 2,0 мл, 8,0 ммоль) добавляли к раствору 6-{1-[(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил]-1,3-диэтил-2-[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}аминометил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 95 (1,59 г, 1,99 ммоль), в MeCN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с MeCN (3×25 мл) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,34 г, >99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (шир.с, 1H), 8,87 (шир.с, 1H), 8,35 (т, J=5,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J =8,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,24 (т, J=7,4 Гц, 2H), 4,77 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,61-4,50 (м, 4H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,21 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,42 (д, 1H), 3,15-2,96 (м, 4H), 2,04-1,91 (м, 4H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=509 [M $^+$], R $_t$ =0,85 мин, УФ чистота=100%.

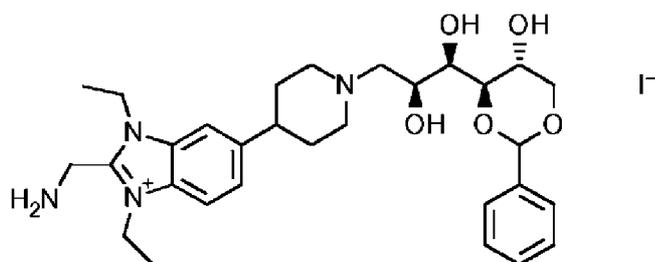
Промежуточное соединение 97 - Синтез 6-{1-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-2-[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}аминометил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



Раствор гидрохлорида 1,3-диэтил-2-[[[(9H-флуорен-9-ил) метокси] карбонил} амино) метил]-6-(пиперидин-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 96 (1,33 г, 1,98 ммоль), 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (1,06 г, 3,95 ммоль) и АсОН (226 мкл, 3,95 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH₃ (248 мг, 3,95 ммоль), затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (1,06 г, 3,95 ммоль) и АсОН (226 мкл, 3,95 ммоль), затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH₃ (150 мг, 2,37 ммоль), затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре еще в течение 16 часов. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) в течение 5 мин, затем полученной суспензии давали выстояться при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой (100 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (1,24 г, 57%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=381 [(M⁺)+H⁺], R_t=0,94 мин, УФ чистота=81%.

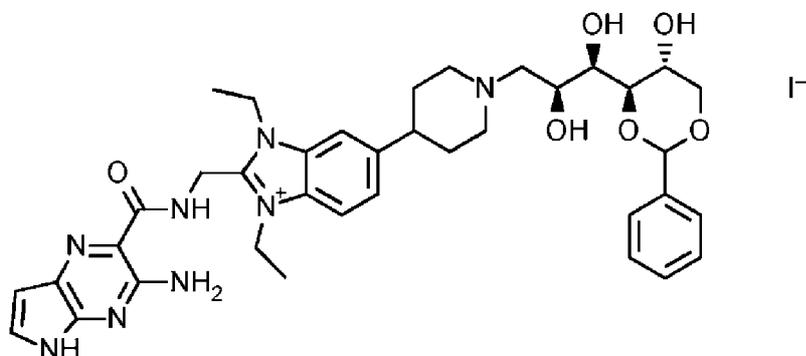
Промежуточное соединение 98 - Синтез 2-(аминометил)-6-{1 - [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



Морфолин (370 мкл, 11,3 ммоль) добавляли к суспензии 6- $\{1-[(2S, 3R)-2, 3\text{-дигидрокси-}3-[(4R, 5R)-5\text{-гидрокси-}2\text{-фенил-}1, 3\text{-диоксан-}4\text{-ил}] \text{пропил}] \text{пиперидин-}4\text{-ил}\}-1, 3\text{-диэтил-}2-[\{[(9H\text{-флуорен-}9\text{-ил}) \text{метокси}] \text{карбонил}\} \text{амино}) \text{метил}\}-1H\text{-}1, 3\text{-бензодиазол-}3\text{-ия} \text{иодида}$, Промежуточного соединения 97 (81% 1,00 г, 0,90 ммоль), в THF (10 мл). Полученную суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (25 мл). Образовавшийся белый осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (25 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (615 мг, 92%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=539 [M⁺], $R_t=0,73$ мин, УФ чистота=90%.

Промежуточное соединение 99 - Синтез 2- $\{[(3\text{-амино-}5H\text{-пирроло}[2, 3\text{-}b] \text{пиазин-}2\text{-ил}) \text{формамидо}) \text{метил}\}-6-\{1-[(2S, 3R)-2, 3\text{-дигидрокси-}3-[(4R, 5R)-5\text{-гидрокси-}2\text{-фенил-}1, 3\text{-диоксан-}4\text{-ил}] \text{пропил}] \text{пиперидин-}4\text{-ил}\}-1, 3\text{-диэтил-}1H\text{-}1, 3\text{-бензодиазол-}3\text{-ия} \text{иодида}$

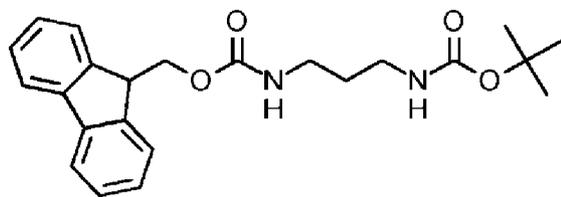


Гидрохлорид имидазола (55 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору 2-(аминометил)-6- $\{1-[(2S, 3R)-2, 3\text{-дигидрокси-}3-[(4R, 5R)-5\text{-гидрокси-}2\text{-фенил-}1, 3\text{-диоксан-}4\text{-ил}] \text{пропил}] \text{пиперидин-}4\text{-ил}\}-1, 3\text{-}$

диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 98 (352 мг, 0,475 ммоль), и 2-(1Н-имидазол-1-карбонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-амин, Промежуточного соединения 4 (181 мг, 0,790 ммоль), в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на С18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-6%, 4 кол.об.; 6-20%, 7 кол.об.; 20-24%, 1 кол.об.; 24-33%, 1 кол.об.; 33%, 1 кол.об.; 33-43%, 1 кол.об.; 43-100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (401 мг, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,72 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=3,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 3H), 6,42 (дд, $J=3,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,06 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,77-4,63 (м, 4H), 4,23-4,10 (м, 3H), 3,87 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 3,85-3,64 (м, 4H), 3,59 (дт, $J=20,8, 10,7$ Гц, 4H), 3,38 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=10,2$ Гц, 2H), 3,07 (т, $J=11,4$ Гц, 2H), 2,19-1,85 (м, 4H), 1,41 (тд, $J=7,2, 2,4$ Гц, 6H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=350 [(M $^+$)+H $^+$], $R_t=0,81$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 100 - Синтез трет-бутил N-[3-((9Н-флуорен-9-ил) метокси) карбонил} амино) пропил] карбамата



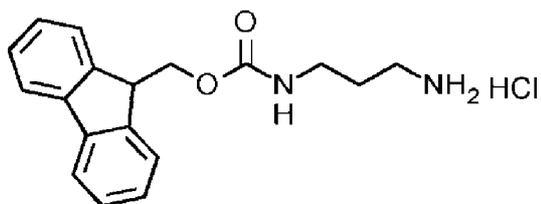
Раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил 9Н-флуорен-9-илметилкарбоната (3,87 г, 11,5 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин к смеси NaHCO_3 (1,93 г, 23,0 ммоль) и трет-бутил N-(3-аминопропил)карбамата (2,00 г, 11,5 ммоль) в MeCN (40 мл) и воде (40 мл). Полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 часа, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой (2×20 мл), затем MeCN (2×20 мл), затем сушили в вакууме с получением белого твердого вещества (1,28 г). Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в EtOAc (10 мл), затем фильтровали. Собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением первой партии продукта в виде белого твердого вещества (1,24 г). MeCN/водный фильтрат концентрировали в вакууме, затем полученный остаток распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (2×50 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (2,30 г). Полученное таким образом твердое вещество объединяли с фильтратом из суспендирования в EtOAc, затем объединенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали смесью гептан:EtOAc:MeOH с использованием следующего градиента: 100:0:0, 3 кол.об.; 100:0:0-81:19:0, 3 кол.об.; 81:19:0%, 2 кол.об.; 81:19:0-61:39:0, 3 кол.об.; 61:39:0, 5 кол.об.; 61:39:0-12:88:0, 8 кол.об.; 12:88:0-0:100:0, 2 кол.об.; 0:100:0, 1 кол.об.; 0:100:0-0:93:7, 4 кол.об.; 0:93:7, 3 кол.об.; 0:93:7-0:91:9, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением второй партии продукта в виде белого твердого вещества (2,60 г), которое было аналитически идентично первой партии. Общий выход=3,84 г (84%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,73-7,59 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,22 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,29 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,04-2,78 (м, 4H), 1,56-1,43 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=419 [(M⁺Na)⁺], R_t=1,25 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 101 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-(3-аминопропил)карбамат гидрохлорида

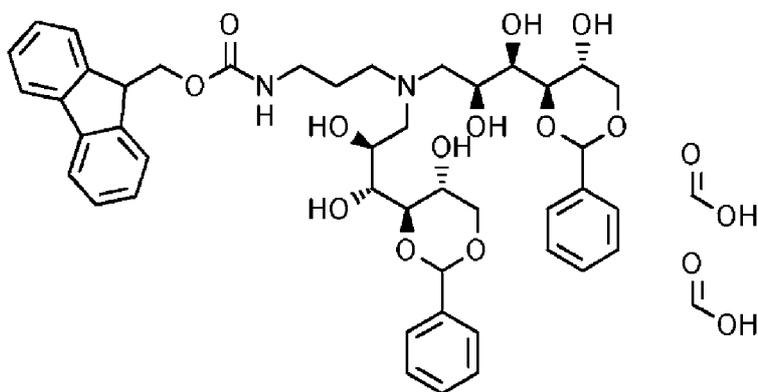


Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 8,0 мл, 32 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-(3-{[(9H-флуорен-9-илметокси) карбонил] амино}пропил) карбамата, Промежуточного соединения 100 (2,60 г, 6,56 ммоль), в MeCN (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали при помощи MeCN, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,89 г, 87%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95-7,77 (м, 5H), 7,68 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,37-7,29 (м, 2H), 4,33 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 2H), 2,81-2,71 (м, 2H), 1,76-1,64 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=297 [MH $^+$], $R_t=0,91$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 102 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропил) карбамата; муравьиной кислоты

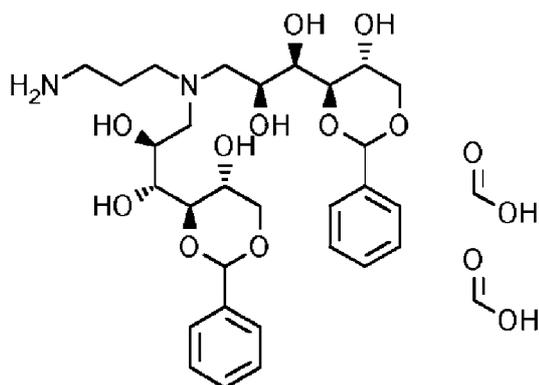


Смесь 9H-флуорен-9-илметил N-(3-аминопропил) карбамат гидрохлорида, Промежуточного соединения 101 (900 мг, 2,70 ммоль), и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (1,45 г, 5,41 ммоль) в MeOH (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение

1,5 часа. Добавляли АсОН (0,31 мл, 5,4 ммоль) и NaCNBH₃ (340 мг, 5,41 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (1,45 г, 5,41 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли NaCNBH₃ (340 мг, 5,41 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 114 часов. Добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) в течение 10 мин, затем полученную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×50 мл), водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (2,25 г). Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-29%, 4 кол.об.; 29-39%, 2 кол.об.; 39%, 2 кол.об.; 39-47%, 1 кол.об.; 47-73%, 1 кол.об.; 73-100%, 1 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,12 г, 49%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (м, 1H), 7,88 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,45-7,37 (м, 6H), 7,36-7,25 (м, 8H), 7,24-7,16 (м, 1H), 5,49-5,39 (м, 2H), 5,27-5,01 (м, 2H), 4,32-4,25 (м, 2H), 4,23-4,16 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,84-3,74 (м, 4H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,64-3,56 (частично закрытый м, 2H), 3,53-3,45 (закрытый м, 2H), 2,99-2,89 (закрытый м, 2H), 2,68-2,54 (закрытый м, 6H), 1,60-1,48 (м, 2H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=801 [MH⁺], R_t=1,01 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 103 - Синтез (1R,2S)-3-[(3-аминопропил) [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино]-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола; бис(муравьиной кислоты)

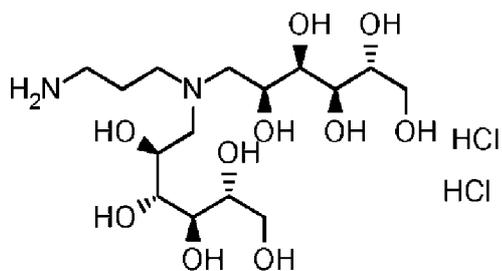


Диэтиламин (1,44 мл, 14,0 ммоль) добавляли к раствору 9Н-флуорен-9-илметил N-(3-{бис [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропил)карбамата; муравьиной кислоты, Промежуточного соединения 102 (1,32 г, 1,40 ммоль), в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-18%, 3 кол.об.; 18%, 2 кол.об.; 18-26%, 2 кол.об.; 26-100%, 2 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (710 мг, 80%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36-8,24 (м, 2H), 7,44-7,38 (м, 4H), 7,38-7,29 (м, 6H), 5,44 (с, 2H), 4,18-4,08 (закрытый м, 2H), 3,87-3,75 (закрытый м, 4H), 3,73-3,65 (закрытый м, 2H), 3,63-3,56 (закрытый м, 2H), 3,53-3,44 (закрытый м, 2H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,75-2,55 (закрытый м, 6H), 1,78-1,65 (м, 1H), 1,55 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=579 [MH $^+$], R_t =0,74 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 104 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-[(3-аминопропил) [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида

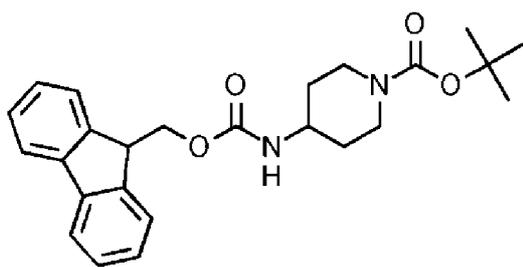


Смесь (1R,2S)-3-[(3-аминопропил)[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино]-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола; бис(муравьиной кислоты), Промежуточного соединения 103 (335 мг, 0,50 ммоль), и водного раствора HCl (2 М, 5 мл, 10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток подвергали азеотропной перегонке с MeCN (3×10 мл) с получением продукта в виде бесцветного вязкого масла (235 мг, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 4,25-4,18 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,74-3,64 (м, 6H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,50-3,39 (м, 4H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,22-2,13 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=403 [MH $^+$], R_t =0,12 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 105 - Синтез трет-бутил 4-({[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}амино)пиперидин-1-карбоксилата



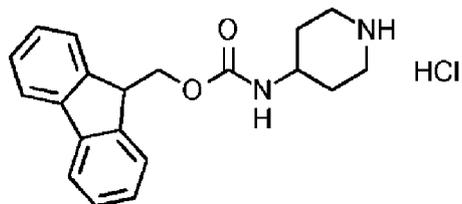
Раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил 9H-флуорен-9-илметилкарбоната (5,05 г, 15,0 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли по каплям в течение 20 мин к смеси трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (3,00 г, 15,0 ммоль) и NaHCO_3 (2,52 г, 30,0 ммоль) в MeCN (50 мл) и вод (50 мл). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (100 мл) и

насыщенным солевым раствором (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого пеннистого вещества (6,20 г, 95%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,33 (тд, $J=7,4, 0,9$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,21 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,84 (шир.д, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,52-3,40 (м, 1H), 2,80 (шир.с, 2H), 1,70 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,20-1,29 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=445 [$(\text{M}^+\text{Na})^+$], $R_t=1,38$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 106 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-(пиперидин-4-ил)карбамат гидрохлорида



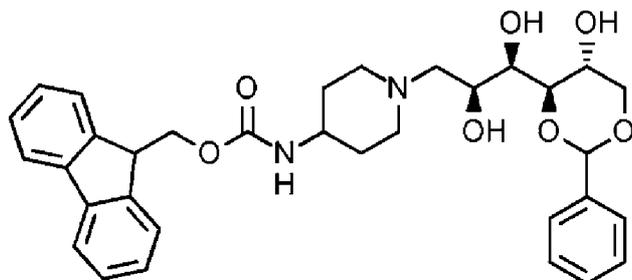
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 11 мл, 44 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-({[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}амино)пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 105 (6,20 г, 14,7 ммоль), в MeCN (100 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси снова добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 2,0 мл, 8,0 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, затем собранное твердое вещество промывали при помощи MeCN , затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (4,60 г, 87%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,85 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 4,33 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,22 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,21 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,96-2,88 (м, 2H), 1,88 (д, $J=12,1$ Гц, 2H), 1,67-

1,50 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=323 [MH⁺], R_t =0,89 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 107 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-{1-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]пиперидин-4-ил}карбамата



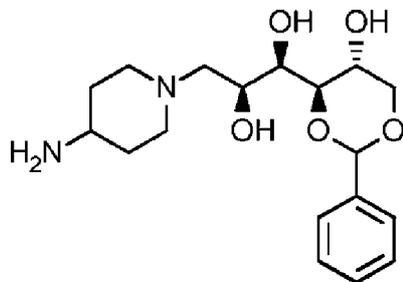
4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (2,99 г, 11,2 ммоль) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил N-(пиперидин-4-ил)карбамат гидрохлорида, Промежуточного соединения 106 (2,00 г, 5,57 ммоль), в MeOH (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли AcOH (670 мкл, 11,7 ммоль) и NaCNBH₃ (700 мг, 11,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) в течение 10 мин. Полученную смесь распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), водой (2×100 мл) и насыщенным солевым раствором (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (3,13 г, 92%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,78 (д, J= 7,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J= 7,1 Гц, 2H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,39-7,27 (м, 7H), 5,55 (с, 1H), 4,34 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,25 (дд, J =10,7, 5,4 Гц, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,90-3,87 (д, J=6,4 Гц, 1H), 3,82 (д, J= 9,3 Гц, 1H), 3,61 (т, J= 10,5 Гц, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 2H), 2,47 (дд, J= 11,8, 6,7 Гц, 1H), 2,14 (т, J= 10,5 Гц, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,75 (дд, J= 59,2, 11,6 Гц, 2H), 1,53- 1,36 (м,

2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=575 [MH⁺], $R_t=0,96$ мин, УФ чистота=94%.

Промежуточное соединение 108 - Синтез (1R,2S)-3-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола

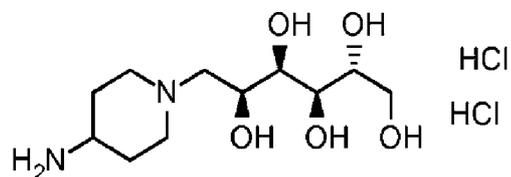


Диэтиламин (2,64 мл, 25,6 ммоль) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил N-{1-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]пиперидин-4-ил}карбамата, Промежуточного соединения 107 (94%, 3,13 г, 5,12 ммоль), в THF (40 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси снова добавляли диэтиламин (2,64 мл, 25,6 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем полученный остаток суспендировали в EtOAc (10 мл) и воде (10 мл). Добавляли диэтиловый эфир (50 мл), затем смесь обрабатывали ультразвуком. Полученную суспензию фильтровали, затем собранное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (20 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,98 г, >99%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,41 (дд, $J=6,5, 3,1$ Гц, 2H), 7,38-7,31 (м, 3H), 5,49 (с, 1H), 4,11 (дд, $J=10,5, 4,9$ Гц, 1H), 3,81 (кв., $J=6,2$ Гц, 1H), 3,79-3,69 (м, 3H), 3,52-3,48 (м, 1H), 2,83 (д, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,45 2,45 (м, 2H+DMSO), 2,24 (дд, $J=12,4, 6,1$ Гц, 1H), 1,93 -1,73 (м, 2H), 1,61 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,49 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,17-1,14 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=353 [MH⁺], R_t =0,13 мин, ELS чистота=100%.

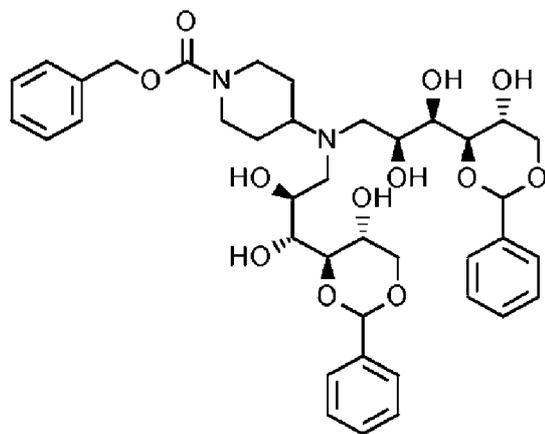
Промежуточное соединение 109 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-(4-аминопиперидин-1-ил)гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида



Водный раствор HCl (2,0 М, 11 мл, 22 ммоль) добавляли к суспензии (1R,2S)-3-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола, Промежуточного соединения 108 (400 мг, 1,13 ммоль), в воде (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в воде (20 мл), затем экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл). Водную фазу концентрировали в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого пенистого вещества (279 мг, 73%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 4,26-4,18 (м, 1H), 3,87-3,74 (м, 4H), 3,74-3,62 (м, 4H), 3,61-3,42 (м, 2H), 3,29-3,12 (м, 2H), 2,28 (т, J=13,2 Гц, 2H), 2,15-1,92 (м, 2H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=265 [MH⁺], R_t =0,13 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 110 - Синтез бензил 4-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пиперидин-1-карбоксилата



Смесь бензил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,50 г, 6,40

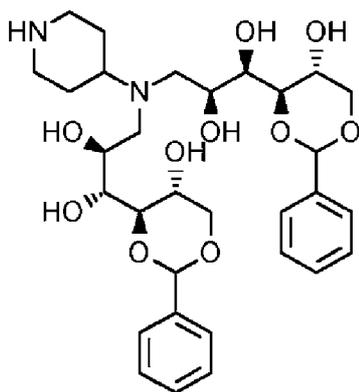
ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (3,44 г, 12,8 ммоль) в MeOH (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли AcOH (733 мкл, 12,8 ммоль) с последующим добавлением по порциям NaCNBH₃ (805 мг, 12,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (3,44 г, 12,8 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 1 часа. Добавляли NaCNBH₃ (805 мг, 12,8 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 64 часов. К реакционной смеси снова добавляли AcOH (733 мкл, 12,8 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 4 часов. Добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (3,44 г, 12,8 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли AcOH (733 мкл, 12,8 ммоль) и NaCNBH₃ (805 мг, 12,8 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 16 часов. Добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл) в течение 5 мин. Полученную смесь распределяли между EtOAc (60 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×50 мл), водой (2×50 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением белого твердого вещества (4,8 г). Полученное твердое вещество растворяли в MeOH:MeCN (1:1, 10 мл), затем половину раствора оставляли неочищенной для последующей очистки, а другую половину очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% NH₄OH с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-23%, 4 кол.об.; 23%, 3 кол.об.; 23-49%, 5 кол.об.; 49%, 2 кол.об.; 49-100%, 10 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (1,39 г). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку

элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-32%, 5 кол.об.; 32%, 2 кол.об.; 32-59%, 6 кол.об.; 59-81%, 1 кол.об., 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества (1,12 г). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в EtOAc (50 мл) и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×20 мл) и водой (10 мл), затем сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,95 г, 20%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,44-7,24 (м, 15H), 5,49-5,41 (м, 2H), 5,15-5,09 (м, 2H), 5,08-4,99 (м, 2H), 4,47-4,43 (м, 2H), 4,41-4,35 (м, 2H), 4,17-4,08 (м, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,83-3,74 (м, 2H), 3,75-3,66 (м, 4H), 3,64-3,56 (м, 2H), 3,54-3,42 (м, 2H), 2,70-2,33 (м, 7H+DMSO), 1,72-1,59 (м, 2H), 1,39-1,27 (м, 1H), 1,16-1,08 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=739 [MH⁺], R_t=0,94 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 111 - Синтез (1R,2S)-3-{[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] (пиперидин-4-ил) амино}-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола



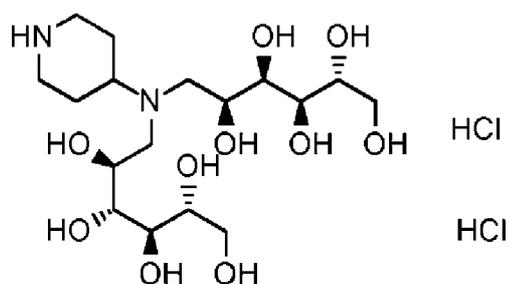
Смесь бензил 4-{бис [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] амино} пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 110 (950 мг, 1,29 ммоль), и палладия на углероде (10% масс. 137 мг) в EtOH (15 мл) и AcOH (1,5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 18

часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток суспендировали в MeCN (20 мл) при обработке ультразвуком, затем концентрировали в вакууме. Способ повторяли еще раз при помощи MeCN (20 мл). Полученный таким образом остаток снова суспендировали в MeCN (20 мл) при обработке ультразвуком, затем давали отстояться. Супернатант сливали с использованием пипетки. Процесс ресуспендирования повторяли с дополнительным количеством MeCN (2×20 мл), затем остаток сушили в вакууме с получением белого твердого вещества (770 мг). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в MeOH, затем загружали на предварительно уравновешенный SCX картридж (10 г). SCX картридж элюировали при помощи MeOH, затем основные компоненты высвобождали путем элюирования раствором аммиака в MeOH (7 M). Щелочной элюент концентрировали в вакууме, затем полученное масло суспендировали в MeCN (15 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток затем подвергали азеотропной перегонке с MeCN (2×15 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (595 мг, 77%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,48-7,22 (м, 1H), 5,49-5,45 (м, 2H), 5,17-5,06 (м, 2H), 4,52-4,30 (м, 4H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,73-3,66 (м, 4H), 3,64-3,55 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 2H), 2,96-2,77 (м, 2H), 2,69-2,60 (м, 2H+DMSO), 2,58-2,44 (м, 1H+DMSO), 2,44-2,35 (м, 2H), 2,34-2,26 (м, 1H), 2,21 -2,13 (м, 1H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 1H), 1,22-1,06 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=605 [MH $^+$], R_t =0,75 мин, УФ чистота=100%.

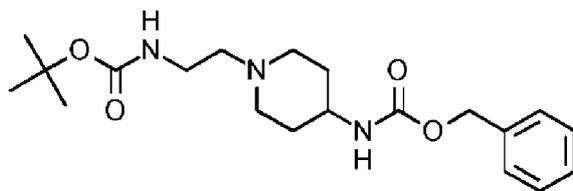
Промежуточное соединение 112 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6- { [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрогексил] (пиперидин-4-ил) амино} гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида



Смесь (1,2S)-3-{ [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] (пиперидин-4-ил)амино}-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола, Промежуточного соединения 111 (315 мг, 0,520 ммоль), и водного раствора HCl (2 М, 5 мл, 10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с MeCN с получением продукта в виде белого твердого вещества (259 мг, 99%). ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,35-4,26 (м, 2H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,96-3,41 (м, 16H), 3,30-3,14 (м, 2H), 2,56-2,35 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=429 [MH^+], $R_t=0,75$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 113 - Синтез бензил N-[1-(2-{ (трет-бутокс) карбонил]амино}этил)пиперидин-4-ил]карбамата



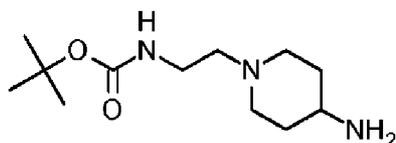
Триэтиламин (515 мкл, 3,69 ммоль) добавляли к раствору бензил N-(4-пиперидил)карбамат гидрохлорида (500 мг, 1,85 ммоль) и трет-бутил N-(2-бромэтил)карбамата (500 мг, 2,22 ммоль) в MeCN (4 мл) в толстостенной пробирке. Пробирку герметично закрывали, затем реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество трет-бутил N-(2-бромэтил)карбамата (150 мг, 0,67 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться при 85°C еще в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем полученное таким образом

твердое вещество растворяли в минимальном количестве кипящего MeCN, затем давали охладиться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeOH, увеличивая градиент линейно 0-15% MeOH, пропуская 10 колоночных объемов. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением вязкого красного масла (254 мг). Полученное таким образом вещество распределяли между EtOAc (15 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (2×15 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-красного твердого вещества (140 мг, 20%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,39-7,28 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,59 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,00 (кв., J=6,4 Гц, 2H), 2,76 (д, J =11,5 Гц, 2H), 2,28 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,95 (т, J=11,0 Гц, 2H), 1,69 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,43-1,32 (м, 11 H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=378 [MH⁺], R_t=0,85 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 114 - Синтез трет-бутил N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил]карбамата



Смесь

бензил

N-[1-(2-{[(трет-

бутоксид)карбонил]амино}этил)пиперидин-4-ил]карбамата,

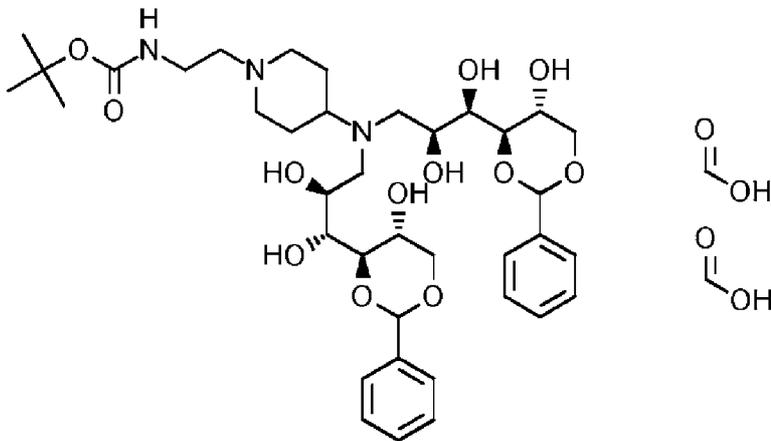
Промежуточного соединения 113 (140 мг, 0,370 ммоль), и палладия на углеводе (10% масс., 20 мг) в EtOH (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, затем фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бесцветного масла (124 мг, 96% - выход, скорректированный на 70%

чистоту, определенную методом ЯМР).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 6,61-6,53 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,00 (кв., $J=6,5$ Гц, 2H), 2,76-2,71 (м, 2H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,27 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,91 (т, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,22-1,15 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=244 [MH^+], $R_t=0,14$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 115 - Синтез бис(муравьиной кислоты); трет-бутил N-[2-(4-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пиперидин-1-ил)этил]карбамата

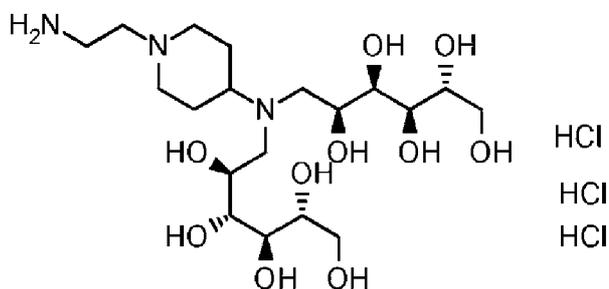


Смесь трет-бутил N-[2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил]карбамата, Промежуточного соединения 114 (70%, 725 мг, 2,08 ммоль), 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (3,57 г, 12,7 ммоль) и AsOH (725 мкл, 12,7 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH_3 (795 мг, 12,7 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь снова обрабатывали 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой (1,80 г, 6,29 ммоль) и AsOH (362 мкл, 6,32 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH_3 (396 мг, 6,30 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 18 часов. Реакционную смесь снова обрабатывали 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой (1,80 г, 6,29 ммоль) и AsOH (362 мкл, 6,32 ммоль), затем реакционную смесь

оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH_3 (396 мг, 6,30 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO_3 до прекращения вспенивания. Полученную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 (150 мл) и EtOAc (150 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали NaHCO_3 (150 мл), водой (2×150 мл) и насыщенным солевым раствором (150 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C_{18} (120 г). Колонку элюировали MeCN :водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN , колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-16%, 11 кол.об.; 16%-100%, 4 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бесцветного масла (383 мг, 18%).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=375 [$(\text{M}^+)+\text{H}^+$], 748 [MH^+], $R_t=0,82$ мин, УФ чистота=83%.

Промежуточное соединение 116 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-{[1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил] [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентола тригидрохлорида



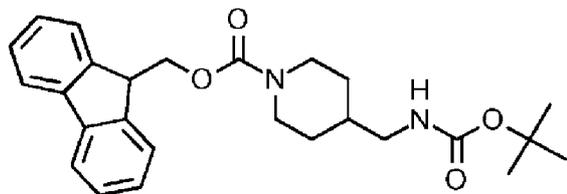
Смесь трет-бутил N-[2-[4-[бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино]-1-пиперидил]этил]карбамата, Промежуточного соединения 1 15 (83%, 360 мг, 0,356 ммоль), и водного раствора HCl (4,0 М, 3,6 мл, 14,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5

часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде:MeCN (9:1, 12 мл), затем лиофилизировали с получением продукта в виде белого пенистого вещества (220 мг, 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, Оксид дейтерия) δ 4,34-4,26 (м, 2H), 4,16-4,05 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 4H), 3,87 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,73-3,67 (м, 4H), 3,64-3,46 (м, 8H), 3,40-3,31 (м, 2H), 2,58 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,51 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI $^+$)=472 [MH $^+$], $R_t=0,29$ мин, ELS чистота=88%.

Промежуточное соединение 117 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил 4-({[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил}пиперидин-1-карбоксилата



NaHCO_3 (2,35 г, 28,0 ммоль) добавляли по порциям в течение 1 мин к перемешиваемому раствору трет-бутил N-(4-пиперидилметил)карбамата (3,00 г, 14,0 ммоль) в MeCN (50 мл) и вод (50 мл). Добавляли по каплям раствор (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 9H-флуорен-9-илметилкарбоната (4,72 г, 14,0 ммоль) в MeCN (50 мл) в течение 1 часа, затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Добавляли насыщенный солевой раствор для облегчения разделения фаз. Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (70 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (7,02 г, 96%).

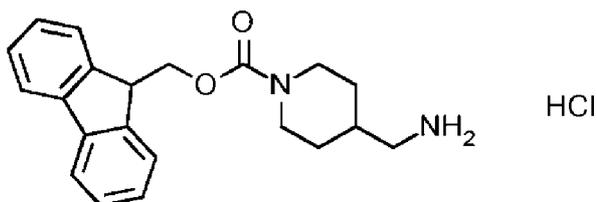
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,41 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,33 (тд, $J=7,4, 0,9$ Гц, 2H), 6,85 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,53-4,29 (м, 2H), 4,26 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,97-3,67 (м, 2H), 2,78 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,75-2,61

(м, 2H), 1,60-1,44 (м, 3H), 1,38 (с, 9H), 0,93-0,73 (м, 2H). 5% масс. остаточного растворителя.

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=459 [M+Na⁺], R_t =1,40 мин, УФ чистота=89%.

Общая оценка чистоты=84%.

Промежуточное соединение 118 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил 4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорида



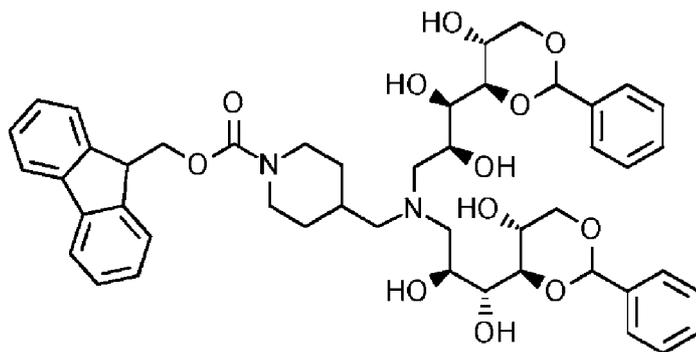
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 12 мл, 48 ммоль) добавляли по каплям в течение 8 мин к перемешиваемому раствору (9H-флуорен-9-ил)метил 4-({[(трет-бутокси)карбонил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 117 (7,00 г, 16,0 ммоль), в MeCN (100 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (5,56 г, 82%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04-7,82 (м, 5H), 7,62 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,34 (тд, J=7,4, 0,9 Гц, 2H), 4,42-4,32 (м, 2H), 4,27 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,04-3,71 (м, 2H), 2,84-2,69 (м, 2H), 2,67 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,04-0,87 (м, 2H). 7% масс. остаточного диоксана.

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=337 [MH⁺], R_t =0,86 мин, УФ чистота=95%.

Общая оценка чистоты=88%.

Промежуточное соединение 119 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил 4-({бис[(2S, 3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата



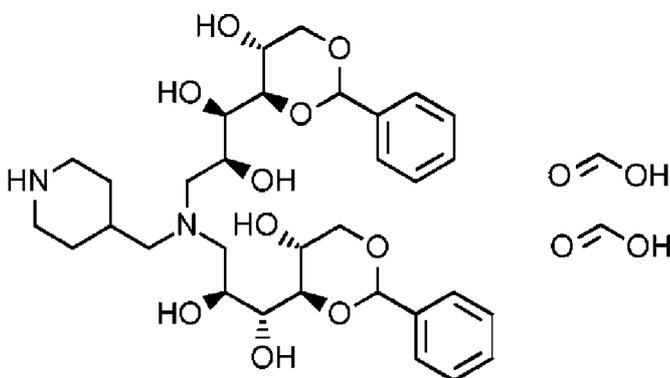
AsOH (3,1 1 мл, 54,3 ммоль) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил 4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилат гидрохлорида, Промежуточного соединения 118 (5,56 г, 14,9 ммоль), и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (14,6 г, 54,3 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем добавляли по порциям NaCNBH₃ (3,41 г, 54,3 ммоль) в течение 50 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь снова обрабатывали 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой (7,29 г, 27,2 ммоль) и AsOH (1,56 мл, 27,2 ммоль), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли по порциям NaCNBH₃ (1,71 г, 27,2 ммоль) в течение 1 часа. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре еще в течение 70 часов, затем добавляли по порциям в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (200 мл) в течение 30 мин. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем фильтровали. Твердое вещество промывали водой (100 мл), затем сушили в вакууме с получением белого твердого вещества (13,8 г). Часть (5,55 г) неочищенного вещества, полученного таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (400 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% NH₄OH с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-57%, 16 кол.об.; 57%, 9 кол.об.; 59-63%, 2 кол.об.; 100%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (2,99 г, 23%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,86-7,75 (м, 2H), 7,65-7,55 (м, 2H), 7,53-7,44 (м, 4H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 8H),

5,51 (м, 2H), 4,64-4,36 (м, 5H), 4,27 -4,20 (м, 3H), 4,04-3,92 (м, 4H), 3,86 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 2H), 2,73 - 2,58 (м, 3H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,36-2,23 (м, 2H), 1,81-1,42 (м, 3H), 0,89-0,58 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI⁺)=841 [MН⁺], R_t =4,78 мин, УФ чистота=95%.

Промежуточное соединение 120 - Синтез (1R,2S)-3-{[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] [(пиперидин-4-ил) метил] амино}-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола; бис(муравьиной кислоты)



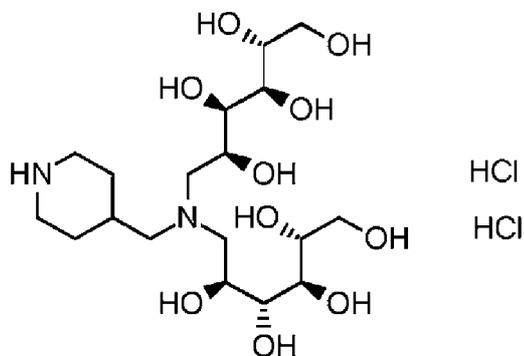
Пиперидин (3,30 мл, 33,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (9H-флуорен-9-ил)метил 4-({бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] амино}метил) пиперидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 119 (2,81 г, 3,34 ммоль), в THF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в Et₂O (30 мл) при обработке ультразвуком, затем полученную суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество промывали при помощи Et₂O (20 мл), затем сушили в вакууме с получением белого твердого вещества (3,07 г). Образец (1,78 г) неочищенного вещества очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-16%, 1,5 кол.об.; 16%, 2,5 кол.об.; 16-39%, 6 кол.об.; 39-100%, 1,5 кол.об.; 100% 2 кол.об. Оставшееся неочищенное твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г).

Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-14%, 2 кол.об.; 14%, 2 кол.об.; 14-17%, 1 кол.об.; 17-55%, 7 кол.об.; 55-100%, 1 кол.об.; 100% 4 кол.об. Целевые фракции из обеих колонок объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (1,58 г, 67%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,33 (с, 2H), 7,53-7,45 (м, 4H), 7,41-7,31 (м, 6H), 5,53 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,89 (м, 2H), 3,74 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,96-2,80 (м, 4H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,65-2,58 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,92-1,68 (м, 2H), 1,33-1,18 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=619 [MH $^+$], R_t =0,73 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 121 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6- {[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] [(пиперидин-4-ил)метил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида

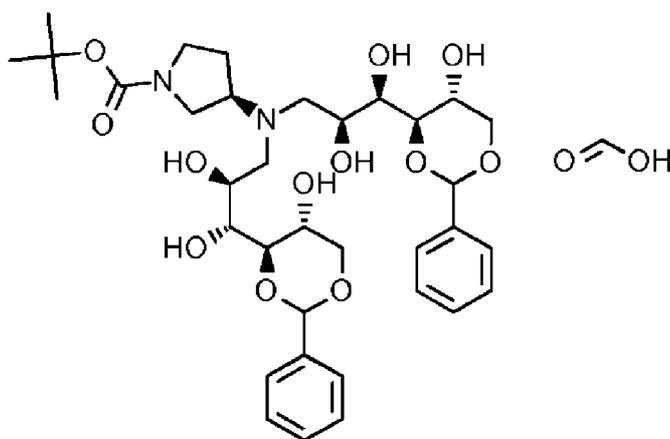


Раствор (1R,2S)-3- {[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3- [(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] [(пиперидин-4-ил)метил]амино}-1- [(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола; бис(муравьиной кислоты), Промежуточного соединения 120 (1,52 г, 2,14 ммоль), в водном растворе HCl (2 M, 23 мл, 46 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением вязкого желтой смолы (1,18 г, количественный на основании оценки чистоты 93%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,32-4,21 (м, 2H), 3,89-3,81 (м, 4H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,72-3,59 (м, 4H), 3,56-3,48 (м, 6H), 3,39 (м, 2H), 3,09 (м, 2H), 2,40-2,27 (м, 1H), 2,21 -2,13 (м, 1H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,66-1,53 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI $^+$)=443 [MH $^+$], R_t =0,32 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 122 - Синтез муравьиной кислоты; трет-бутил (3R)-3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пирролидин-1-карбоксилата

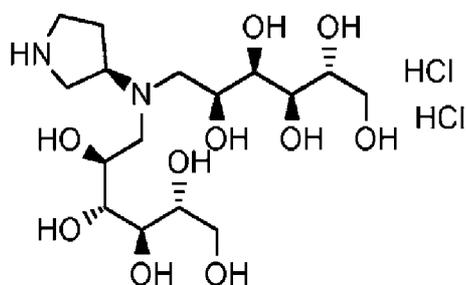


2-Пиколин-боран комплекс (0,86 г, 8,05 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил (3R)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,68 ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопираноза (2,88 г, 10,7 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 17 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (15 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г, Ultra). Колонку элюировали при помощи MeCN:H $_2$ O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-40%, 10 кол.об.; 40-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением

продукта в виде белого твердого вещества (1,39 г, 70%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ 8,27 (с, 1H), 7,47 (дд, $J=7,2, 2,3$ Гц, 4H), 7,34 (кв.д, $J=4,7, 1,8$ Гц, 6H), 5,51 (с, 2H), 4,24 (дд, $J=10,6, 5,4$ Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,95 (тд, $J=9,9, 5,4$ Гц, 2H), 3,89 (дд, $J=5,3, 2,2$ Гц, 2H), 3,75 (дд, $J=9,4, 2,2$ Гц, 2H), 3,69 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,59 (кв., $J=11,4, 11,0$ Гц, 3H), 3,34-3,29 (м, 1H+ CD_3OD), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,92 (д, $J=48,5$ Гц, 5H), 1,96 (д, $J=31,5$ Гц, 1H), 1,75 (с, 1H), 1,45 (с, 9H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=691 [MH^+], $R_t=0,93$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 123 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] [(3R)-пирролидин-3-ил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида

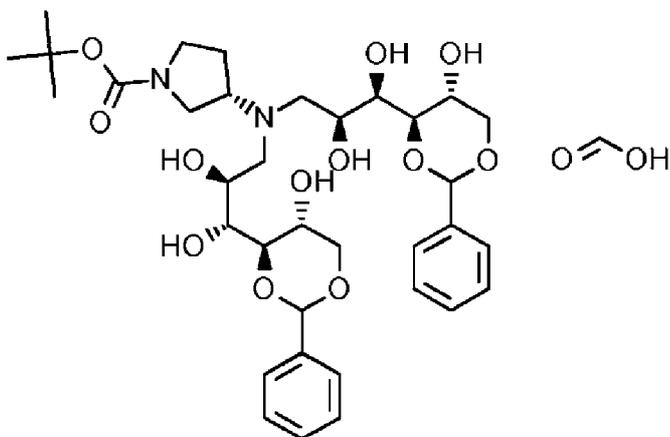


Суспензию муравьиной кислоты; трет-бутил (3R)-3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пирролидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 122 (1,39 г, 1,89 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 30 мл, 60 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем снова растворяли в воде (20 мл) и лиофилизировали с получением продукта в виде кремового пенистого вещества (1,11 г, количественный на основании оценки чистоты 83%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,67 (п, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,33-4,28 (м, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,88 (дд, $J=5,0, 2,3$ Гц, 2H), 3,83 (дд, $J=11,8, 3,0$ Гц, 2H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,75-3,64 (м, 6H), 3,63-3,58 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 2H), 3,47-3,39 (м, 1H), 2,75-2,67 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=415 [MH^+], $R_t=0,13$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 124 - Синтез муравьиной кислоты;

трет-бутил (3S)-3-{бис [(2S, 3R)-2, 3-дигидрокси-3- [(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] amino} пирролидин-1-карбоксилата

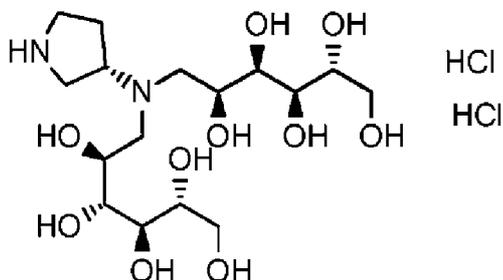


2-Пиколин-боран комплекс (861 мг, 8,05 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,68 ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (2,88 г, 10,7 ммоль) в MeOH (5 мл). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и 1:1 водой:насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-40%, 10 кол.об.; 40-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого пенистого вещества (1,73 г, 87%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,25 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 4H), 7,41-7,30 (м, 6H), 5,54 (с, 2H), 4,30-4,22 (м, 2H), 4,14-4,07 (м, 2H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,91 (дд, J=5,3, 2,2 Гц, 2H), 3,82-3,72 (м, 3H), 3,68-3,53 (м, 3H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,25-3,04 (м, 4H), 3,04-2,89 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 1H), 1,56-1,36 (м, 9H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=691 [MH⁺],

$R_t=0,93$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 125 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидрогексил] [(3S)-пирролидин-3-ил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида

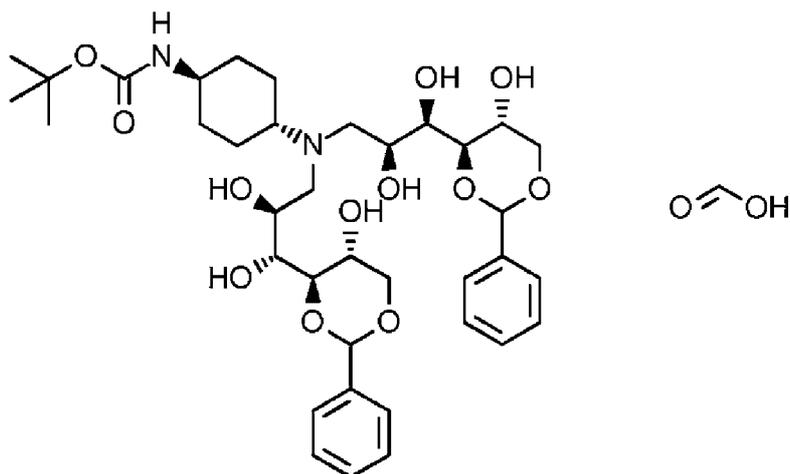


Суспензию муравьиной кислоты; трет-бутил (3S)-3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пирролидин-1-карбоксилата, Промежуточного соединения 124 (1,72 г, 2,33 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 30 мл, 60 ммоль) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем снова растворяли в воде и лиофилизировали с получением продукта в виде кремового пенистого вещества (1,05 г, 92%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 4,72 (п, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,98-3,36 (м, 18H), 2,76-2,66 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=415 [MH $^+$], $R_t=0,13$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 126 - Синтез муравьиной кислоты; трет-бутил N-[(1r,4r)-4-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}циклогексил]-карбамата

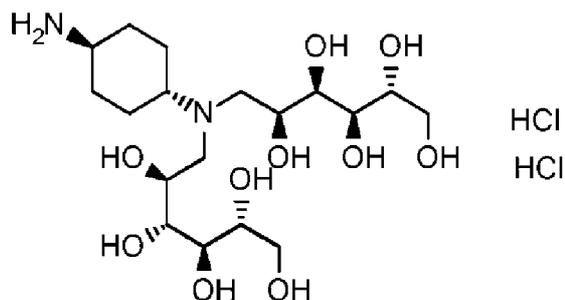


2-Пиколин-боран комплекс (939 мг, 8,78 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-(4-аминоциклогексил)карбамата (627 мг, 2,93 ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (3,14 г, 11,7 ммоль) в MeOH (6 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-40%, 10 кол.об.; 40-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (914 мг, 41% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 4H), 7,44-7,32 (м, 6H), 5,56 (с, 2H), 4,31 -4,23 (м, 2H), 4,18-4,06 (м, 2H), 4,02-3,92 (м, 4H), 3,82-3,75 (м, 2H), 3,64 (т, J= 10,5 Гц, 2H), 3,30-3,01 (м, 6H), 2,00- 1,76 (м, 4H), 1,56- 1,39 (м, 10H), 1,36-1,15 (м, 2H), 1,09-0,97 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI⁺)=719 [MH⁺], R_t=2,29 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 127 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] [(1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида



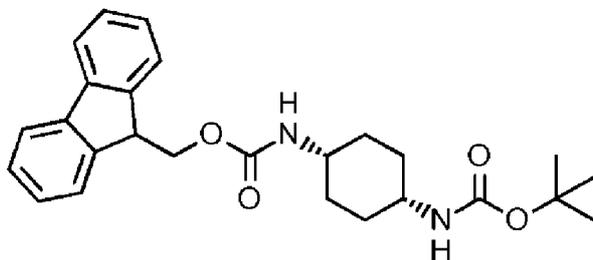
Суспензию муравьиной кислоты; трет-бутил N-[(1r,4r)-4-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}циклогексил]карбамата, Промежуточного соединения 126 (910 мг, 1,19 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 20 мл, 40 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток растворяли в воде (20 мл) и лиофилизировали с получением продукта в виде кремового пенистого вещества (718 мг, количественный на основании оценки чистоты 85%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,19-4,09 (м, 2H), 3,81-3,66 (м, 6H), 3,63-3,51 (м, 6H), 3,39-3,14 (м, 4H), 2,24-2,13 (м, 3H), 2,11 -2,04 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 1H), 1,69-1,45 (м, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=443 [MH^+], $R_t=0,13$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 128 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-[(1s,4s)-4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}циклогексил]карбамата



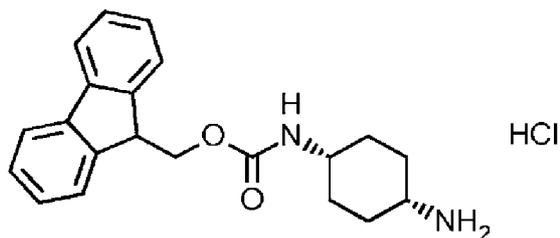
Раствор 9H-флуорен-9-илметил карбонохлорида (4,04 г, 15,6 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин к охлажденной (0°C) смеси трет-бутил N-[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]карбамата (3,35 г, 15,6 ммоль) и водного раствора карбоната натрия (1 М, 30 мл, 30 ммоль) в THF (60 мл).

Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-бежевого пенистого вещества (6,71 г, 91%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92-7,83 (м, 2H), 7,74-7,56 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,36-7,28 (м, 2H), 7,17 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,70-6,58 (м, 1H), 4,44-4,19 (м, 3H), 3,43-3,33 (м, 2H), 1,65-1,21 (м, 17H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=459 [$\text{M}+\text{Na}^+$], $R_t=1,35$ мин, УФ чистота=93%.

Промежуточное соединение 129 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]карбамат гидрохлорида



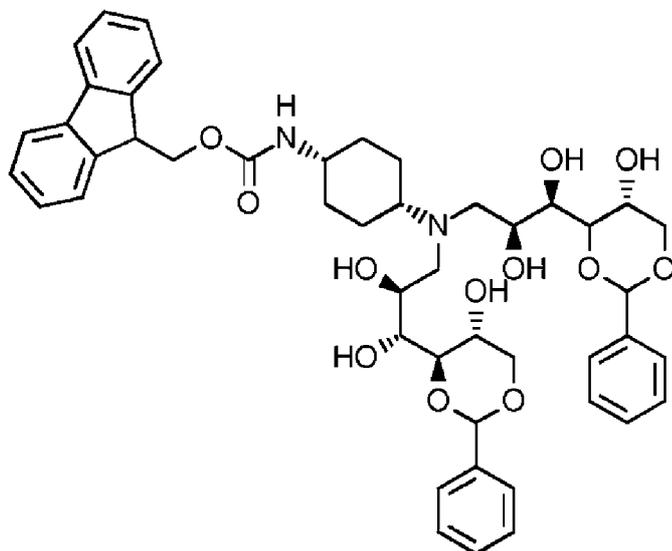
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 77 мл, 310 ммоль) добавляли к суспензии (9H-флуорен-9-ил)метил N-[(1s,4s)-4-[(трет-бутокси)карбонил]амино}циклогексил]карбамата, Промежуточного соединения 128 (6,71 г, 15,4 ммоль), в диоксане (80 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 20 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (6,04 г, 92%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,95-7,81 (м, 5H), 7,78-7,62 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 1H), 4,36-4,16 (м, 3H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,12-2,99 (м, 1H), 1,86-1,41 (м, 8H). Оценка остаточного растворителя: 6,8% масс.

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=337 [MH^+], $R_t=0,90$ мин, УФ чистота=94%.

Промежуточное соединение 130 - Синтез (9H-флуорен-9-ил) метил N-[(1s,4s)-4-{[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил][(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}циклогексил]карбамата



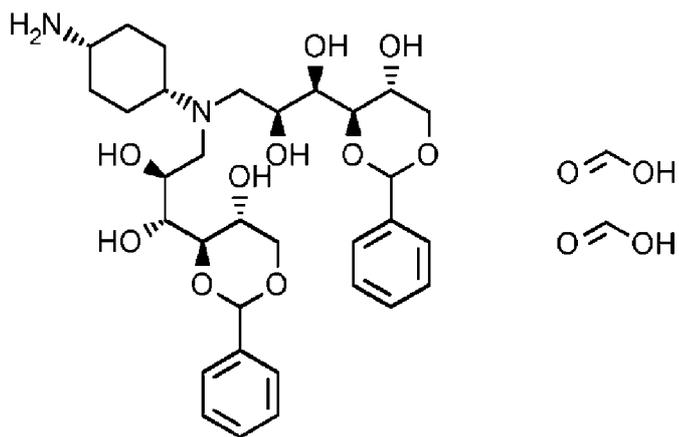
Раствор (9H-флуорен-9-ил) метил N-[(1s,4s)-4-аминоциклогексил]карбамат гидрохлорида, Промежуточного соединения 129 (4,70 г, 12,6 ммоль), и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (10,1 г, 37,8 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH_3 (3,17 г, 50,4 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться при 60°C в течение 4,5 часа. Снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (10,1 г, 37,8 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться при 60°C в течение 20 часов. Снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (10,1 г, 37,8 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться при 60°C в течение 19 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO_3 (100 мл) и EtOAc (100 мл). Полученную суспензию оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали через слой целита. Этот слой промывали при помощи EtOAc (50 мл), затем фильтрат переносили в делительную воронку. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (50 мл), затем фазы разделяли. К органической фазе добавляли

воду (150 мл), затем полученную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 1 часа. Полученную смесь переносили в делительную воронку, затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (150 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением золотистого вязкого масла (19,1 г). Неочищенное вещество растворяли в кипящем изопропанол (200 мл). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 0,5 часа, затем давали охладиться до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали при помощи IPA и сушили в вакууме с получением продукта в виде кремового твердого вещества (7,68 г). Образец полученного таким образом твердого вещества (3,0 г) очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали при помощи $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 20%, 2 кол.об.; 20-50%, 10 кол.об.; 50-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,46 г, 13%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (с, 1H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,53-7,43 (м, 4H), 7,41-7,26 (м, 10H), 5,52 (с, 2H), 4,58-4,35 (м, 2H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,23-4,13 (м, 3H), 4,00-3,89 (м, 4H), 3,75 (м, 2H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,62 (м, 2H), 3,44-3,32 (м, 4H), 1,89-1,26 (м, 8H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=841 [MH^+], $R_t=1,09$ мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 131 - Синтез (1R,2S)-3-{[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил][(1s,4s)-4-аминоциклогексил]амино}-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола; бис(муравьиной кислоты)



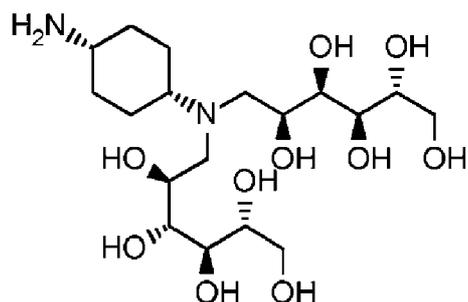
Пиперидин (615 мкл, 6,23 ммоль) добавляли к раствору (9Н-флуорен-9-ил) метил N-[(1*s*, 4*s*)-4-{ [(2*S*, 3*R*)-2,3-дигидрокси-3-[(4*R*, 5*R*)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил} [(2*S*, 3*R*)-2,3-дигидрокси-3-[(5*R*)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}циклогексил]карбамата, Промежуточного соединения 130 (1,46 г, 1,74 ммоль), в THF (10 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 21 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH (10 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем суспендировали в MeOH (5 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-32%, 7 кол.об.; 32-40%, 1 кол.об.; 12 кол.об.; 40-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли, затем концентрировали в вакууме. Оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (388 мг, 31%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (с, 2H), 7,51-7,43 (м, 4H), 7,40-7,28 (м, 6H), 5,51 (с, 2H), 4,29-4,20 (м, 2H), 4,08-4,02 (м, 2H), 4,00-3,92 (м, 2H), 3,88 (дд, J=5,0, 2,5 Гц, 2H), 3,72 (дд, J=9,3, 2,5 Гц, 2H), 3,61 (т, J=10,5 Гц, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 5H), 1,97-1,62 (м, 8H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=619 [MН⁺], R_t=0,76 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 132 - Синтез (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-6-

{ [(2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] [(1s, 4s)-4-аминоциклогексил] амино} гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентола

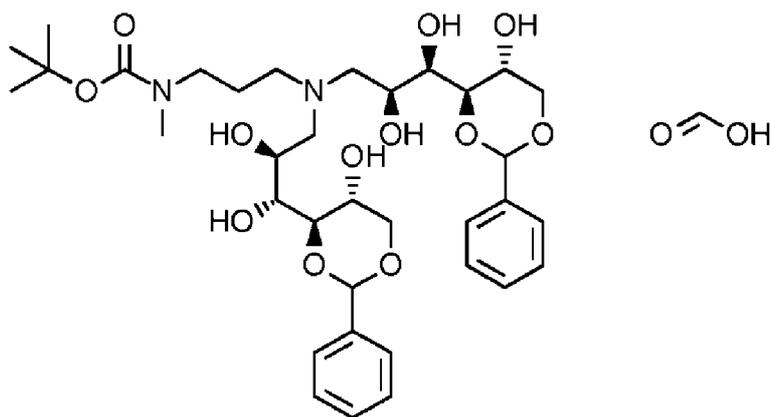


Раствор (1R, 2S)-3-{ [(2S, 3R)-2, 3-дигидрокси-3-[(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] [(1s, 4s)-4-аминоциклогексил] амино}-1-[(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропан-1, 2-диола; бис(муравьиной кислоты), Промежуточного соединения 131 (385 мг, 0,622 ммоль) в водном растворе HCl (2 M, 6 мл, 12 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали в вакууме. Полученное масло растворяли в воде (10 мл), затем лиофилизировали с получением белого пенистого вещества (323 мг). Полученное таким образом вещество растворяли в воде/MeOH, затем загружали на предварительно смоченный SCX картридж (5 г). Картридж элюировали при помощи MeOH, затем продукт выделяли экстенсивным элюированием раствором 7 M аммиака в MeOH. Аммиачный элюент концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде/MeCN, затем лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (212 мг, 77%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,30-4,20 (м, 2H), 3,90-3,62 (м, 12H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,43-3,31 (м, 2H), 2,21-2,09 (м, 3H), 2,06-1,90 (м, 4H), 1,85-1,70 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=443 [MH $^+$], R_t =0,14 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 133 - Синтез муравьиной кислоты; трет-бутил N-(3-{бис[(2S, 3R)-2, 3-дигидрокси-3-[(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] амино} пропил)-N-метилкарбамата



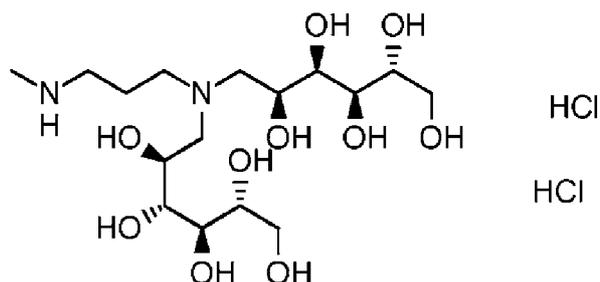
Альфа-пиколин боран (0,861 г, 8,05 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил N-(3-аминопропил)-N-метилкарбамата (0,505 г, 2,68 ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (2,88 г, 10,7 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем распределяли между EtOAc (20 мл) и водой (20 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и 1:1 водой:насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-40%, 10 кол.об.; 40-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-желтого пенистого вещества (1,19 г, 60%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (с, 1H), 7,57-7,44 (м, 4H), 7,44-7,32 (м, 6H), 5,55 (с, 2H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,24-4,15 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 4H), 3,79 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 2H), 3,64 (т, J=10,5 Гц, 2H), 3,41-3,31 (м, 3H), 3,25-3,08 (м, 4H), 2,76-2,64 (м, 3H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=693 [MH⁺], R_t=0,94 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 134 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-{{[3-(метиламино)пропил] [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-

пентагидроксигексил] амино} гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентола
дигидрохлорида

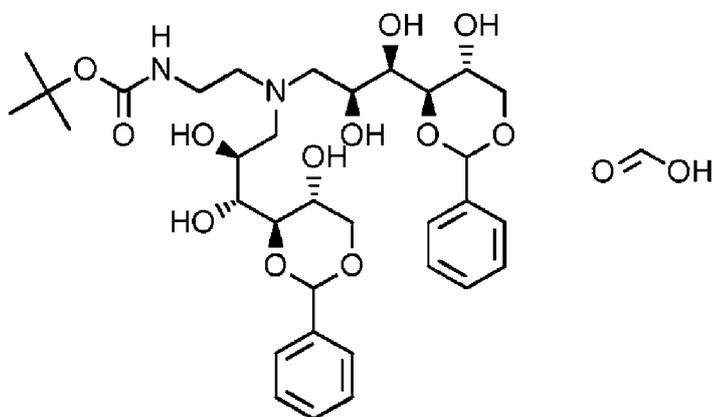


Суспензию муравьиной кислоты; трет-бутил N-(3-{бис [(2S, 3R)-2, 3-дигидрокси-3- [(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] амино} пропил) -N-метилкарбамата, Промежуточного соединения 133 (1,18 г, 1,60 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 30 мл, 60 ммоль) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (30 мл), затем лиофилизировали с получением продукта в виде кремового пенистого вещества (770 мг, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 4,29-4,20 (м, 2H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 6H), 3,63-3,39 (м, 6H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,28 -2,18 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=417 [MH^+], $R_t=0,13$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 135 - Синтез муравьиной кислоты; трет-бутил N-(2-{бис [(2S, 3R)-2, 3-дигидрокси-3- [(4R, 5R)-5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] амино} этил) карбамата



4, 6-О-Бензилиден-D-глюкопиранозу (10,05 г, 37,45 ммоль)

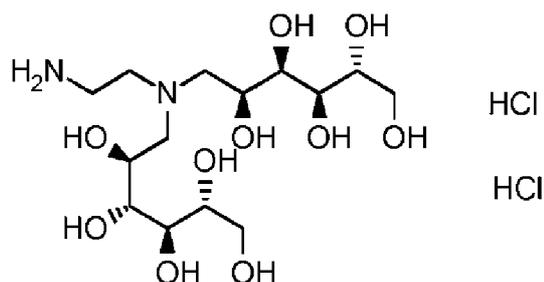
добавляли к раствору трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (1,50 г, 9,36 ммоль) в MeOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли AcOH (2,14 мл, 37,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 15 мин, затем добавляли по порциям NaCNBH₃ (2,35 г, 37,5 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) в течение 15 мин. Снова добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (50 мл) с последующим добавлением EtOAc (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем переносили в делительную воронку. Снова добавляли EtOAc (100 мл), затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (150 мл), затем объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (4×200 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (400 г, Ultra). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-49%, 8 кол.об.; 49-54%, 0,5 кол.об.; 54-100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,77 г, 42%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,34 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 4H), 7,40-7,26 (м, 6H), 5,52 (с, 2H), 4,25 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 2H), 4,14 (кв., J=5,7 Гц, 2H), 3,94 (тд, J=10,0, 5,4 Гц, 2H), 3,89 (дд, J=5,0, 2,3 Гц, 2H), 3,75 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 2H), 3,61 (т, J=10,5 Гц, 2H), 3,26-2,99 (м, 8H), 1,42 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=665 [MH⁺], R_t=0,94 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 136 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-[(2-аминоэтил)[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]гексан-1,2,3,4,5-пентола

дигидрохлорида

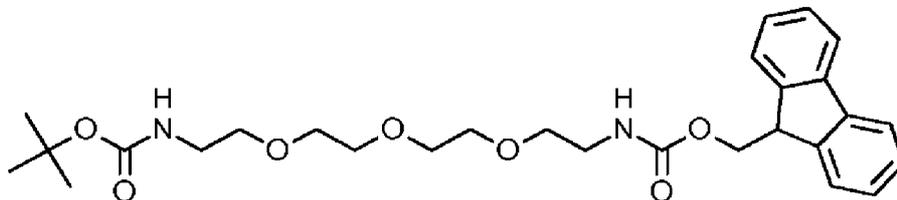


Суспензию муравьиной кислоты; трет-бутил N-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этил)карбамата, Промежуточного соединения 135 (1,50 г, 2,11 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 21 мл, 42 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 68 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем снова растворяли в MeCN/воде и концентрировали в вакууме. Остаток снова растворяли в MeCN/воде, затем лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,03 г, 99% на основании оценки чистоты 94%).

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 4,30 (дт, J=8,9, 4,7 Гц, 2H), 3,88 (дд, J=4,9, 2,2 Гц, 2H), 3,86-3,71 (м, 6H), 3,71-3,66 (м, 4H), 3,61-3,50 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=389 [MH⁺], R_t=0,14 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 137 - Синтез трет-бутил N-[2-(2-{2-[2-({[(9H-флуорен-9-ил)метокси]карбонил}амино)этокси]-этокси}этокси)этил]карбамата



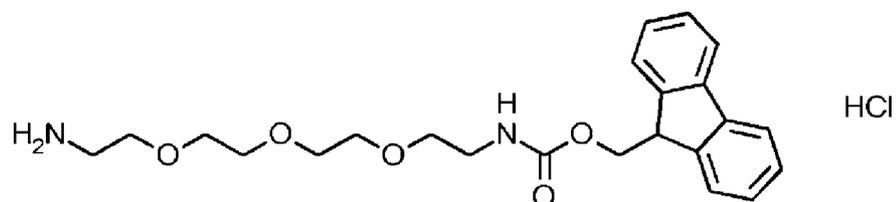
NaHCO₃ (0,574 г, 6,84 ммоль) добавляли по порциям в течение 2 мин к перемешиваемому раствору трет-бутил N-[2-[2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси]этил]карбамата (1,00 г, 3,42 ммоль) в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) при комнатной температуре. Добавляли по каплям раствор (2,5-диоксопирролидин-1-ил) 9H-флуорен-9-

илметилкарбоната (1,15 г, 3,42 ммоль) в MeCN (15 мл) в течение 30 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли EtOAc (30 мл) и насыщенный солевой раствор (10 мл), затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (45 мл), сушили над MgSO₄, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтой смолы (1,61 г, 76% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,37-7,27 (м, 3H), 6,74 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,55-3,44 (м, 8H), 3,40 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,36 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,13 (кв., J=5,9 Гц, 2H), 3,05 (кв., J=6,0 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=537 [M+Na⁺], R_t=1,28 мин, УФ чистота=83%.

Промежуточное соединение 138 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этокси}этил)карбамат гидрохлорида



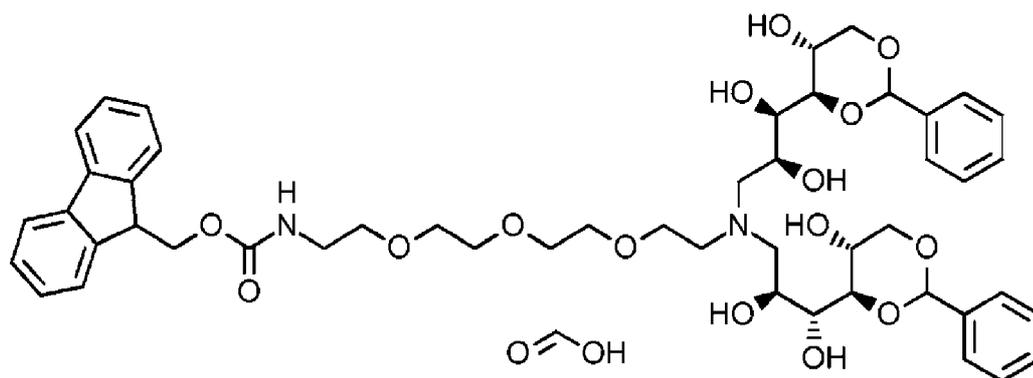
Раствор HCl в диоксане (4 M, 2 мл, 8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил N-[2-(2-{2-[2-((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил}амино)этокси]этокси}этокси)-этил]карбамата, Промежуточного соединения 137 (83%, 1,61 г, 2,61 ммоль), в MeCN (16 мл). Полученный раствор оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 22, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтой смолы (1,57г, количественный на основании оценки чистоты 75%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,83 (с, 3H), 7,69 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,37-7,29 (м, 3H), 4,30 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,8 Гц, 1H), 3,60-3,57 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 8H), 3,40 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,13

(кв., $J=5,9$ Гц, 2H), 2,98-2,92 (м, 2H). 20% масс. остаточного растворителя.

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=415 [MH⁺], $R_t=0,89$ мин, УФ чистота=92%.

Промежуточное соединение 139 - Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил N-[(14S,15R)-12-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]-14,15-дигидрокси-15-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-ил]карбамата; муравьиной кислоты

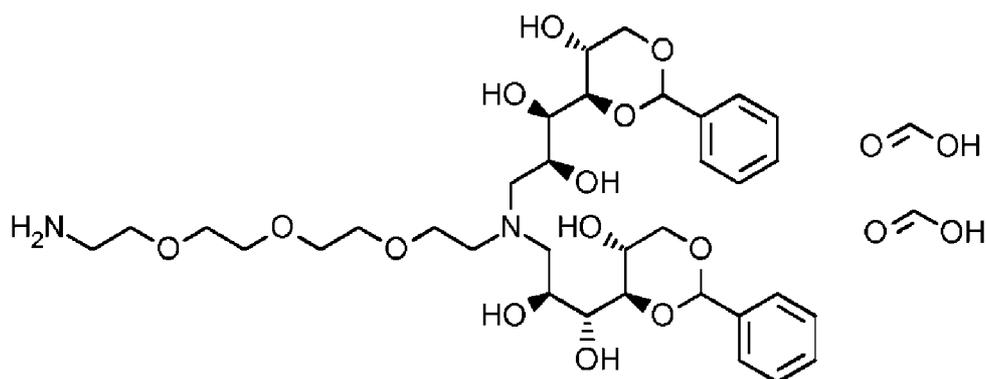


AsOH (737 мкл, 12,9 ммоль) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил N-(2-{2-[2-(2-аминоэтокси)этокси]этил)карбамат гидрохлорида, Промежуточного соединения 138 (75%, 1,57 г, 3,22 ммоль), и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (3,46 г, 12,9 ммоль) в MeOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли по порциям NaCNBH₃ (809 мг, 12,9 ммоль) в течение 50 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь обрабатывали 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой (1,73 г, 6,45 ммоль), AsOH (368 мкл, 6,43 ммоль) и MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли по порциям NaCNBH₃ (403 мг, 6,41 ммоль) в течение 20 мин. Добавляли MeOH (10 мл), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 часов. Добавляли по порциям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) в течение 5 мин, затем добавляли EtOAc (100 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×30 мл).

Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×50 мл), насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением коричневой смолы (3,86 г). Часть (2 г) неочищенного вещества очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г, Ultra). Колонку элюировали при помощи $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN , колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-31%, 8 кол.об.; 31%, 4,5 кол.об.; 31-35%, 1,5 кол.об.; 35-47%, 1 кол.об.; 47-61%, 1,5 кол.об.; 100% 2 кол.об. Оставшееся неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г, Ultra). Колонку элюировали при помощи $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN , колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-27%, 4 кол.об.; 27%, 0,5 кол.об.; 27-68%, 9 кол.об.; 68%, 0,5 кол.об.; 68-78%, 2 кол.об.; 78-100%, 1,5 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции из обеих колонок объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде светло-коричневой смолы (1,30 г, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (с, 1H), 7,81 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,52-7,44 (м, 4H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 8H), 5,52 (с, 2H), 4,36 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,28-4,15 (м, 5H), 3,98-3,88 (м, 4H), 3,75 (дд, $J=9,4, 2,3$ Гц, 2H), 3,67-3,44 (м, 14H), 3,40-3,33 (м, 4H), 3,31-3,21 (м, 4H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=919 [MH^+], $R_t=1,02$ мин, УФ чистота=93%.

Промежуточное соединение 140 - Синтез (14S,15R)-1-амино-12-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]-15-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-14,15-диола; бис(муравьиной кислоты)

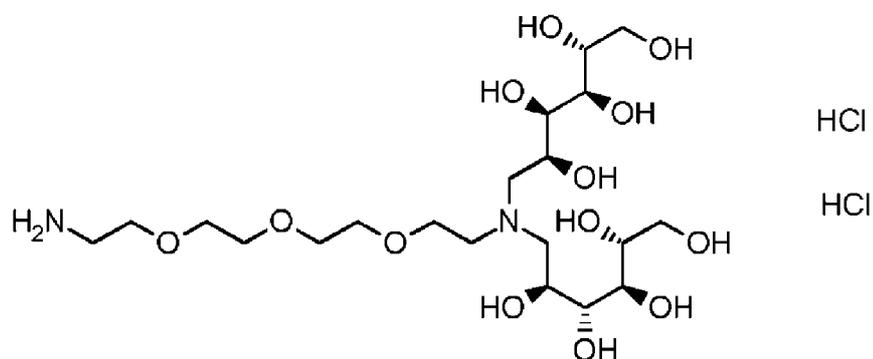


Пиперидин (1,34 мл, 13,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (9Н-флуорен-9-ил)метил N-[(14S,15R)-12-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]-14,15-дигидрокси-15-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-1-ил]карбамата; муравьиной кислоты, Промежуточного соединения 139 (93%, 1,25 г, 1,20 ммоль), в THF (15 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток суспендировали в Et₂O (10 мл) при обработке ультразвуком. Супернатант сливали, затем способ повторяли с дополнительным количеством Et₂O (10 мл). Полученный таким образом остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г, Ultra). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-13%, 1,5 кол.об.; 13%, 2,5 кол.об.; 13-22%, 5,5 кол.об.; 22-60%, 5,5 кол.об.; 60-83%, 2 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (849 мг, 89%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,40 (с, 2H), 7,54-7,43 (м, 4H), 7,41-7,28 (м, 6H), 5,53 (с, 2H), 4,26 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 2H), 4,20-4,12 (м, 2H), 3,97-3,87 (м, 4H), 3,74 (дд, J=9,4, 2,6 Гц, 2H), 3,70-3,54 (м, 14H), 3,29-3,19 (м, 3H), 3,16-3,08 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,98-2,86 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺) 697 [MH⁺], R_t 0,74 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 141 - Синтез (14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-1-амино-12-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]-3,6,9-триокса-12-азаоктадекан-14,15,16,17,18-пентола дигидрохлорида

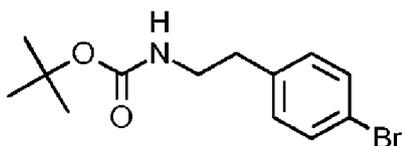


Раствор (14*S*,15*R*)-1-амино-12-[(2*S*,3*R*)-2,3-дигидрокси-3-[(4*R*,5*R*)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]-15-[(4*R*,5*R*)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]-3,6,9-триокса-12-азапентадекан-14,15-диола; бис(муравьиной кислоты), Промежуточного соединения 140 (845 мг, 1,07 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 10 мл, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток снова растворяли в воде (15 мл), затем лиофилизировали с получением бледно-желтой смолы (660 мг, количественный на основании оценки чистоты 96%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,30-4,22 (м, 2H), 3,96-3,91 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 4H), 3,81-3,63 (м, 17H), 3,59-3,48 (м, 5H), 3,26-3,20 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI $^+$)=521 [MH $^+$], R_t =0,33 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 142 - Синтез трет-бутил N-[2-(4-бромфенил)этил]карбамата



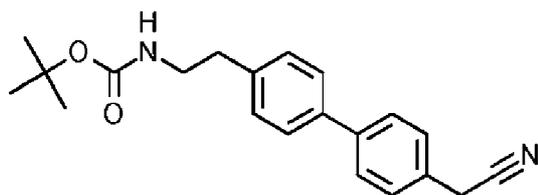
Ди-трет-бутилдикарбонат (3,93 г, 18,0 ммоль) добавляли к охлажденному (0°C) перемешиваемому раствору 2-(4-бромфенил)этанамин (3,00 г, 15,0 ммоль) в THF (20 мл). Полученному раствору давали нагреться до комнатной температуры,

затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (30 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO₄, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в минимальном объеме CH₂Cl₂, предварительно адсорбировали на диоксиде кремния, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (%EtOAc, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-8%, 2,5 кол.об.; 8-12%, 1 кол.об.; 12%, 3,5 кол.об.; 12-27%, 5,5 кол.об.; 27-30%, 0,5 кол.об.; 30%, 2 кол.об.; 30-90%, 4 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (3,99 г, 88%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,50-7,42 (м, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 6,86 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,12 (кв., J=6,6 Гц, 2H), 2,70-2,63 (м, 2H), 1,41-1,26 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система А): R_t=1,27 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 143 - Синтез трет-бутил N-{2-[4'-(цианометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}карбамата



Смесь трет-бутил N-[2-(4-бромфенил)этил]карбамата, Промежуточного соединения 142 (4,09 г, 13,6 ммоль), [4-цианометил]фенил]бороновой кислоты (2,63 г, 16,4 ммоль) и K₂CO₃ (5,65 г, 40,9 ммоль) в 1,4-диоксане (105 мл) дегазировали путем барботирования потоком азота в течение 5 мин. Добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (445 мг, 0,545 ммоль) и дегазирование продолжали еще в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 часов, затем при 100°C в течение 7 часов.

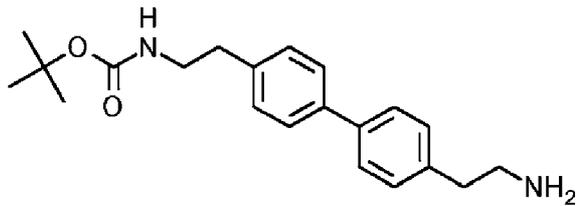
Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем снова обрабатывали при помощи K_2CO_3 (3,76 г, 27,2 ммоль) и дегазировали в течение 5 мин. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (445 мг, 0,545 ммоль), затем смесь дегазировали еще в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 24 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь снова обрабатывали K_2CO_3 (1,88 г, 13,6 ммоль) и [4-цианометил]фенил]бороновой кислотой (0,88 г, 5,5 ммоль), затем дегазировали в течение 10 мин. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (445 мг, 0,545 ммоль), затем смесь дегазировали еще в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 18 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали, затем собранные твердые вещества промывали при помощи EtOAc (50 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток снова растворяли в EtOAc:гептане (1:1), затем фильтровали через слой диоксида кремния. Этот слой промывали EtOAc:гептаном (1:1, 200 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества (3,94 г). Слой диоксида кремния промывали снова при помощи EtOAc (200 мл) с получением коричневого твердого вещества (1,68 г). Коричневое твердое вещество из EtOAc фильтрата предварительно адсорбировали на диоксиде кремния, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (50 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (%EtOAc, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-30%, 1 кол.об.; 30%, 20 кол.об.; 30-45%, 4,5 кол.об.; 45%, 7,5 кол.об.; 45-50%, 1 кол.об.; 50%, 15 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества (1,00 г, 21%).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,67 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,90 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,17 (кв., $J=6,5$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,44-1,29 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система А): $R_t=1,27$ мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 144 - Синтез трет-бутил N-{2-[4'-

(2-аминоэтил) - [1,1'-бифенил] -4-ил] этил} карбамата

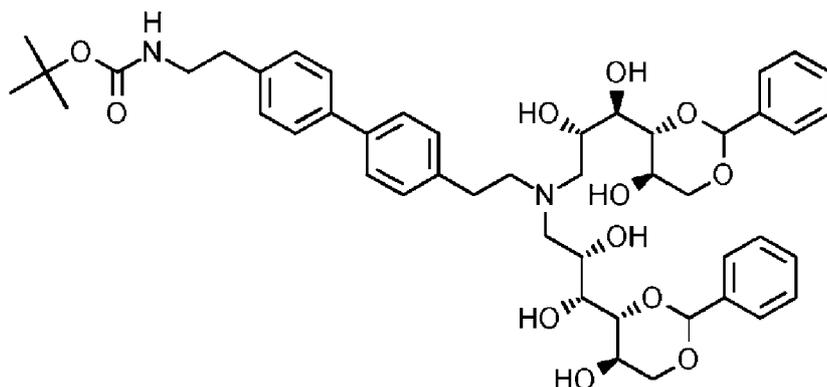


Смесь трет-бутил N-{2-[4'-(цианометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}карбамата, Промежуточного соединения 143 (570 мг, 1,69 ммоль), водного раствора аммиака (35%, 0,5 мл) и водной суспензии никеля Ренея (50%, 2 мл) в EtOH (15 мл) и DMF (5 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Этот слой промывали при помощи EtOH (50 мл) и MeOH (100 мл), затем объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с гептаном (3×100 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (515 мг, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,60-7,50 (м, 4H), 7,31-7,22 (м, 4H), 6,89 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,78 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,72 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,66 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,43-1,29 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=341 [MH $^+$], R $_t$ =0,93 мин, УФ чистота=94%.

Промежуточное соединение 145 - Синтез трет-бутил N-{2-[4'-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}карбамата

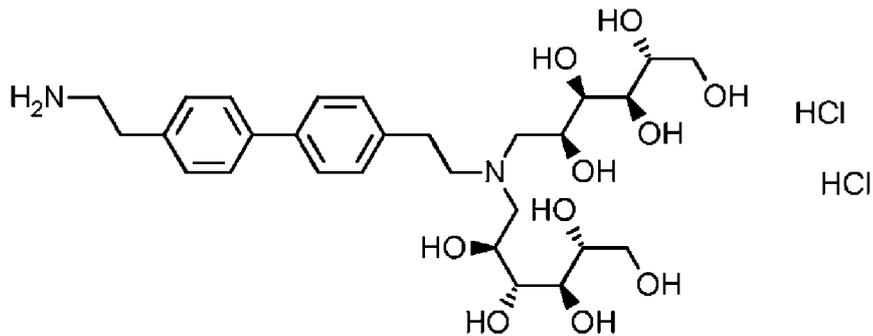


АсОН (0,33 мл, 5,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил N-{2-[4'-(2-аминоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}карбамата, Промежуточного соединения 144 (94%, 515 мг, 1,42 ммоль), и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (1,58 г, 5,89 ммоль) в MeOH (50 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 50 мин, затем добавляли по порциям NaCNBH₃ (370 мг, 5,89 ммоль) в течение 25 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (790 мг, 2,94 ммоль), АсОН (0,17 мл, 3,0 ммоль) и MeOH (50 мл), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 40 мин. Добавляли по порциям NaCNBH₃ (185 мг, 2,94 ммоль) в течение 20 мин, затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 68 часов. Снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (790 мг, 2,94 ммоль), АсОН (0,17 мл, 3,0 ммоль) и MeOH (50 мл), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли по порциям NaCNBH₃ (185 мг, 2,94 ммоль) в течение 20 мин, затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов. Снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (790 мг, 2,94 ммоль) и MeOH (25 мл), затем реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 18 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли по порциям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (10 мл), затем сушили в вакууме. Полученное таким образом неочищенное твердое вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% NH₄OH с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-59%, 10 кол.об.; 59%, 2 кол.об.; 59-100%, 8 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (932 мг, 78%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,57-7,49 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 6H), 7,34-7,29 (м, 6H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,90 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,14 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,50-4,40 (м, 4H), 4,12 (дд, $J=10,5, 5,3$ Гц, 2H), 3,87-3,75 (м, 4H), 3,75-3,69 (м, 2H), 3,67-3,60 (м, 2H), 3,50 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,82-2,65 (м, 8H), 2,57 (дд, $J=12,9, 8,9$ Гц, 2H), 1,43-1,29 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI^+)=845 [MH^+], $R_t=4,80$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 146 - Синтез (2R,3R,4R,5S)-6-({2-[4'-(2-аминоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил} [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино) гексан-1,2,3,4,5-пентола дигидрохлорида



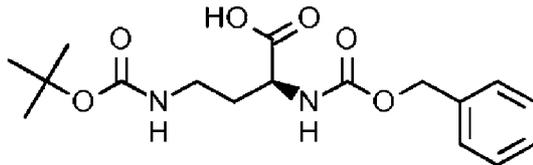
Суспензию трет-бутил N-{2-[4'-(2-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}карбамата, Промежуточного соединения 145 (932 мг, 1,10 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 8,5 мл, 17 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем добавляли дополнительное количество водного раствора HCl (2 М, 8,5 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 24 часов. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 4 часов, затем концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растворяли в воде (15 мл), затем лиофилизировали с получением продукта в виде белой смолы (753 мг, количественный на основании оценки чистоты 94%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 7,77-7,70 (м, 4H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 2H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,87-3,61 (м, 12H),

3,61-3,45 (м, 4H), 3,33 (т, J=7,4 Гц, 2H), 3,29-3,16 (м, 2H), 3,07 (т, J=7,4 Гц, 2H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=569 [MH⁺], R_t=0,15 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 147 - Синтез (2S)-2-[[(бензилокси) карбонил] амино]-4-[[(трет-бутокси) карбонил] амино]бутановой кислоты

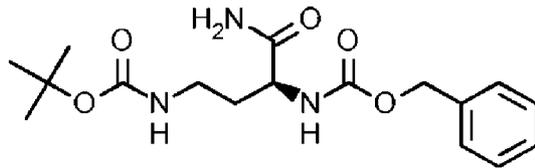


NaHCO₃ (3,13 г, 37,3 ммоль) добавляли к раствору (2S)-4-амино-2-[[(бензилокси) карбонил] амино]бутановой кислоты (4,70 г, 18,6 ммоль) в THF (50 мл) и воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли по каплям раствор ди-трет-бутилдикарбоната (4,88 г, 22,4 ммоль) в THF (50 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме для удаления большей части THF. Оставшийся водный раствор подкисляли до pH 2 путем добавления по каплям 2 М водного раствора HCl, затем экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл, затем 50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бесцветного масла (6,65 г, 98%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,60 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,24 (м, 5H), 6,87-6,76 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,06-2,90 (м, 2H), 1,92 -1,77 (м, 1H), 1,71-1,59 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=375 [M+Na⁺], R_t=1,06 мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 148 - Синтез трет-бутил N-[(3S)-3-[[(бензилокси) карбонил] амино]-3-карбамоилпропил] карбамата

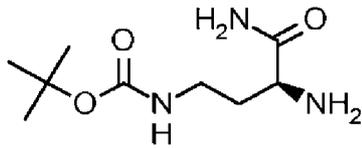


Изобутилкарбонхлоридат (2,94 мл, 22,7 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному (0°) раствору (2S)-2-[[(бензилокси) карбонил] амино]-4-[[(трет-бутокси) карбонил] амино]бутановой кислоты, Промежуточного соединения 147 (6,15 г, 17,5 ммоль), и N-метилморфолина (2,88 мл, 26,2 ммоль) в THF (100 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Раствор охлаждали до 0°С, затем добавляли по каплям раствор аммиака в MeOH (7 M, 12 мл, 84 ммоль) в течение 5 мин. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную суспензию фильтровали, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc (200 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл). Фазы разделяли, затем органический слой промывали водой (50 мл). Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением не совсем белого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество суспендировали в MeCN (50 мл), затем фильтровали. Твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (2,56 г, 40%)

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,42-7,24 (м, 7H), 7,08-6,97 (м, 1H), 6,80-6,68 (м, 1H), 5,09-4,92 (м, 2H), 3,98-3,86 (м, 1H), 3,03-2,88 (м, 2H), 1,82-1,68 (м, 1H), 1,67-1,54 (м, 1H), 1,44-1,30 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=374 [M+Na⁺], R_t=1,52 мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 149 - Синтез трет-бутил N-[(3S)-3-амино-3-карбамоилпропил] карбамата

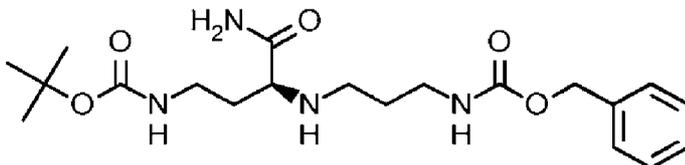


Смесь трет-бутил N-[(3S)-3-[(бензилокси)карбонил]амино]-3-карбамоилпропил]карбамата, Промежуточного соединения 148 (2,06 г, 5,85 ммоль), и 10% Pd/C (50% влаги, 0,31 г) (50% влаги) в THF (12 мл) и EtOH (12 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,27 г, количественный).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,26 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,83-6,69 (м, 1H), 3,11-2,92 (м, 3H), 1,80-1,59 (м, 3H), 1,46-1,32 (м, 10H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=218 [MH $^+$].

Промежуточное соединение 150 - Синтез трет-бутил N-[(3S)-3-[(3-[(бензилокси)карбонил]амино]пропил)амино]-3-карбамоилпропил]карбамата

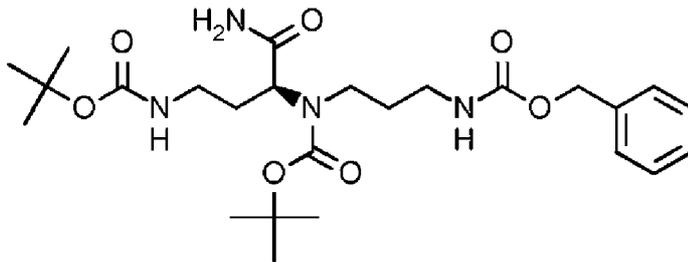


Триацетоксиборогидрид натрия (2,37 г, 11,2 ммоль) добавляли по порциям в течение 5 мин к раствору трет-бутил N-[(3S)-3-амино-3-карбамоилпропил]карбамата, Промежуточного соединения 149 (1,62 г, 7,46 ммоль), и бензил N-(3-оксопропил)карбамата (1,55 г, 7,46 ммоль) в THF (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (4x50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO $_3$ (2x50 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), затем сушили над Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бесцветного масла (2,89 г, 85%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) δ 7,39-7,22 (м, 5H), 5,06 (с, 2H),

3,25-3,06 (м, 5H), 2,69-2,45 (м, 2H), 1,85-1,61 (м, 4H), 1,42 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=409 [MH⁺], R_t =0,87 мин, УФ чистота=90%.

Промежуточное соединение 151 - Синтез трет-бутил N-(3-{[(бензилокси) карбонил] амино}пропил)-N-[(1S)-3-{[(трет-бутокси) карбонил] амино}-1-карбамоилпропил] карбамата

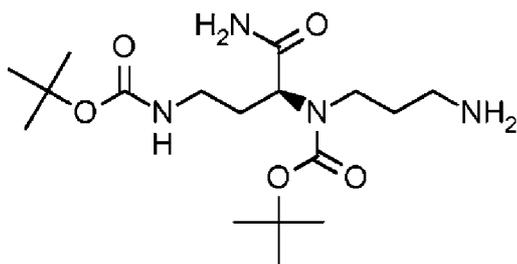


Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (1,85 г, 8,49 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин к раствору трет-бутил N-[(3S)-3-{[(3-{[(бензилокси) карбонил] амино}пропил) амино]-3-карбамоилпропил] карбамата, Промежуточного соединения 150 (2,89 г, 7,07 ммоль)), и триэтиламина (1,47 мл, 10,6 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Полученное масло распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (50 г). Колонку элюировали при помощи CH₂Cl₂:MeOH, увеличивая градиент линейно от 100:0 до 92:8, пропуская 15 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-100%, 20 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде оранжевого масла (0,42 г, 12%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,42-7,28 (м, 5H), 7,27-6,96 (м, 3H), 6,92-6,61 (м, 1H), 5,08-4,93 (м, 2H), 4,43-3,93 (м, 1H), 3,21-2,78 (м, 6H), 2,03-1,52 (м, 4H), 1,46-1,30 (м, 18H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=509 [MH^+], $R_t=1,16$ мин, УФ чистота=95%.

Промежуточное соединение 152 - Синтез трет-бутил N-(3-аминопропил)-N-[(1S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-карбамоилпропил]карбамата

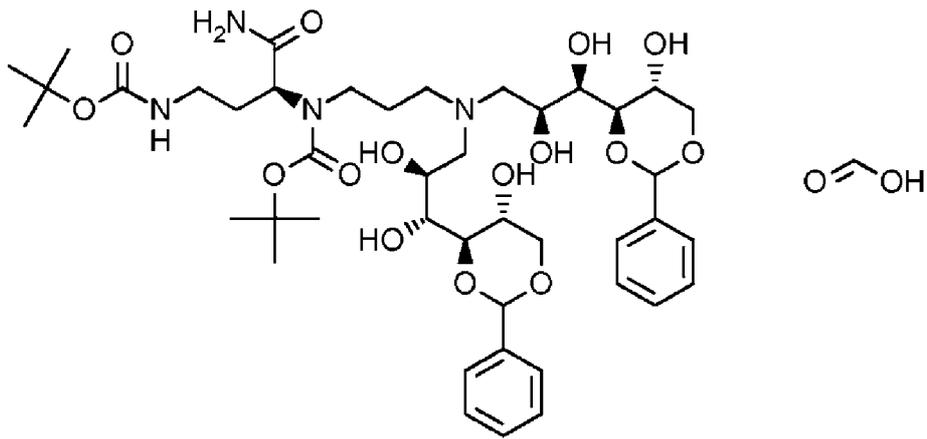


Смесь трет-бутил N-(3-[(бензилокси)карбонил]амино)пропил)-N-[(1S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-карбамоилпропил]карбамата, Промежуточного соединения 151 (780 мг, 1,47 ммоль), и 10% Pd/C (50% влаги, 80 мг) в EtOH (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 40 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через стекловолоконную фильтровальную бумагу, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого пенистого вещества (580 мг, количественный на основании оценки чистоты 95%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,19 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,89-6,66 (м, 1H), 4,40-3,85 (м, 1H), 3,18-2,83 (м, 5H), 2,49-2,37 (м, 2H+растворитель), 2,05-1,82 (м, 1H), 1,74-1,30 (м, 22H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=375 [MH^+], $R_t=0,80$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 153 - Синтез муравьиной кислоты; трет-бутил N-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропил)-N-[(1S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-карбамоилпропил]карбамата



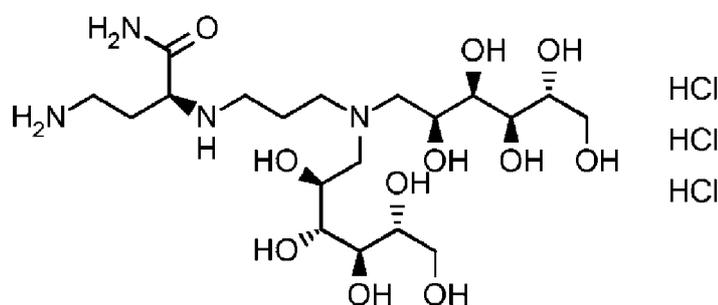
4,6-О-Бензилиден-D-глюкопиранозу (1,60 г, 5,96 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил N-(3-аминопропил)-N-[(1S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-карбамоилпропил]карбамата, Промежуточного соединения 152 (0,558 г, 1,49 ммоль), в MeOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли AcOH (0,341 мл, 5,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 15 мин, затем добавляли по порциям NaCNBH₃ (0,375 г, 5,96 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь снова обрабатывали 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозой (1,6 г, 5,96 ммоль) и перемешивали еще в течение 24 часов при комнатной температуре. Добавляли по каплям насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (25 мл) в течение 5 мин. Добавляли EtOAc (20 мл), затем полученную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин. Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (4×50 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-46%, 8 кол.об.; 46-52%, 1 кол.об.; 52%, 2 кол.об.; 52-97, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде белого

твёрдого вещества (690 мг, 50%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (с, 1H), 7,54-7,42 (м, 4H), 7,41-7,26 (м, 6H), 5,59-5,47 (м, 2H), 4,33-4,13 (м, 4H), 4,02-3,87 (м, 5H), 3,81-3,70 (м, 2H), 3,67-3,55 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 6H+растворитель), 3,20-2,99 (м, 4H), 1,98-1,78 (м, 4H), 1,52-1,33 (м, 18H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=879 [MH^+], $R_t=0,95$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 154 - Синтез (2S)-4-амино-2-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)амино]бутанамид тригидрохлорида



Суспензию муравьиной кислоты; трет-бутил N-(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропил)-N-[(1S)-3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}-1-карбамоилпропил]карбамата, Промежуточного соединения 153 (690 мг, 0,746 ммоль), в водном растворе HCl (2,0 М, 7,5 мл, 15 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeCN/воде, затем лиофилизировали с получением продукта в виде белого твёрдого вещества (500 мг, количественный на основании оценки чистоты 91%).

^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) δ 4,31-4,21 (м, 2H), 4,15-4,08 (м, 1H), 3,91-3,74 (м, 6H), 3,73-3,61 (м, 4H), 3,58-3,42 (м, 6H), 3,29-3,10 (м, 4H), 2,43-2,20 (м, 4H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=503 [MH^+], $R_t=0,13$ мин, ELS чистота=100%.

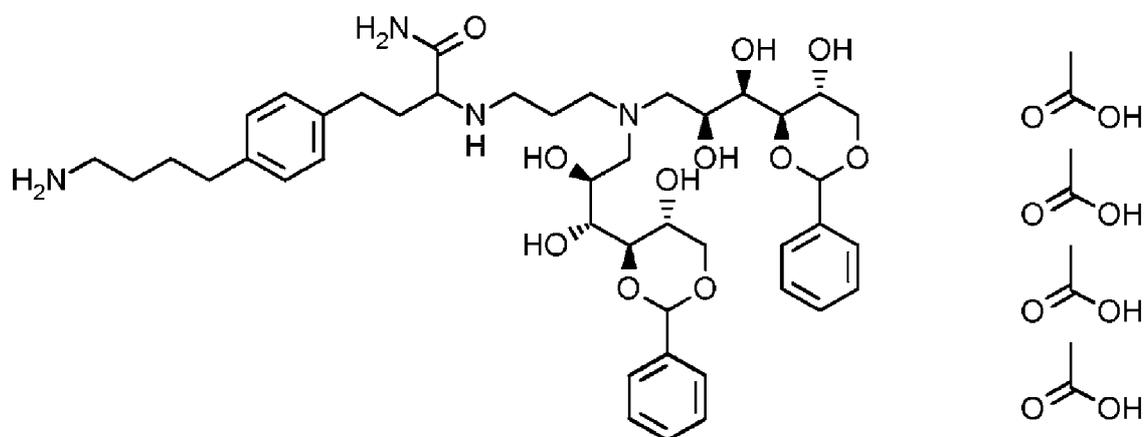
Промежуточное соединение 155 - Синтез 4-[4-(4-аминобутил)фенил]-2-[(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-

5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-

ил] пропил] amino } пропил) amino] бутанамида;

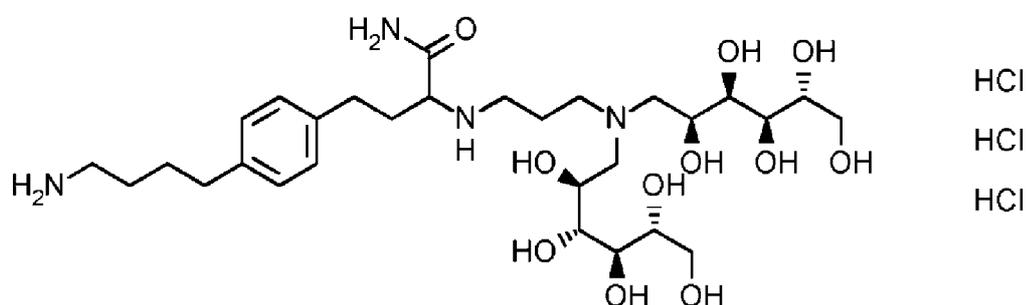
тетракис (уксусной

кислоты)



Промежуточное соединение 155 синтезировали в соответствии с процедурами, описанными в литературе (W02014/099673 A1).

Промежуточное соединение 156 - Синтез 4-[4-(4-аминобутил)фенил]-2-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)амино]бутанамида тригидрохлорида



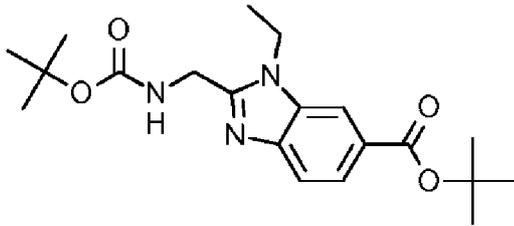
Раствор 4-[4-(4-аминобутил)фенил]-2-[(3-{бис[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропил)амино]бутанамида; тетракис (уксусной кислоты), Промежуточного соединения 155 (96%, 140 мг, 0,13 ммоль), в водном растворе HCl (2 М, 5 мл, 10 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением продукта в виде бежевого твердого вещества (107 мг, количественный на основании оценки чистоты 88%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,22-7,14 (м, 4H), 4,27-4,18 (м, 2H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 2H), 3,83-3,75 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 6H), 3,63-3,39 (м, 6H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,96-

2,88 (м, 2H), 2,76-2,60 (м, 4H), 2,39-2,13 (м, 4H), 1,75 -1,62 (м, 4H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=635 [MH⁺], R_t =0,16 мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 157 - Синтез трет-бутил 2-({[(трет-бутокс) карбонил]амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата

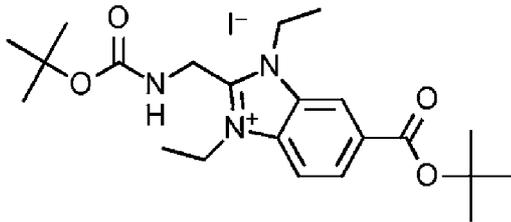


N,N-Диметилформаид ди-трет-бутилацеталь (3,00 мл, 12,5 ммоль) добавляли к суспензии 2-({[(трет-бутокс) карбонил]амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоновой кислоты, Промежуточного соединения 78 (1,00 г, 3,13 ммоль), в толуоле (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться при 80°C в течение 2 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли N,N-диметилформаид ди-трет-бутилацеталь (3,00 мл, 12,5 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться при 80°C в течение 16 часов. Добавляли N,N-диметилформаид ди-трет-бутилацеталь (3,00 мл, 12,5 ммоль), затем реакционную смесь оставляли нагреваться при 100°C в течение 6 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (50 мл), затем промывали водой (2×20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества (1,6 г). Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (% EtOAc, колоночные объемы): 0%, 3 кол.об.; 0-53%, 10,5 кол.об.; 53%, 4,5 кол.об.; 53-100%, 9,5 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (460 мг, 37%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,08-8,05 (м, 1H), 7,76 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,33 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,57 (с, 9H), 1,45-1,23 (м, 12H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=376 [MH^+], $R_t=1,14$ мин, УФ чистота=94%.

Промежуточное соединение 158 - Синтез 6-[(трет-бутокси) карбонил]-2-({ [(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



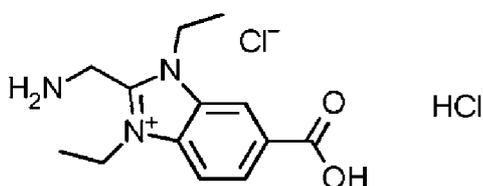
Иодэтан (219 мкл, 2,67 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил 2-({ [(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата, Промежуточного соединения 157 (250 мг, 0,670 ммоль), в MeCN (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 2 часов при 120°C . В отдельном сосуде иодэтан (175 мкл, 2,14 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил 2-({ [(трет-бутокси) карбонил] амино}метил)-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-6-карбоксилата, Промежуточного соединения 157 (200 мг, 0,532 ммоль), в MeCN (2 мл). Полученную смесь нагревали в условиях микроволнового облучения в течение 2 часов при 120°C . Эти две реакции объединяли, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали при помощи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 8:92, пропуская 12 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением розового пенистого вещества (550 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали при помощи $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, увеличивая градиент линейно от 0:100 до 5:95, пропуская 14 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде

розового пенистого вещества (240 мг, 38%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 8,01 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,71 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,64 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,61 (с, 9H), 1,51 -1,18 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI^+)=404 [M^+], $R_t=2,56$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 159 - Синтез гидрохлорида 2-(аминометил)-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



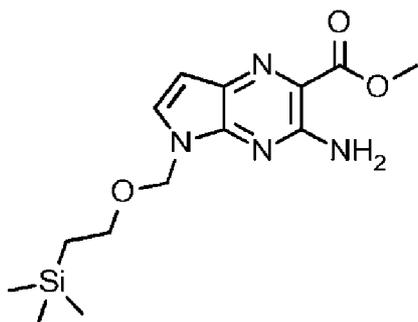
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 1,1 мл, 4,4 ммоль) добавляли к раствору 6-[(трет-бутоксикарбонил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 158 (465 мг, 0,870 ммоль), в MeCN (5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 0,20 мл, 0,80 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с MeCN (2×10 мл). Остаток суспендировали в MeCN (5 мл), затем фильтровали и сушили в вакууме с получением продукта в виде темно-коричневого твердого вещества (335 мг, количественный на основании оценки чистоты 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10,24-8,50 (м, 4H), 8,32-8,21 (м, 2H), 4,88-4,66 (м, 6H), 1,56-1,41 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=248 [M^+], $R_t=0,14$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 160 - Синтез метил 3-амино-5-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-

карбоксилата

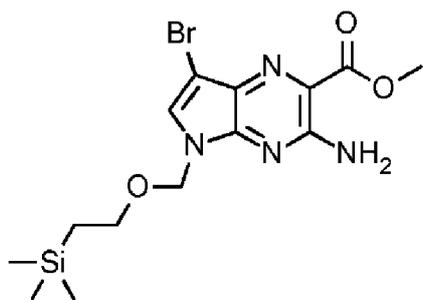


NaH в виде дисперсии в минеральном масле (60%, 458 мг, 11,5 ммоль) добавляли по порциям в течение 10 мин к охлажденной (0°C) смеси метил 3-амино-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 2 (2,00 г, 10,4 ммоль), в DMF (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем добавляли по каплям раствор 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (2,21 мл, 12,5 ммоль) в DMF (5 мл) в течение 3 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл), затем органическую фазу промывали водой (2×100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (%EtOAc, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-60%, 10 кол.об.; 60-100%, 1,5 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,87 г, 56%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,67 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,53 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,52-3,47 (м, 2H), 0,85-0,79 (м, 2H), -0,07 - -0,11 (м, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=323 [MH⁺], R_t=1,21 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 161 - Синтез метил 3-амино-7-бром-5-{ [2-(триметилсилил)этокс]метил}-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-карбоксилата



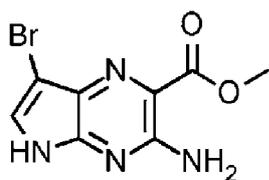
NBS (0,773 г, 4,34 ммоль) добавляли по порциям в течение 5 мин к охлажденному (0°C) раствору метил 3-амино-5-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 160 (1,56 г, 4,82 ммоль), в MeCN (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 50 мин. Добавляли дополнительное количество NBS (0,100 г, 0,562 ммоль), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при 0°C еще в течение 90 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, затем органические фазы промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (%EtOAc, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-44%, 7 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали. Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-76%, 18 кол.об.; 76-96%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (584 мг, 30%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,54-3,48 (м, 2H), 0,86-0,80 (м, 2H), -0,08 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=401 [M(⁷⁹Br)H⁺], 403 [M(⁸¹Br)H⁺], R_t=1,33 мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 162 - Синтез метил 3-амино-7-бром-

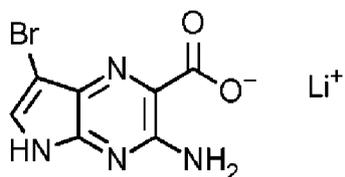
5Н-пирроло [2,3-в] пиразин-2-карбоксилата



TFA (2,97 мл, 38,9 ммоль) добавляли к раствору метил 3-амино-7-бром-5-{ [2-(триметилсилил)этокси]метил}-5Н-пирроло [2,3-в]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 161 (520 мг, 1,30 ммоль), в CH_2Cl_2 (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (2:1:0,5, 5 мл), затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме.

Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (100 г). Колонку элюировали при помощи $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, используя следующий градиент (%MeOH, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-7,5%, 9 кол.об.; 7,5-100% 0,5 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (309 мг, 83%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,87 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,24 (с, 2H), 3,87 (с, 3H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=271 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{H}^+$], 273 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{H}^+$], $R_t=0,89$ мин, УФ чистота=94%.

Промежуточное соединение 163 - Синтез литиевого (1+) иона 3-амино-7-бром-5Н-пирроло [2,3-в] пиразин-2-карбоксилата



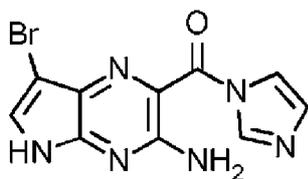
Водный раствор LiOH (1,0 М, 2,7 мл, 2,7 ммоль) добавляли к суспензии метил 3-амино-7-бром-5Н-пирроло [2,3-в] пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 162 (361 мг, 1,33 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры.

Полученную суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества (195 мг). Фильтрат концентрировали в вакууме, затем остаток суспендировали в воде (3 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, объединяли с первой партией твердого вещества, затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (243 мг, 67%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,45 (с, 1H), 8,35-6,86 (м, 3H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=257 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{H}^+$], 259 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{H}^+$], $R_t=0,82$ мин, УФ чистота=96%.

Промежуточное соединение 164 - Синтез 7-бром-2-(1 H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло [2,3-b]пиразин-3-амина

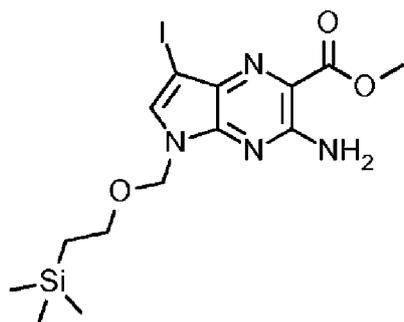


Смесь литиевого (1+) иона 3-амино-7-бром-5H-пирроло [2,3-b]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 163 (243 мг, 0,924 ммоль), CDI (300 мг, 1,85 ммоль) и гидрохлорида имидазола (116 мг, 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 15 мин. Добавляли дополнительное количество CDI (100 мг, 0,617 ммоль), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Полученную суспензию фильтровали, затем собранное твердое вещество промывали водой (2×5 мл), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (218 мг, 77%). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 8,89-8,82 (м, 1H), 8,03-7,99 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,13-7,09 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI^+)=307 [$\text{M}(^{79}\text{Br})\text{H}^+$], 309 [$\text{M}(^{81}\text{Br})\text{H}^+$], $R_t=0,81$ мин, ELS чистота=100%.

Промежуточное соединение 165 - Синтез метил 3-амино-7

(триметилсилил) этокси] метил}-5Н-пирроло [2,3-в] пиразин-2-карбоксилата

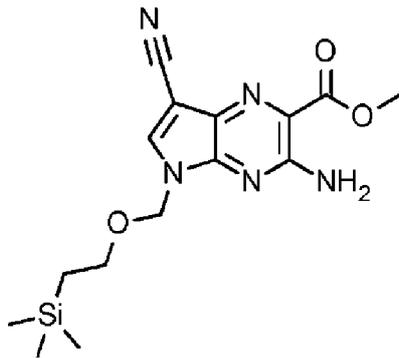


NaH в виде дисперсии в минеральном масле (60%, 240 мг, 6,00 ммоль) добавляли по порциям в течение 5 мин к охлажденному (0°C) раствору метил 3-амино-7-иод-5Н-пирроло [2,3-в] пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 10 (95%, 1,82 г, 5,44 ммоль), в DMF (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем добавляли по каплям раствор 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (1,01 мл, 5,72 ммоль) в DMF (8 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавляли воду (1 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (340 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (%EtOAc, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-40%, 6,5 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,85 г, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,47 (с, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,62-3,56 (м, 2H), 0,94-0,88 (м, 2H), 0,00 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=449 [MH $^+$], R_t =1,37 мин, УФ чистота=99%.

Промежуточное соединение 166 - Синтез метил 3-амино-7-циано-5- { 2- (триметилсилил) этокси] метил}-5Н-пирроло [2,3-в] пиразин-2-карбоксилата

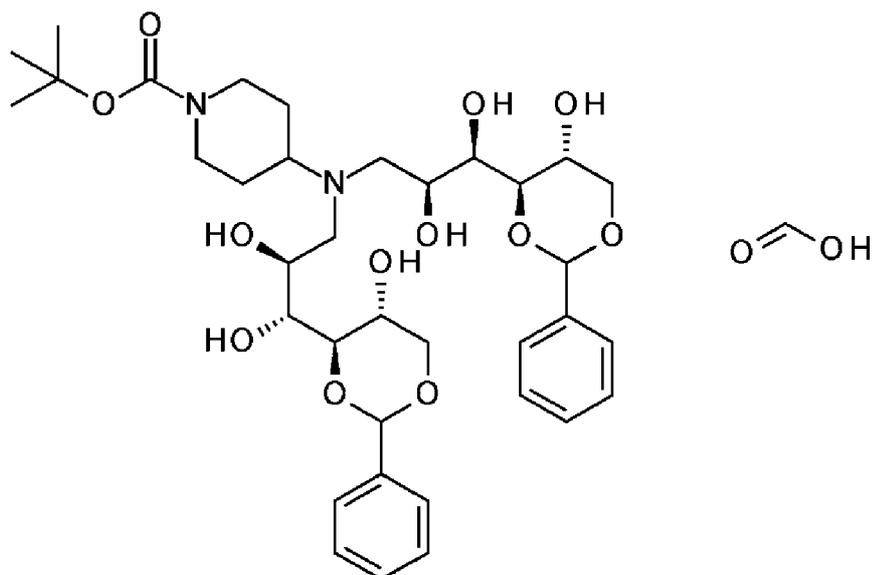


Дегазированный диоксан (3 мл) и воду (3 мл) добавляли в колбу, содержащую метил 3-амино-7-иод-5-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-карбоксилат, Промежуточное соединение 165 (316 мг, 0,705 ммоль), ферроцианид калия (149 мг, 0,353 ммоль), Xphos (17 мг, 0,035 ммоль), XPhos Pd G3 (30 мг, 0,035 ммоль) и KOAc (14 мг, 0,14 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов 20 мин, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водой (20 мл) и EtOAc (20 мл), затем фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой (2×20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (25 г). Колонку элюировали EtOAc:гептаном, используя следующий градиент (%EtOAc, колоночные объемы): 0%, 1 кол.об.; 0-60%, 10 кол.об.; 60-100%, 1,5 кол.об. Целевые фракции объединяли и упаривали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (183 мг, 72%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 7,56 (с, 2H), 5,47 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,57-3,52 (м, 2H), 0,88-0,79 (м, 2H), -0,08 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=348 [MH⁺], R_t=1,25 мин, УФ чистота=97%.

Промежуточное соединение 167 - Синтез трет-бутил 4-[бис[(2*S*, 3*R*)-2,3-дигидрокси-3-[(4*R*, 5*R*)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино]пиперидин-1-карбоксилата; муравьиной кислоты;



Комплекс α -пиколин-борана (0,801 г, 7,49 ммоль) добавляли к суспензии трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (0,500 г, 2,50 ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (2,68 г, 9,99 ммоль) в MeOH (5 мл). Смесь нагревали при 60°C в течение 18 часов, затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем остаток распределяли между EtOAc (15 мл) и водой (15 мл). Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме.

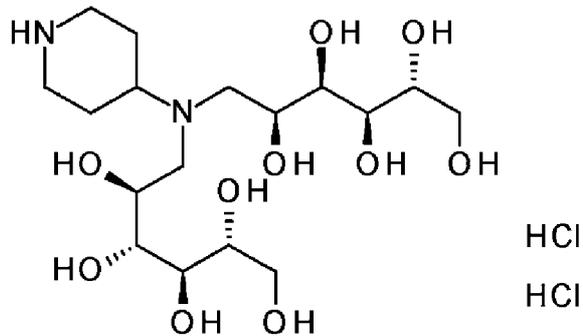
Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об; 10-40%, 10 кол.об; 40-100%, 2 кол.об; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,07 г, 57%).

ЖХ/МС (Система В): m/z (ESI⁺)=705 [MH⁺], R_t=2,28 мин, ELS чистота=100%

¹H ЯМР (500 МГц, Метанол-d₄) δ 8,42 (с, 1H), 7,54-7,43 (м, 4H), 7,40-7,29 (м, 6H), 5,53 (м, 2H), 4,25 (м, 2H), 4,14-3,89 (м, 8H), 3,76 (м, 2H), 3,61 (м, 2H), 3,27-2,96 (м, 5H), 2,74-

2,34 (м, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,60-1,40 (м, 10H), 1,37-1,26 (м, 1H).

Промежуточное соединение 112 (Метод В) - Синтез (2R, 3R, 4R, 5R) -6- [[(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] - (4-пиперидил) амино] гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентола дигидрохлорида;

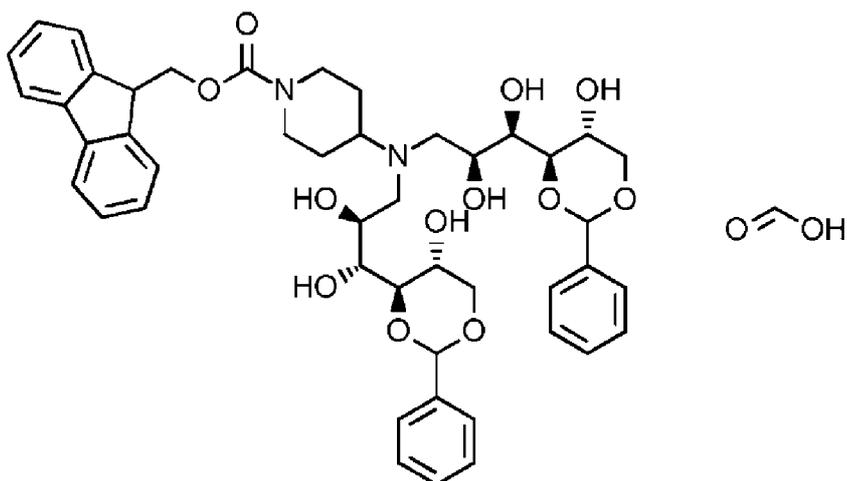


Суспензию трет-бутил 4- [бис [(2S, 3R) -2, 3-дигидрокси-3- [(4R, 5R) -5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] амино] пиперидин-1-карбоксилата; муравьиной кислоты (290 мг, 0,38 ммоль) в водном растворе HCl (2 M, 10 мл, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого гигроскопичного твердого вещества (225 мг). Выход >100% из-за остаточной воды. Чистота 85%, скорректированная на содержание остаточной воды.

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=429 [MH⁺], R_t=0,14 мин, ELS чистота=100%

¹H ЯМР (500 МГц, Оксид дейтерия) δ 4,31-4,20 (м, 2H), 4,09-3,97 (м, 1H), 3,92 -3,74 (м, 6H), 3,74-3,38 (м, 10H), 3,25-3,13 (м, 2H), 2,53-2,33 (м, 2H), 2,24-1,97 (м, 2H).

Промежуточное соединение 168 - Синтез (9H-флуорен-9-ил) метил 4- {бис [(2S, 3R) -2, 3-дигидрокси-3- [(4R, 5R) -5-гидрокси-2-фенил-1, 3-диоксан-4-ил] пропил] амино} пиперидин-1-карбоксилата; муравьиной кислоты

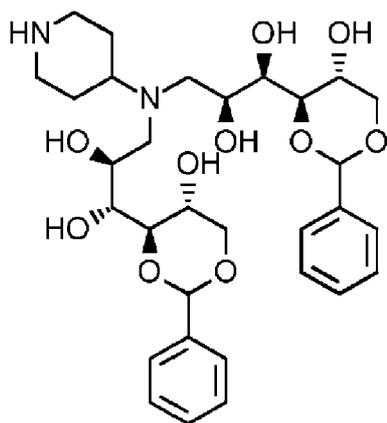


Смесь гидрохлорида 9H-флуорен-9-илметил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (7,80 г, 21,7 ммоль) и 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (23,3 г, 86,9 ммоль) в MeOH (110 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH_3 (5,46 г, 86,9 ммоль), затем реакционную смесь нагревали при 60°C . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (23,3 г, 86,9 ммоль), затем оставляли для перемешивания при 60°C еще в течение 6 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем добавляли к насыщенному водному раствору NaHCO_3 (200 мл) и EtOAc (200 мл). Полученную смесь фильтровали через слой целита, затем фильтрат переносили в делительную воронку. Фазы разделяли, затем органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором: водой (1:1, 2×200 мл), насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeCN (200 мл) и tBME (250 мл) и фильтровали. Полученное твердое вещество суспендировали в MeOH, затем фильтровали. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (400 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 20%, 1 кол.об.; 20–50%, 10 кол.об.; 50–100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления

большей части MeCN и некоторого количества воды, затем оставшийся водный раствор лиофилизировали с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества (12,6 г, 66%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,45-7,27 (м, 14H), 5,46 (с, 2H), 5,23-5,07 (м, 2H), 4,88-4,21 (м, 6H), 4,13 (дд, $J=10,5, 5,3$ Гц, 2H), 4,02-3,67 (м, 9H), 3,61 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,50 (т, $J=10,5$ Гц, 2H), 2,64-2,56 (м, 3H), 2,42-2,31 (м, 2H), 1,69-1,51 (м, 2H), 1,31-0,90 (м, 2H). ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI $^+$)=827 [MH $^+$], $R_t=1,08$ мин, УФ чистота=100%.

Промежуточное соединение 111 (Метод В) - Синтез (1R,2S)-3- { [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил] (пиперидин-4-ил)амино}-1-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропан-1,2-диола



Пиперидин (9,01 мл, 91,2 ммоль) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил 4-{бис [(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пиперидин-1-карбоксилата; муравьиной кислоты, Промежуточного соединения 112 (12,6 г, 14,4 ммоль), в THF (150 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество суспендировали в MeOH (100 мл), затем нагревали для растворения. Раствору давали охладиться, затем концентрировали в вакууме до получения твердого вещества. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме до получения твердого вещества. Полученную суспензию перемешивали при

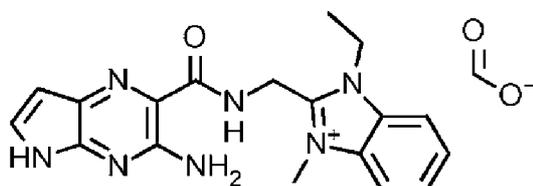
комнатной температуре в течение 15 мин, затем фильтровали. Фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (400 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 1 кол.об; 10-25%, 6 кол.об; 25%, 2 кол.об; 25-50%, 1 кол.об.; 50-100%, 1 кол.об; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления большей части растворителя. Остаточный раствор, полученный таким образом, лиофилизировали с получением бледно-желтого твердого вещества (6,35г). Полученное таким образом твердое вещество распределяли между EtOAc (100 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл). Фазы разделяли, затем водную фазу экстрагировали при помощи CHCl₃:IPA (2:1, 100 мл) и n-BuOH (2×100 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1:2 MeCN:воде, затем лиофилизировали с получением продукта в виде белого твердого вещества (5,81 г, 67%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,48 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 4H), 7,38-7,28 (м, 6H), 5,50 (с, 2H), 4,23 (дд, J=10,6, 5,4 Гц, 2H), 4,00-3,88 (м, 4H), 3,85 (дд, J=5,5, 2,4 Гц, 2H), 3,70 (дд, J=9,3, 2,4 Гц, 2H), 3,60 (т, J=10,5 Гц, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,78 (дд, J=13,4, 3,7 Гц, 2H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,59 (дд, J=13,4, 8,8 Гц, 2H), 2,54-2,47 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,42-1,35 (м, 1H).

ЖХ/МС (Система А): m/z (ESI⁺)=605 [MH⁺], R_t=0,77 мин, УФ чистота=100%.

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ ПРИМЕРОВ

Пример 1 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата

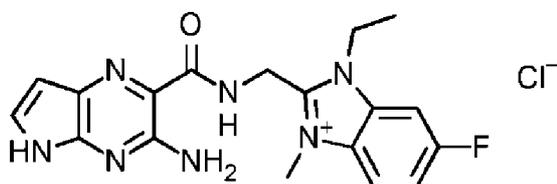


Иодметан (26 мкл, 0,42 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-N-[(1-этил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-карбоксамид, Промежуточного соединения 84 (79%, 35 мг, 0,082 ммоль), в DMSO (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Добавляли дополнительное количество иодметана (30 мкл, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 48 часов. Добавляли дополнительное количество иодметана (40 мкл, 0,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли при помощи MeCN до конечного объема 1,5 мл, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (12 мг, 36%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,59 (с, 1H), 9,68 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,10-7,98 (м, 2H), 7,74-7,65 (м, 2H), 7,51 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,41 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,05 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,69 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=350 [M^+], Rt=1,46 мин, УФ чистота=98%.

Пример 2 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-6-фтор-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



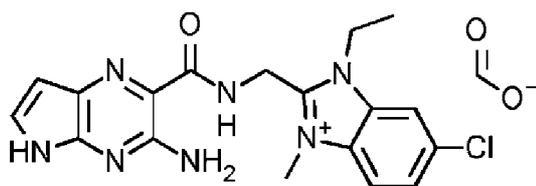
Раствор гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-6-фтор-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 19 (182 мг, 0,489 ммоль), и DIPEA (170 мкл, 0,98 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли к раствору литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (90 мг, 0,49 ммоль), HBTU (204 мг, 0,538 ммоль) и DIPEA (170 мкл, 0,98 ммоль) в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 72 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-69%, 13 кол.об.; 69-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением зеленого/коричневого твердого вещества (30 мг). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в 2:1 DMSO:MeCN, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (11 мг, 6%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,51 (с, 1H), 9,66 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 2H), 7,62 (тд, $J=9,3, 2,4$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=3,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,41 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,65 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,16 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=368 [M^+], $R_t=1,48$ мин, УФ чистота=99%.

Пример 3 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-хлор-1-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



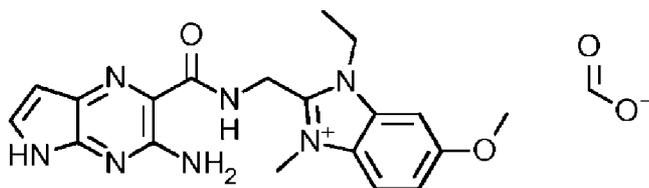
Суспензию литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (90 мг, 0,49 ммоль), 2-(аминометил)-6-хлор-1-этил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 22 (172 г, 0,489 ммоль), EDC.HCl (187 мг, 0,978 ммоль) и HOAt (66 мг, 0,49 ммоль) в DMF (2 мл) оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной

кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 6 кол.об.; 10-100%, 20 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (38 мг, 18%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 9,67 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,32 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=3,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,40 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,68 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=384 [$M(^{35}\text{Cl})+$], 386 [$M(^{37}\text{Cl})+$], $R_t=1,69$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 4 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-6-метокси-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата:

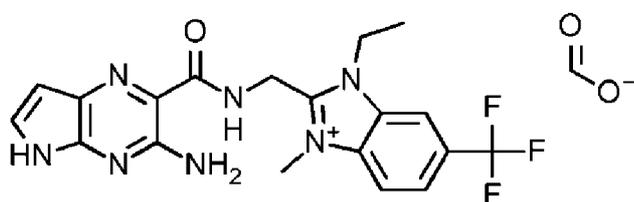


Суспензию 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ина, Промежуточного соединения 4 (230 мг, 1,01 ммоль), и 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 25 (350 мг, 1,01 ммоль), в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную суспензию фильтровали в вакууме. Полученное таким образом твердое вещество промывали при помощи MeCN. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-20%, 5 кол.об.; 20% 1 кол.об.; 20-25%, 2 кол.об.; 25-39%, 1 кол.об.; 39-100%, 1 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого порошка (173 мг, 40%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,56 (с, 1H), 9,65 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,92 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=3,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,44-6,36 (м, 1H), 5,00 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,64 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=380 [M^+], $R_t=1,61$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 5 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-3-метил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



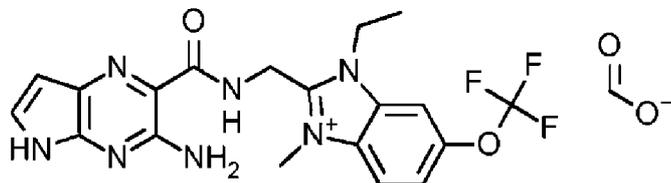
Раствор 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (64 мг, 0,28 ммоль), и гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-3-метил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 28 (94%, 120 мг, 0,27 ммоль), в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-24%, 4 кол.об.; 24%, 3 кол.об.; 24-52%, 6 кол.об.; 52-100%, 4 кол.об.; 100% 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (60 мг, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (с, 1H), 9,68 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J=8,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=3,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,40 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,08 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,79 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 4,20 (с, 3H), 1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=418 [M^+], $R_t=1,84$ мин, УФ

чистота=100%.

Пример 6 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-3-метил-6-(трифторметокси)-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



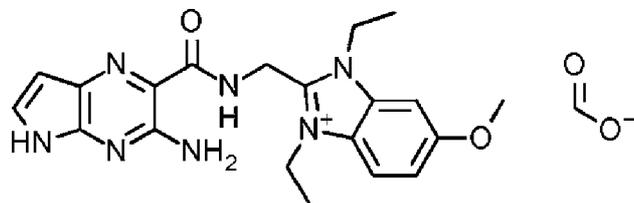
Раствор 2-(1Н-имидазол-1-карбонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (55 мг, 0,24 ммоль), и гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-3-метил-6-(трифторметокси)-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 32 (87%, 105 мг, 0,209 ммоль), в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на С18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-28%, 5 кол.об.; 28%, 2 кол.об.; 28-43% 3 кол.об.; 43-92%, 2 кол.об.; 100% 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeCN (5 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на С18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-9%, 1 кол.об.; 9% 1 кол.об.; 9-23%, 3 кол.об.; 23%, 4 кол.об.; 23-32% 1 кол.об.; 32-100%, 2 кол.об., 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (38 мг, 38%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,77 (с, 1H), 9,69 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,34-8,26 (м, 1H), 8,19 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,51 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,40 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,05 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,72 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 1,38 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=434 [M^+], $R_t=1,97$ мин, УФ

чистота=100%.

Пример 7 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата

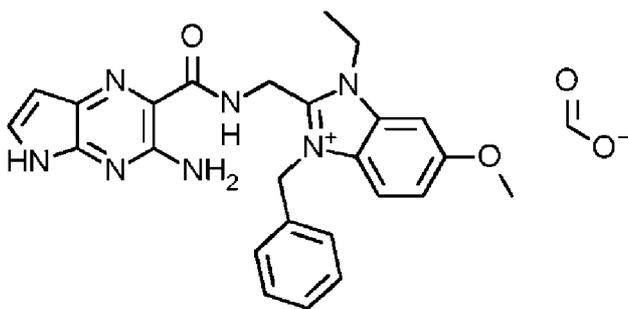


Суспензию литиевого (1^+) иона 3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (40 мг, 0,22 ммоль), 2-(аминометил)-1,3-диэтил-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 36 (92%, 78 мг, 0,20 ммоль), EDC.HCl (83 мг, 0,43 ммоль) и HOAt (30 мг, 0,22 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 6 кол.об.; 10-100%, 20 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде зеленого твердого вещества (52 мг, 58%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 9,69 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99-7,90 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,32-7,12 (м, 3H), 6,40 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,08-4,98 (м, 2H), 4,65 (кв., $J=7,1$ Гц, 4H), 3,90 (с, 3H), 1,39 (тд, $J=7,1, 1,6$ Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=394 [M^+], $R_t=1,75$ мин, УФ чистота=98%.

Пример 8 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-3-бензил-1-этил-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата

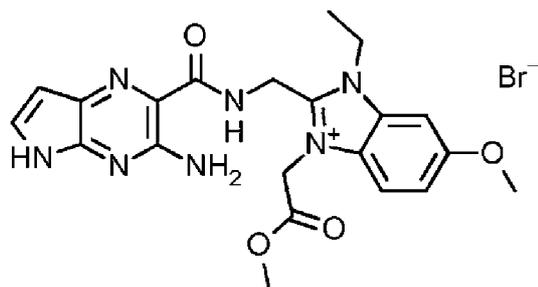


Суспензию литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло [2,3-b]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (90 мг, 0,49 ммоль), 2-(аминометил)-3-бензил-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 38 (56%, 260 мг, 0,39 ммоль), EDC.HCl (190 мг, 0,98 ммоль) и HOAt (67 мг, 0,49 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли DMF (2 мл), затем реакционную смесь перемешивали еще в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в 2:1 DMSO:MeCN, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (91 мг, 47%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (с, 1H), 9,59 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=3,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,30-7,04 (м, 8H), 6,36 (дд, $J=3,7, 1,3$ Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,13 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,72 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,44 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=456 [M^+], $R_t=2,13$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 9 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло [2,3-b]пиразин-2-ил)формамино)метил]-1-этил-6-метокси-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



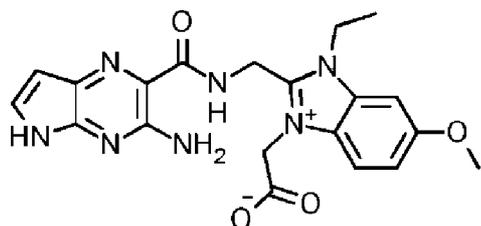
Гидрохлорид 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-(2-метокси-2-

оксоэтил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Промежуточное соединение 41 (65%, 165 мг, 0,272 ммоль), добавляли к раствору литиевого (1^+) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (50 мг, 0,27 ммоль), DIPEA (189 мкл, 1,09 ммоль) и HBTU (134 мг, 0,353 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-21%, 7 кол.об.; 21%, 1 кол.об.; 21-31%, 7 кол.об.; 31-100%, 6 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением коричневого твердого вещества (16 мг). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в 2:1 CH_2Cl_2 :MeOH (5 мл), затем перемешивали с Dowex 1X2 хлоридной формой в течение 5 мин. Смолу удаляли фильтрованием, затем промывали при помощи 2:1 CH_2Cl_2 :MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (10 мг, 7%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,52 (с, 1H), 9,56 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=3,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,17 (с, 2H), 6,41 (дд, $J=3,7, 1,6$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 5,03 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,77 (кв., $J=1,2$ Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 1,47 (т, $J=1,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=438 [M^+], $R_t=1,69$ мин, УФ чистота=98%.

Пример 10 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-3-(карбоксилатометил)-1-этил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия

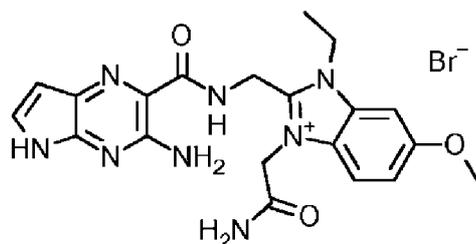


1,0 М водный раствор LiOH (86 мкл, 0,086 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-6-метокси-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Примера 9 (32 мг, 0,062 ммоль), в MeOH (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота. Остаток суспендировали в 1:1 DMSO:MeCN, затем фильтровали через фильтрующий шприц. Фильтр затем тщательно промывали при помощи MeOH. Объединенные MeOH промывки концентрировали с получением оранжевого масла. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-23%, 6 кол.об.; 23%, 1 кол.об.; 23-29%, 3 кол.об.; 29-100%, 5 кол.об.; 100%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (3 мг, 12%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (с, 1H), 9,53 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=3,8, 2,1 Гц, 1H), 7,32-7,16 (м, 3H), 6,36 (дд, J=3,8, 1,5 Гц, 1H), 4,97-4,91 (м, 4H), 4,60 (д, J=7,4 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=424 [MH⁺], Rt=1,56 мин, УФ чистота=100%.

Пример 11 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-3-(карбамоилметил)-1-этил-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



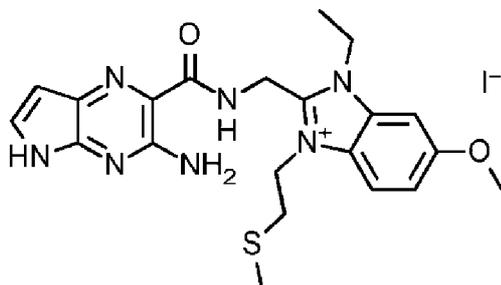
Гидрохлорид 2-(аминометил)-3-(карбамоилметил)-1-этил-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Промежуточное соединение 43 (78%, 265 мг, 0,544 ммоль), добавляли к раствору литиевого (1⁺)

иона 3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (60 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (230 мкл, 1,3 ммоль) и HBTU (160 мг, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме до получения вязкого красного масла. Неочищенное вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-34%, 13 кол.об.; 34-100%, 6 кол.об.; 100%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества (36 мг, 21%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,50 (с, 1H), 9,56 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,50 (дд, $J=3,7, 2,4$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,39 (дд, $J=3,7, 1,5$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,99 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,71 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=423 [M^+], $R_t=1,39$ мин, УФ чистота=94%.

Пример 12 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-1-этил-6-метокси-3-[2-(метилсульфанил)этил]-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

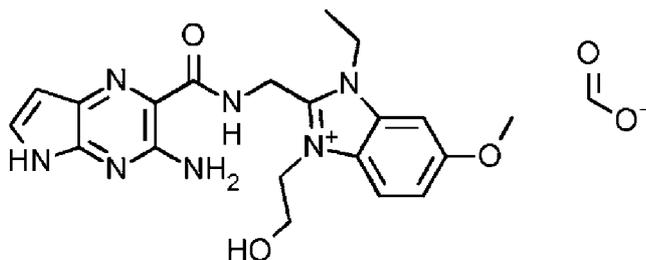


Раствор 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-[2-(метилсульфанил)этил]-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 45 (80%, 370 мг, 0,73 ммоль), в DMF (1 мл) добавляли к раствору литиевого (1^+) иона 3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (100 мг, 0,54 ммоль), DIPEA (380 мкл, 2,2 ммоль) и HBTU (270

мг, 0,71 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа, затем концентрировали в вакууме до вязкого красного масла. Неочищенное вещество растворяли в 2:1 DMSO:MeCN до конечного объема 1,5 мл, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме до бежевого твердого вещества (47 мг). Полученное таким образом вещество суспендировали в CH₂Cl₂ (2 мл). Супернатант отделяли от твердого вещества через пипетку. Процедуру ресуспендирования повторяли еще три раза, затем твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (23 мг, 7%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,52 (с, 1H), 9,68 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=3,7, 2,5 Гц, 1H), 7,38-7,11 (м, 3H), 6,40 (дд, J=3,8, 1,7 Гц, 1H), 5,07 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,67 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,97 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=440 [M⁺], Rt=1,96 мин, УФ чистота=96%.

Пример 13 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил}формаидо)метил]-1-этил-3-(2-гидроксиэтил)-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



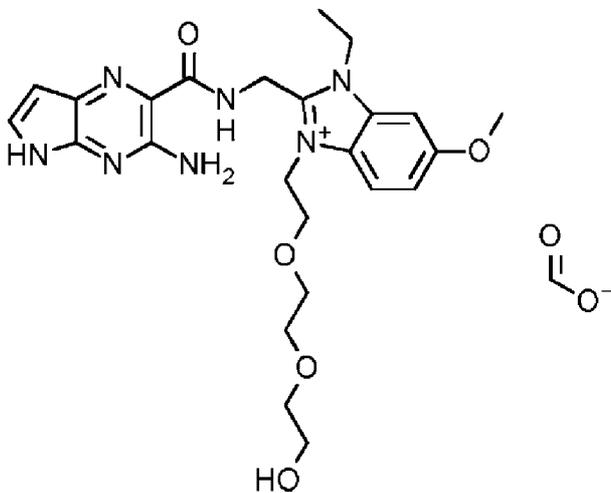
Смесь 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (92%, 70 мг, 0,28 ммоль), и гидрохлорида 2-(аминометил)-1-этил-3-(2-гидроксиэтил)-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 47 (125 мг, 0,341 ммоль), в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем полученное твердое вещество суспендировали в MeCN (5 мл) при обработке ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали при помощи MeCN

(15 мл) и сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества (85 мг). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в DMSO, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А, 4 отдельных ввода проб). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (43 мг, 33%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 9,63 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,97 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,34–7,04 (м, 3H), 6,39 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,07 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,79 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,65 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=410 [M^+], $R_t=1,51$ мин, УФ чистота=99%.

Пример 14 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-3-{2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этил}-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата:



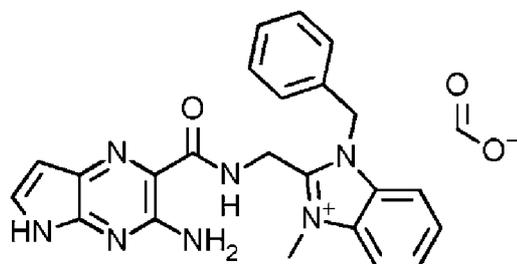
Смесь 2-(1Н-имидазол-1-карбонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (92%, 200 мг, 0,806 ммоль), и 2-(аминометил)-1-этил-3-{2-[2-(2-гидроксиэтокс)этокс]этил}-6-метокси-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 49 (84%, 554 мг, 1,00 ммоль), в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г).

Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-36%, 17 кол.об.; 36-100%, 1 кол.об.; 100%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением коричневого/желтого масла. Полученное таким образом вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующего способа: Растворитель А: Вода+0,1% муравьиной кислоты; Растворитель В: MeCN+0,1% муравьиной кислоты; Колонка: Waters Sunfire 30 мм ×100 мм, 5 мкм; Скорость потока=40 мл/мин; Градиент (время, Растворитель В): 0 мин, 2%; 2,5 мин, 2%; 20,5 мин, 15%; 21 мин, 100%; 23 мин, 100%; 23,5 мин, 5%. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (79 мг, 18%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,60 (с, 1H), 9,61 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,32-7,13 (м, 3H), 6,40 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,06 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,90 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,66 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (д, J=4,9 Гц, 2H), 3,53-3,46 (м, 2H), 3,41-3,38 (м, 4H), 3,38-3,20 (м, 2H+H₂O), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=498 [M⁺], Rt=1,63 мин, УФ чистота=98%.

Пример 15 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-1-бензил-3-метил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



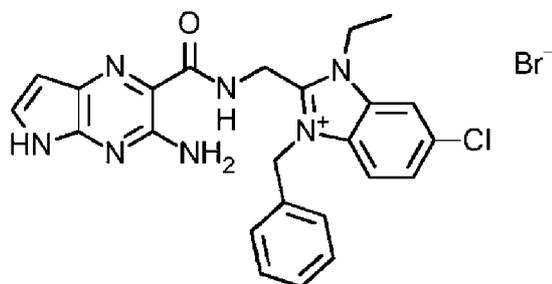
Иодметан (22 мкл, 0,35 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-N-[(1-бензил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)метил]-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-карбоксамид, Промежуточного соединения 85 (35 мг, 0,088 ммоль), в DMSO (1 мл). Полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 5 часов. Добавляли дополнительное количество иодметана (40 мкл, 0,64 ммоль) и реакционную смесь оставляли для перемешивания еще в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли при помощи MeCN до конечного объема 1,5 мл, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (9,1 мг, 22%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (с, 1H), 9,59 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=3,6, 2,4 Гц, 1H), 7,27-7,11 (м, 7H), 6,36 (дд, J=3,7, 1,3 Гц, 1H), 5,96 (с, 2H), 5,14 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,23 (с, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=412 [M^+], Rt=1,82 мин, УФ чистота=98%.

Пример 16 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-3-бензил-6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



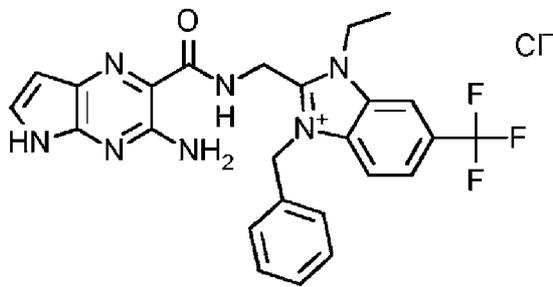
Раствор 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (60 мг, 0,26 ммоль), и 2-(аминометил)-3-бензил-6-хлор-1-этил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Промежуточного соединения 51 (85%, 110 мг, 0,25 ммоль), в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Полученную суспензию фильтровали, затем собранное твердое вещество сушили в вакууме. Твердое вещество ресуспендировали в MeCN (5 мл), затем собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением твердого вещества (70 мг). Твердое вещество ресуспендировали в MeOH/MeCN/воде (1:1:1, 3 мл), затем фильтровали. Полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме с получением оранжевого

твердого вещества (40 мг). Полученное твердое вещество суспендировали в DMSO:MeCN (2:1, 0,5 мл), затем добавляли MeOH (0,5 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением оранжевого твердого вещества (11 мг). Полученное твердое вещество растворяли MeCN:воде (1:1, 1 мл), затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (9 мг, 7%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,47 (с, 1H), 9,57 (т, J= 5,3 Гц, 1H), 8,38 (д, J= 1,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J= 8,9 Гц, 1H), 7,68 (дд, J= 8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,48 (дд, J= 3,7, 2,5 Гц, 1H), 7,26-7,08 (м, 7H), 6,35 (дд, J= 3,8, 1,7 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,15 (д, J= 5,3 Гц, 2H), 4,74 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=460 [M(^{35}Cl) $^+$], 462 [M(^{37}Cl) $^+$], Rt=2,23 мин, УФ чистота=98%.

Пример 17 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-3-бензил-1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

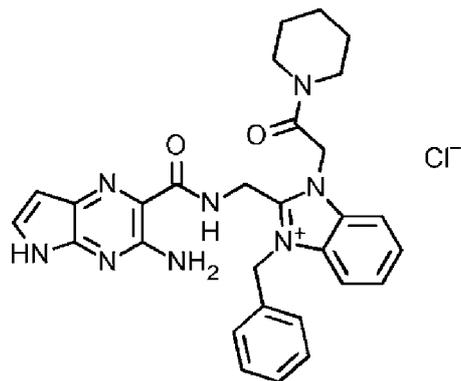


Раствор 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (50 мг, 0,22 ммоль), и гидрохлорида 2-(аминометил)-3-бензил-1-этил-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Промежуточного соединения 53 (110 мг, 0,24 ммоль), в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в MeCN:воде (1:1,2 мл). Образовавшийся осадок, который собирали фильтрованием, промывали MeCN:водой (1:1), затем сушили в вакууме с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (45 мг, 39%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,48 (с, 1H), 9,58 (т, J= 5,3

Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,48 (дд, J=3,7, 2,5 Гц, 1H), 7,28-7,02 (м, 7H), 6,35 (дд, J=3,8, 1,7 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H), 5,20 (д, J= 5,3 Гц, 2H), 4,86 (д, J= 7,3 Гц, 2H), 1,47 (т, J =7,2 Гц, 3H). ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=494 [M⁺], Rt=2,34 мин, УФ чистота=100%.

Пример 18 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-3-бензил-1-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



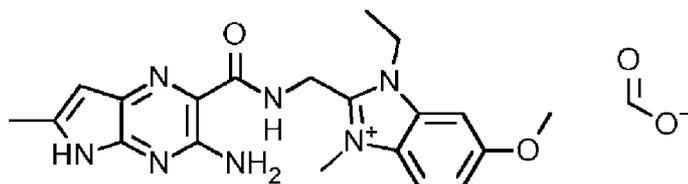
Раствор гидрохлорида 2-(аминометил)-1-бензил-3-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Промежуточного соединения 57 (76%, 191 мг, 0,303 ммоль), в DMF (1 мл) добавляли к раствору литиевого (1⁺) иона 3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 3 (60 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (230 мкл, 1,3 ммоль) и HBTU (160 мг, 0,42 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме до вязкого красного масла. Неочищенное вещество растворяли в 2:1 DMSO:MeCN до конечного объема 1,5 мл, затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде бледно-бежевого твердого вещества (48 мг, 26%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 9,45 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,70-7,58 (м, 2H), 7,49 (дд, J=3,7, 2,5 Гц, 1H), 7,39-7,00 (м, 7H), 6,36 (дд, J=3,7, 1,7 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 5,79 (с, 2H), 5,11 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,61-1,48 (м, 2H), 1,25-1,17 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=523 [M⁺], Rt=2,21 мин, УФ

чистота=99%.

Пример 19 - Синтез 2-[(3-амино-6-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-1-этил-6-метокси-3-метил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата

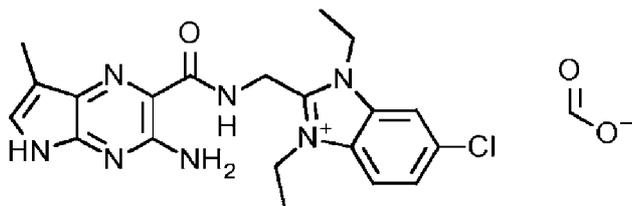


CDI (61 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-6-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-карбоновой кислоты, Промежуточного соединения 9 (90%, 60 мг, 0,28 ммоль), в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли 2-(аминометил)-1-этил-6-метокси-3-метил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ий иодид, Промежуточное соединение 25 (108 мг, 0,312 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания еще в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 3 кол.об.; 0-20%, 14 кол.об.; 20-60% 3 кол.об.; 60-100%, 1 кол.об., 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (35 мг, 28%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,42 (с, 1H), 9,57 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,92 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,98 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,64 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 2,37-2,34 (м, 3H), 1,36 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=394 [M^+], $R_t=1,80$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 20 - Синтез 2-[(3-амино-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-хлор-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата

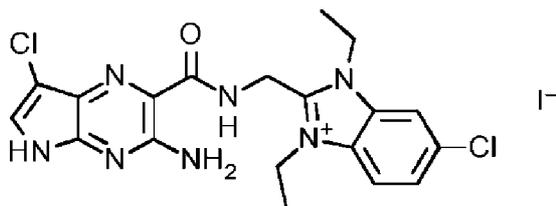


Смесь 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-7-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-амина, Промежуточного соединения 13 (95%, 83 мг, 0,33 ммоль), и 2-(аминометил)-6-хлор-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 34 (97%, 140 мг, 0,37 ммоль), в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-34%, 16 кол.об.; 34-65%, 4 кол.об.; 65-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления большей части MeCN, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (44 мг, 25%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,21-11,16 (м, 1H), 9,49 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,34 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=2,2, 1,2$ Гц, 1H), 7,13 (с, 2H), 5,11 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,75-4,67 (м, 4H), 2,24 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,43-1,38 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=412 [$M(^{35}\text{Cl})^+$], 414 [$M(^{37}\text{Cl})^+$], $R_t=2,07$ мин, УФ чистота=96%.

Пример 21 - Синтез 2-[(3-амино-7-хлор-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-хлор-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида

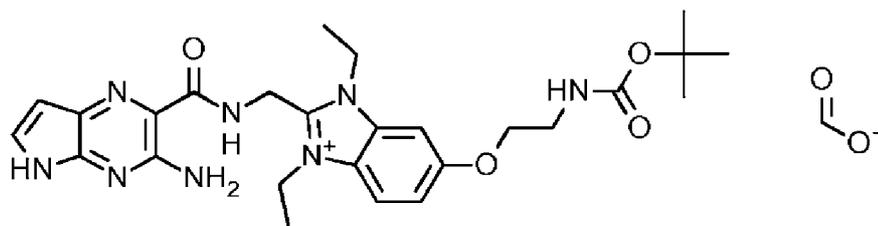


Смесь 7-хлор-2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-амина, Промежуточного соединения 16 (95%, 160 мг,

0,58 ммоль), и 2-(аминометил)-6-хлор-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 34 (97%, 220 мг, 0,58 ммоль), в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-33%, 13 кол.об.; 33-41%, 2 кол.об.; 41-70%, 5 кол.об.; 70%, 3 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления большей части MeCN, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (161 мг, 48%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,80 (с, 1H), 9,51 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (с, 2H), 5,12 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,77-4,61 (м, 4H), 1,44-1,37 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=432 [M(³⁵Cl₂)⁺], 434 [M(³⁵Cl³⁷Cl)⁺], 436 [M(³⁷Cl₂)⁺], Rt=2,14 мин, УФ чистота=97%.

Пример 22 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



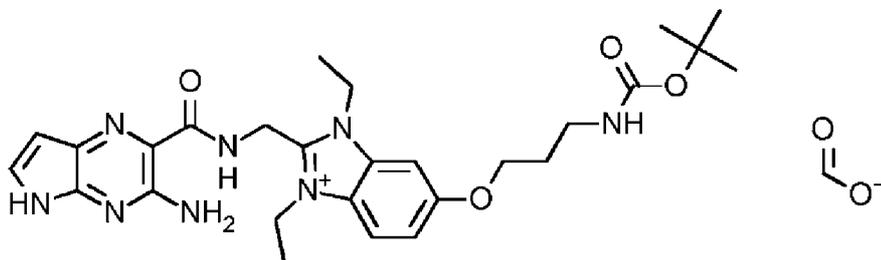
Смесь 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (98%, 369 мг, 1,59 ммоль), и 2-(аминометил)-6-(2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этокси)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 59 (82%, 819 мг, 1,37 ммоль), в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 90 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (120 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с

использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-32%, 11 кол.об.; 32-100%, 3 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме для удаления большей части MeCN, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (382 мг, 47%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (с, 1H), 9,70 (т, J= 5,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,95 (д, J= 9,1 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,31-7,13 (м, 3H), 7,08 (т, J= 5,4 Гц, 1H), 6,42 (д, J= 3,5 Гц, 1H), 5,04 (д, J= 5,3 Гц, 2H), 4,66 (кв., J= 7,0 Гц, 4H), 4,12 (т, J= 5,8 Гц, 2H), 3,36 (м, 2H+H₂O), 1,41-1,37 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=523 [M⁺], Rt=2,26 мин, УФ чистота=95%.

Пример 23 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



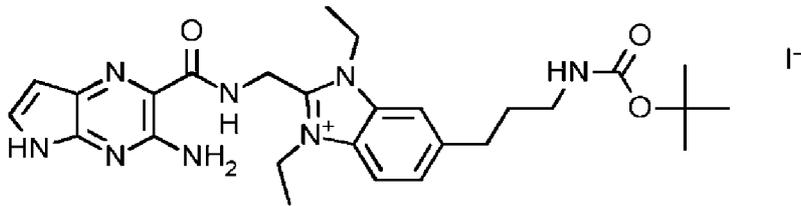
Смесь 2-(1Н-имидазол-1-карбонил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (98%, 295 мг, 1,27 ммоль), и 2-(аминометил)-6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 64 (91%, 710 мг, 1,28 ммоль), в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество DMF (3 мл), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания еще в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные

объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-34%, 16 кол.об.; 34-100%, 3 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде вязкого оранжевого масла (345 мг, 46%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,53 (с, 1H), 9,69 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,94 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=3,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=9,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,93-6,88 (м, 1H), 6,41 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,72-4,58 (м, 4H), 4,12 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,11 (кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 1,89 (п, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,41-1,35 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=537 [M^+], $R_t=2,39$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 24 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



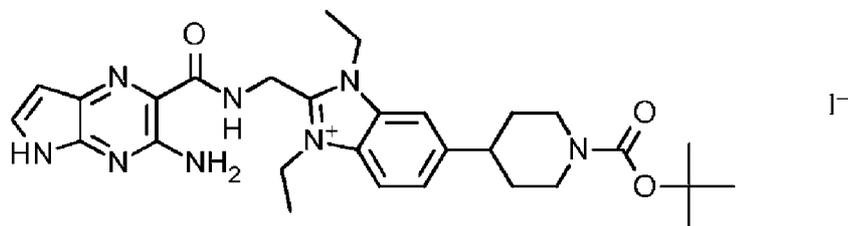
2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амин, Промежуточное соединение 4 (252 мг, 1,11 ммоль), добавляли к раствору 2-(аминометил)-6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 69 (80%, 540 мг, 0,884 ммоль), в DMF (12 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем при 30°C в течение 2 часов. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-34%, 16 кол.об.; 34-100%, 3 кол.об., 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде светло-коричневого твердого

вещества (235 мг, 40%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,55 (с, 1H), 9,70 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,89 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 5,05 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,66 (дд, $J=7,1, 2,5$ Гц, 4H), 2,94 (кв., $J=6,6$ Гц, 2H), 2,78 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,79-1,71 (м, 2H), 1,40 (дт, $J=7,1, 3,7$ Гц, 6H), 1,38 (с, 9H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=521 [M^+], $R_t=2,34$ мин, УФ чистота=97%.

Пример 25 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



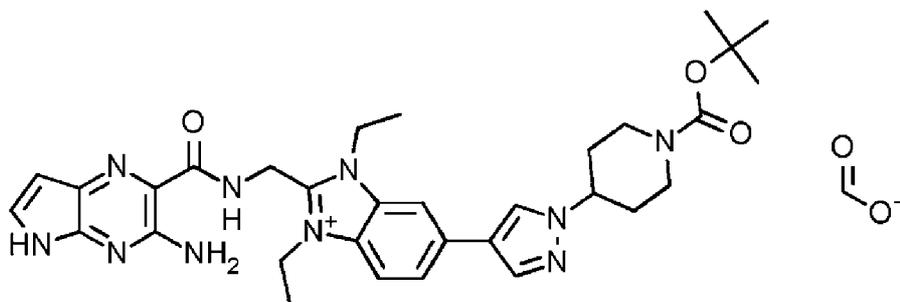
2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амин, Промежуточное соединение 4 (251 мг, 1,10 ммоль), добавляли к раствору 2-(аминометил)-6-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 73 (72%, 605 мг, 0,847 ммоль), в DMF (15 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали $\text{MeCN:водой}+0,1\%$ муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-17%, 5 кол.об.; 17-39%, 6 кол.об.; 39%, 2 кол.об.; 39-100%, 4 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (315 мг, 52%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,56 (с, 1H), 9,70 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 1H), 7,51 (дд, $J=3,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,41 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 5,05 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,73-4,62 (м, 4H), 4,19-4,09

(м, 2H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,85 (шир.с, 2H), 1,81 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,65 (кв.д, J=12,8, 4,3 Гц, 2H), 1,47-1,36 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=547 [M⁺], Rt=2,66 мин, УФ чистота=95%.

Пример 26 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формаидо)метил]-6-(1-{1-[(трет-бутокс)карбонил]пиперидин-4-ил}-1H-пиазол-4-ил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата

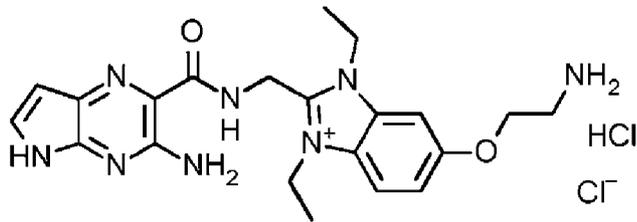


2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амин, Промежуточное соединение 4 (312 мг, 1,33 ммоль) добавляли к раствору 2-(аминометил)-6-(1-{1-[(трет-бутокс)карбонил]пиперидин-4-ил}-1H-пиазол-4-ил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 76 (83%, 880 мг, 1,26 ммоль), в DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-11%, 5 кол.об.; 11-40%, 9 кол.об.; 40%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (525 мг, 60%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 9,72 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,52 (дд, J=3,6, 2,3 Гц, 1H), 7,23 (с, 2H), 6,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,06 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,68 (кв., J=7,0 Гц, 4H), 4,39 (ддт, J=11,4, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 4,06 (шир.с, 2H), 2,94 (шир.с, 2H), 2,11-2,03 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,47-1,38 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=613 $[M^+]$, $R_t=2,59$ мин, УФ чистота=94%.

Пример 27 - Синтез гидрохлорида 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(2-аминоэтокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 140 мкл, 0,56 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата, Примера 22 (95%, 39 мг, 0,065 ммоль), в MeCN (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, затем концентрировали под потоком азота. Полученный остаток суспендировали в MeCN (1 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, затем промывали при помощи MeCN и сушили в вакууме с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (20 мг, 64%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1Н), 9,71 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 8,13 (с, 3Н), 8,00 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 7,66 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,53 (дд, $J=3,7, 2,5$ Гц, 1Н), 7,32 (дд, $J=9,1, 2,3$ Гц, 1Н), 7,21 (с, 2Н), 6,42 (дд, $J=3,8, 1,7$ Гц, 1Н), 5,05 (д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 4.72-4,56 (м, 5Н), 4,40-4,31 (м, 3Н), 1,42-1,38 (м, 6Н).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=423 $[M^+]$, $R_t=0,94$ мин, ELS чистота=100%.

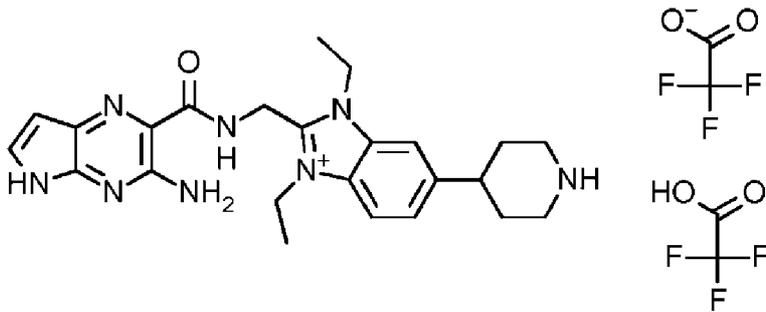
Пример 28 - Синтез гидрохлорида 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(3-аминопропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 20 мин, затем концентрировали под потоком азота. Полученный остаток сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (27 мг, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,61 (дд, $J=8,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,82-4,75 (м, 4H), 3,04-2,96 (м, 4H), 2,08 (п, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,60-1,52 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=421 [M^+], $R_t=1,03$ мин, УФ чистота=95%.

Пример 30 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-1,3-диэтил-6-(пиперидин-4-ил)-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



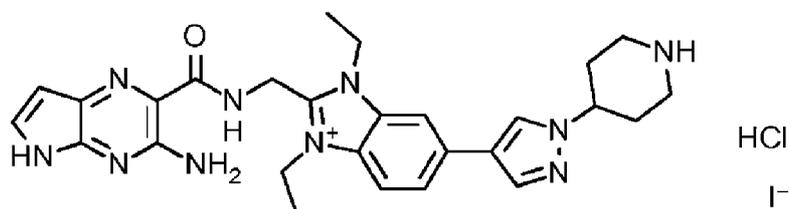
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 0,27 мл, 1,1 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Примера 25 (95%, 300 мг, 0,42 ммоль), в MeCN (15 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 0,27 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 4 часов, затем концентрировали в вакууме, затем остаток подвергали азеотропной перегонке с MeCN (2×30 мл). Полученное твердое вещество суспендировали в MeCN (30 мл), затем фильтровали, промывали при помощи MeCN и сушили в вакууме с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (90 мг). Оставшееся на фильтровальной бумаге вещество растворяли в MeOH и объединяли с фильтратом, затем концентрировали в вакууме

с получением коричневого вязкого масла (125 мг). Масло, полученное таким образом, дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод В). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением коричневого твердого вещества (35 мг). Полученное таким образом вещество объединяли с твердым веществом, полученным в результате фильтрования (90 мг), затем объединенное вещество растворяли в MeCN:воде (1:9, 3 мл) и лиофилизировали с получением коричневого твердого вещества (125 мг). Это вещество снова растворяли в MeCN:воде (1:9, 3 мл) и лиофилизировали еще раз с получением коричневого твердого вещества (110 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-5%, 2 кол.об.; 5-15%, 3 кол.об.; 15-25%, 3 кол.об.; 25-51%, 3 кол.об.; 51-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (70 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали при помощи ВЭЖХ (Метод С). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением оранжевого твердого вещества (63 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 3 кол.об.; 5-14%, 7 кол.об.; 14%, 4 кол.об.; 14-20%, 5 кол.об.; 20-26%, 1 кол.об.; 26-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (27 мг, 9%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,72 (т, J= 5,3 Гц, 1H), 8,73 (д, J= 9,5 Гц, 1H), 8,46 (д, J= 10,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J= 8,7 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,57 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (дд, J= 3,7, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,42 (дд, J= 3,8, 1,7 Гц, 1H), 5,07 (д, J= 5,3 Гц, 2H), 4,75-4,65 (м, 4H), 3,49-3,40 (м, 2H+NDO), 3,16-2,99 (м, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,90 (кв.д, J= 13,4, 3,8 Гц, 2H), 1,40 (т, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=447 [M⁺], R_t =0,98 мин, УФ чистота=100%.

Пример 31 - Синтез гидрохлорида 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-[1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил]-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



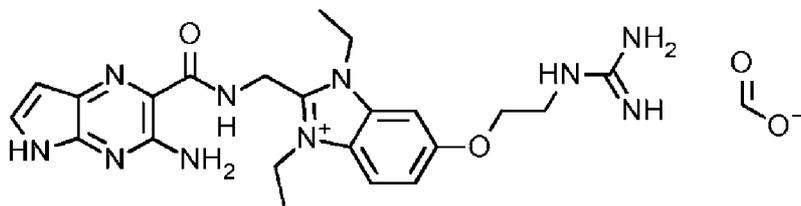
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 420 мкл, 1,7 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-(1-{1-[(трет-бутокс) карбонил] пиперидин-4-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата, Примера 26 (94%, 500 мг, 0,71 ммоль), в MeCN. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов, затем снова добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 200 мкл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с MeCN, затем сушили в вакууме. Полученный таким образом остаток ресуспендировали в MeCN (20 мл), затем добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 420 мкл, 1,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 88 часов. Полученную суспензию фильтровали, затем твердое вещество сушили в вакууме, снова растворяли в 1:1 MeCN:воде (4 мл), затем лиофилизировали с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (450 мг, 90%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,57 (с, 1H), 9,71 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 9,40-9,31 (м, 1H), 9,30-9,20 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,04 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 1H), 7,51 (дд, J = 3,7, 2,5 Гц, 1H), 6,41 (дд, J = 3,7, 1,7 Гц, 1H), 5,07 (д, J =5,2 Гц, 2H), 4,73-4,66 (м, 4H), 4,57-4,50 (м, 1H), 3,38 (д, J =12,3 Гц, 2H), 3,10 (дд, J = 10,7 Гц, 2H), 2,31-2,18 (м, 4H), 1,43 (дт, J = 12,1, 7,2 Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=513 [M⁺], R_t =1,20 мин, УФ

чистота=97%.

Пример 32 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-(2-карбамимидамидоэтоксид)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



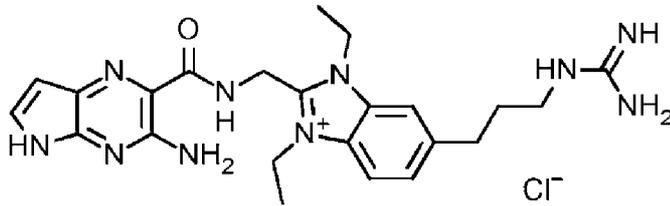
DIPEA (18 мкл, 0,10 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-(2-аминоэтоксид)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Примера 27 (18 мг, 0,036 ммоль), и 1Н-1,2,4-триазол-1-карбоксимидамид гидрохлорида (1:1) (5,5 мг, 0,037 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часа. Добавляли дополнительное количество 1Н-1,2,4-триазол-1-карбоксимидамид гидрохлорида (1:1) (5,5 мг, 0,037 ммоль) и реакции давали продолжиться еще в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-1%, 1 кол.об.; 1-70%, 6 кол.об.; 70%, 1 кол.об.; 70-100% 3 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением оранжевого твердого вещества (17 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (1,7 мг, 9%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (с, 1Н), 9,70 (т, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 7,97 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 7,75-7,62 (м, 4Н), 7,51 (д, $J=3,8$ Гц, 1Н), 7,35-7,09 (м, 3Н), 6,41 (д, $J=3,8$ Гц, 1Н), 5,04 (д, $J=5,1$ Гц, 2Н), 4,70-4,62 (м, 4Н), 4,21 (т, $J=5,1$ Гц, 2Н), 3,60-3,54 (м, 2Н), 1,43-1,35 (м, 6Н).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=465 [M^+], $R_t=1,07$ мин, УФ

чистота=100%.

Пример 33 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-(3-карбамимидаминопропил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



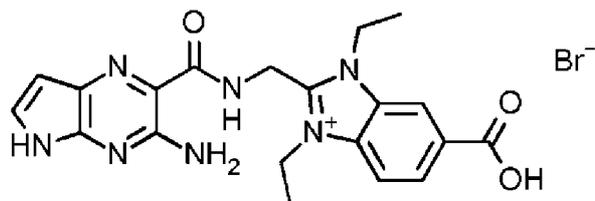
1Н-1,2,4-триазол-1-карбоксимидамид гидрохлорид (1:1) (13 мг, 0,090 ммоль) добавляли к суспензии гидрохлорида 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-(3-аминопропил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Примера 29 (50 мг, 0,10 ммоль), в CH_2Cl_2 (4 мл). Добавляли DIPEA (22 мкл, 0,13 ммоль), затем полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем добавляли DMF (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли еще одну порцию 1Н-1,2,4-триазол-1-карбоксимидамид гидрохлорида (1:1) (13 мг, 0,090 ммоль) и DIPEA (22 мкл, 0,13 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания еще в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 5 кол.об.; 0-42%, 17 кол.об.; 42-65%, 3 кол.об.; 65-100% 1 кол.об.; 100% 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (10 мг, 19%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,56 (с, 1Н), 9,73 (т, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,98 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,60-7,54 (м, 3Н), 7,52 (дд, $J=3,7, 2,4$ Гц, 1Н), 7,21 (с, 2Н), 6,44-6,39 (м, 1Н), 5,05 (д, $J=5,2$ Гц, 2Н), 4,68

(кв., $J=6,9$ Гц, 4H), 3,10 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,87-2,81 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,40 (тд, $J=7,2, 4,0$ Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=463 [M^+], $R_t=1,16$ мин, УФ чистота=98%.

Пример 34 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида



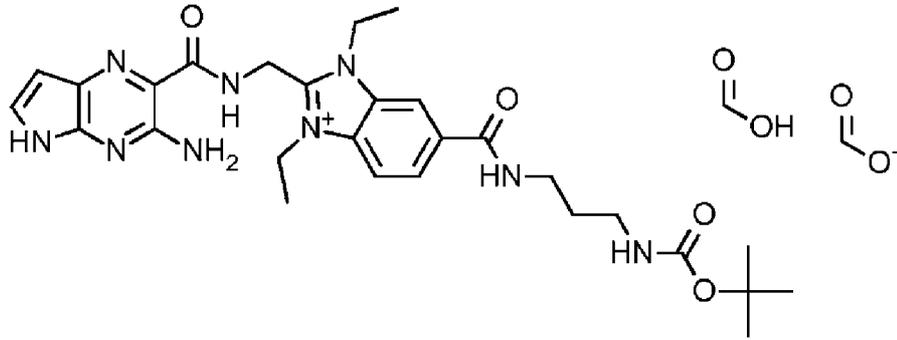
Суспензию 2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (1,26 г, 5,52 ммоль), и 2-(аминометил)-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия гидробромида бромида, Промежуточного соединения 83 (2,26 г, 5,52 ммоль), в DMF (1 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, затем полученное твердое вещество промывали при помощи MeCN и сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества (0,89 г). Фильтрат фильтровали, затем полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества (0,42 г). Фильтрат концентрировали в вакууме, затем остаток суспендировали в MeCN/воде (4:1, 5 мл), затем фильтровали и полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением желтого твердого вещества (1,15 г). Полученные таким образом твердые вещества объединяли в виде суспензии в MeCN, затем концентрировали в вакууме и сушили в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (2,46 г, 91%).

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 13,50 (с, 1H), 11,52 (с, 1H), 9,72 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,22 (дд, $J=8,7, 1,3$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=3,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,42 (дд, $J=3,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,80 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,73 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=408 [M^+], $R_t=1,39$ мин, УФ

чистота=100%.

Пример 35 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамино)метил]-6-[(3-[(трет-бутокси)карбонил]амино)пропил]карбамоил]-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия муравьиной кислоты формиата

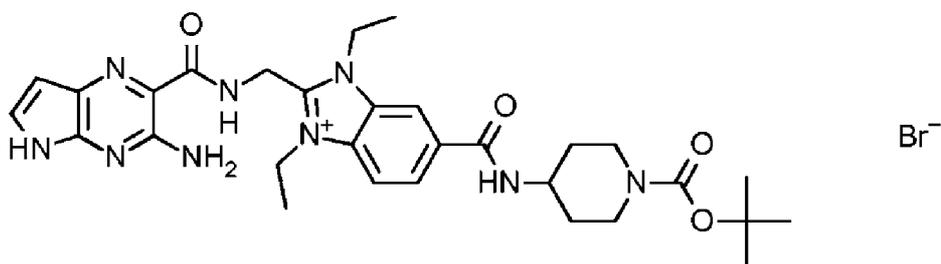


трет-Бутил N-(3-аминопропил)карбамаат (89 мг, 0,51 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамино)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Примера 34 (250 мг, 0,51 ммоль), HBTU (210 мг, 0,56 ммоль) и 4-метилморфолина (0,13 мл, 1,0 ммоль) в DMF (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-21%, 3 кол.об.; 21%, 1 кол.об.; 21-29%, 2 кол.об.; 29%, 3 кол.об.; 29-100%, 14 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (205 мг, 60%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,72 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,73 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,23 (с, 2H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,84 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,47-6,38 (м, 1H), 5,09 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,81-4,61 (м, 4H), 3,37-3,21 (м, 2H+H $_2$ O), 3,09-2,96 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,51-1,31 (м, 15H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=564 [M^+], $R_t=2,35$ мин, УФ чистота=98%.

Пример 36 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-({1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}карбамоил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

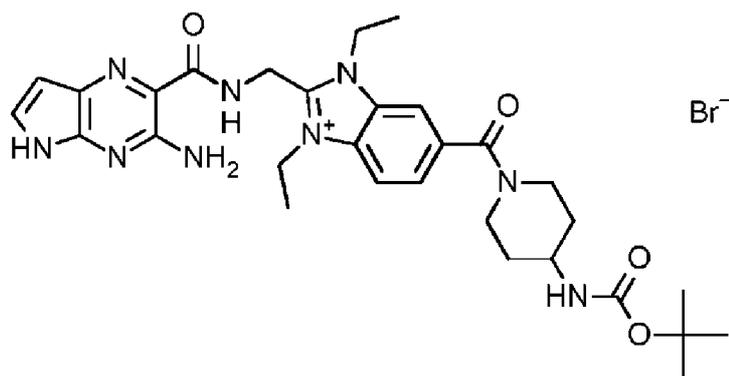


трет-Бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (82 мг, 0,41 ммоль) добавляли к раствору бромида 2-[[3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-карбонил)амино]метил]-1,3-диэтил-бензимидазол-1-ий-5-карбоновой кислоты, Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль), НВТУ (171 мг, 0,450 ммоль) и 4-метилморфолина (104 мкл, 0,820 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на С18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 3 кол.об.; 5-20%, 3 кол.об.; 20%, 4 кол.об.; 20-46%, 5 кол.об.; 46%, 3 кол.об.; 46-56%, 2 кол.об.; 56-94%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (240 мг, 87%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,53 (с, 1Н), 9,72 (т, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,51 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 8,17-8,11 (м, 2Н), 7,55-7,48 (м, 1Н), 7,32-7,07 (м, 2Н), 6,45-6,39 (м, 1Н), 5,10 (д, $J=5,3$ Гц, 2Н), 4,80-4,65 (м, 4Н), 4,13-3,86 (м, 3Н), 2,97-2,78 (м, 2Н), 1,91-1,79 (м, 2Н), 1,52-1,36 (м, 17Н).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=590 [M^+], $R_t=2,75$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 37 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

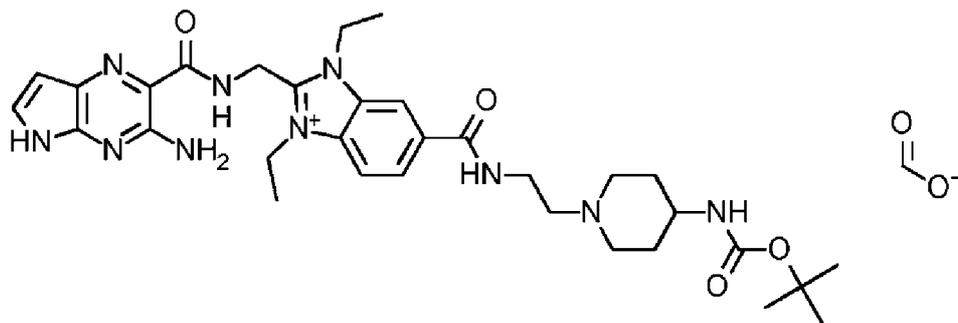


Раствор 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль), НВТУ (171 мг, 0,451 ммоль) и 4-метилморфолина (104 мкл, 0,819 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли трет-бутил N-(пиперидин-4-ил)карбамат (82 мг, 0,41 ммоль), затем реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-25%, 4 кол.об.; 25%, 1 кол.об.; 25-48%, 5 кол.об.; 48%, 1 кол.об.; 48-57%, 2 кол.об.; 57-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (135 мг, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,53 (с, 1H), 9,78-9,65 (м, 1H), 8,52 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,57-7,46 (м, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,46-6,36 (м, 1H), 5,16-5,01 (м, 2H), 4,80-4,65 (м, 4H), 4,13-3,86 (м, 3H), 2,89 (с, 2H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,52-1,34 (м, 17H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=590 [M^+], $R_t=2,20$ мин, УФ чистота=98%.

Пример 38 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-{[2-(4-{[трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



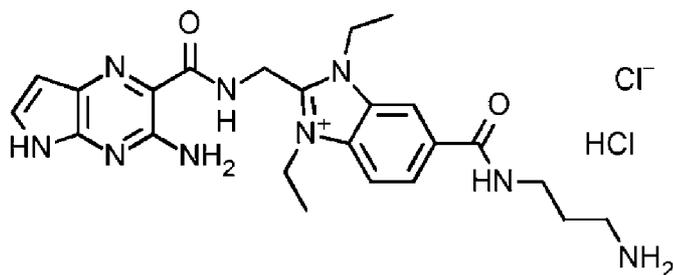
Раствор 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромид, Примера 34 (220 мг, 0,45 ммоль), и CDI (100 мг, 0,68 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли дополнительное количество CDI (40 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 0,5 часа. Добавляли раствор трет-бутил N-[1-(2-аминоэтил)-4-пиперидил]карбамата (139 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5 мл), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-27%, 13 кол.об.; 27-34%, 3 кол.об.; 34-59%, 4 кол.об.; 59-100%, 1 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого твердого вещества (261 мг, 85%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,72 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,24 (с, 2H), 8,14 (с, 2H), 7,51 (дд, $J=3,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,45-6,38 (м, 1H), 5,09 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,79-4,65 (м, 4H), 3,82 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H+H $_2$ O), 2,84-2,74 (м, 4H), 2,68-2,64 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,47-1,40 (м, 6H), 1,37 (с, 9H), 1,18-1,08 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=633 [M^+], $R_t=1,43$ мин, УФ чистота=99%.

Пример 39 - Синтез гидрохлорида 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-[(3-

аминопропил) карбамоил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



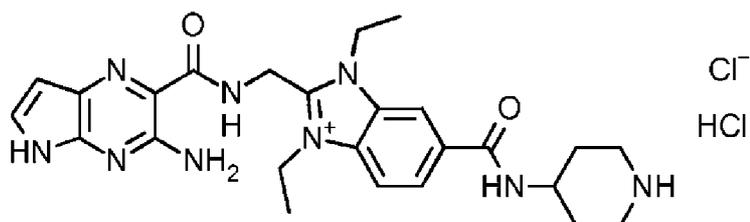
Раствор HCl в диоксане (4,0 M, 0,35 мл, 1,4 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамино)метил]-6-[(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)карбамоил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия муравьиной кислоты формиата, Примера 35 (180 мг, 0,275 ммоль), в MeCN (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с MeCN (x2) с получением оранжевого твердого вещества. Полученное таким образом твердое вещество растворяли в 1:1 MeCN:воде, затем лиофилизировали с получением желтого твердого вещества. Лиофилизированное твердое вещество суспендировали в MeCN (1 мл) при обработке ультразвуком. Полученную суспензию оставляли отстояться, затем супернатант удаляли пипеткой. Процесс ресуспендирования повторяли еще раз, затем твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (110 мг, 75%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,73 (т, J= 5,3 Гц, 1H), 9,18-9,08 (м, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,23-8,12 (м, 2H), 8,05-7,81 (м, 3H), 7,59-7,46 (м, 1H), 7,46-6,95 (м, 1H), 6,48-6,38 (м, 1H), 5,21 -5,02 (м, 2H), 4,87-4,62 (м, 4H), 3,47-3,27 (м, 2H+H₂O), 2,98-2,81 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,54-1,36 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=464 [M⁺], Rt=1,17 мин, УФ чистота=100%.

Пример 40 - Синтез гидрохлорида 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формаино)метил]-1,3-диэтил-6-

[(пиперидин-4-ил) карбамоил] -1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида

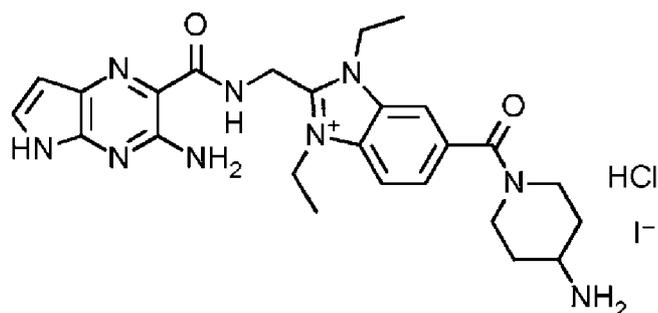


Раствор HCl в диоксане (4,0 M, 0,37 мл, 1,5 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-({1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}карбамоил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Примера 36 (210 мг, 0,313 ммоль), в MeCN (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем подвергали азеотропной перегонке с MeCN (x2). Остаток снова растворяли в MeCN:воде, затем лиофилизировали. Полученное таким образом вещество суспендировали в MeCN (1 мл) при обработке ультразвуком. Супернатант сливали, затем способ повторяли с дополнительным количеством MeCN (1 мл). Полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (85 мг, 48%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (с, 1H), 9,73 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 9,00-8,80 (м, 3H), 8,63 (с, 1H), 8,24-8,09 (м, 2H), 7,56-7,47 (м, 1H), 7,47-6,91 (м, 1H), 6,46-6,37 (м, 1H), 5,16-5,04 (м, 2H), 4,82-4,66 (м, 4H), 4,20-4,04 (м, 1H), 3,56-3,19 (м, 2H+H $_2$ O), 3,1-2,94 (м, 2H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 2H), 1,52-1,36 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=490 [M^+], $R_t=1,34$ мин, УФ чистота=100%.

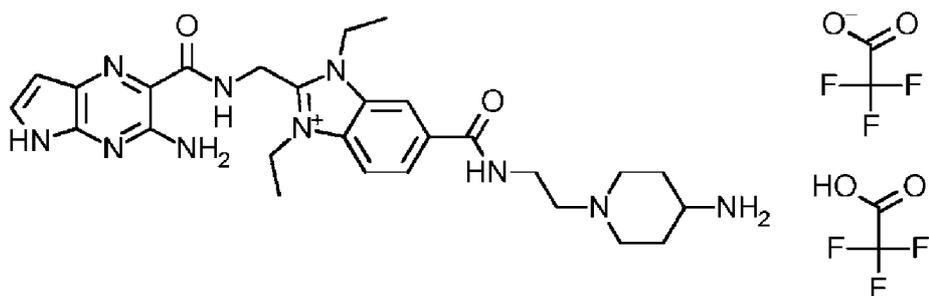
Пример 41 - Синтез гидрохлорида 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида



Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 0,25 мл, 1,0 ммоль) добавляли к раствору 2 - [({3-амино-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Примера 37 (135 мг, 0,201 ммоль), в MeCN (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке с MeCN (×2), затем снова растворяли в воде и лиофилизировали с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (123 мг, 99%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,55 (с, 1Н), 9,73 (т, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,99-8,76 (м, 3Н), 8,62 (с, 1Н), 8,25-8,10 (м, 2Н), 7,52 (дд, $J=3,8, 2,5$ Гц, 1Н), 7,18 (с, 1Н), 6,47 -6,37 (м, 1Н), 5,10 (д, $J=5,3$ Гц, 2Н), 4,74 (м, 4Н), 4,12 (м, 1Н), 3,40-3,25 (м, 2Н+H₂O), 3,14-2,94 (м, 2Н), 2,07-1,98 (м, 2Н), 1,93-1,80 (м, 2Н), 1,43 (м, 6Н). ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=490 [M^+], $R_t=0,98$ мин, УФ чистота=97%.

Пример 42 - Синтез 2 - [({3-амино-5Н-пирроло[2,3-б]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-{[2-(4-аминопиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



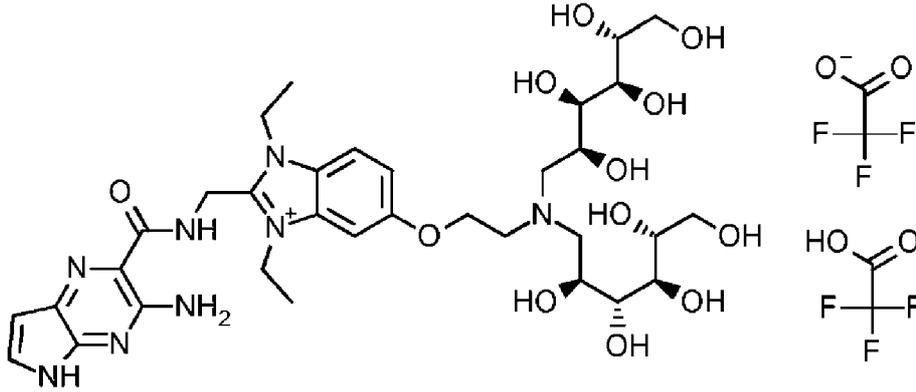
Раствор HCl в диоксане (4,0 М, 1,6 мл, 6,4 ммоль) добавляли

к суспензии 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формаидо)метил]-6-{[2-(4-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия формиата Примера 38 (99%, 250 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали до 40°C в течение 45 мин. Добавляли MeCN (10 мл), затем реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 45 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в диоксане (4 мл), затем добавляли раствор HCl в диоксане (4,0 М, 1,6 мл, 6,4 ммоль). Добавляли по каплям MeOH до тех пор, пока суспензия не стала гомогенным раствором. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeCN (15 мл) при обработке ультразвуком, затем твердому веществу давали осадиться. Супернатант удаляли пипеткой, затем процесс ресуспендирования повторяли (×3). Твердый остаток сушили в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-20%, 20 кол.об.; 20-30%, 2 кол.об.; 30-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток снова растворяли в воде:MeCN (9:1), затем лиофилизировали с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (190 мг, 68%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 9,73 (т, J=5,3 Гц, 1H), 9,25-9,11 (м, 3H), 8,95 (д, J=10,0 Гц, 1H), 8,79-8,65 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 7,80-6,80 (м, 2H), 6,42 (дд, J=3,8, 1,7 Гц, 1H), 5,11 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,77-4,68 (м, 4H), 3,65 (кв., J=6,2 Гц, 2H), 3,41 (д, J=12,5 Гц, 3H), 3,25-3,15 (м, 2H), 2,94 (кв., J=12,4 Гц, 2H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 6H). ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=533 [M⁺], Rt=1,31 мин, УФ чистота=99%.

Пример 43 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формаидо)метил]-5-(2-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}этокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-

3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



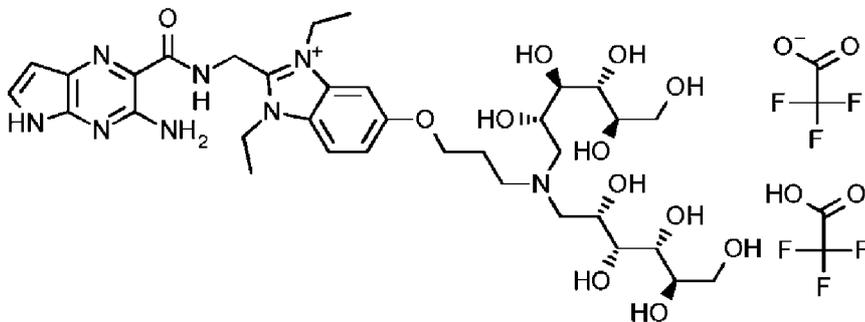
Раствор дигидрохлорида 2-(аминометил)-5-(2-{бис[(2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил]амино}этоксигексил)-1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 89 (70%, 1,53 г, 1,53 ммоль), (3-амино-5H-пирроло[2, 3-b]пиразин-2-ил)-имидазол-1-ил-метанона, Промежуточного соединения 4 (734 мг, 3,22 ммоль), и имидазолгидрохлорида (336 г, 3,22 ммоль) в DMF (14 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 44 часов. Добавляли дополнительное количество (3-амино-5H-пирроло[2, 3-b]пиразин-2-ил)-имидазол-1-ил-метанона, Промежуточного соединения 4 (150 мг, 0,657 ммоль), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания еще в течение 72 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и фильтровали. Твердое вещество промывали водой (2×10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме до коричневого/желтого масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-18%, 15 кол.об.; 18-25%, 2 кол.об.; 25-30%, 1 кол.об.; 30%, 1 кол.об.; 30-36%, 1 кол.об.; 36-40%, 1 кол.об.; 40-100%, 4 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (524 мг). Образец (120 мг) полученного таким образом вещества дополнительно очищали при помощи ВЭЖХ (Метод D). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением оранжевого твердого вещества (54 мг). Полученное таким образом вещество

дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 7 кол.об.; 0-20%, 17 кол.об.; 20%, 3 кол.об.; 20-100%, 3 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (14 мг, 1%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,89 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,39 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,44 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,76 (кв., J=7,2 Гц, 4H), 4,57 (с (шир.), 2H), 4,22 (с (шир.), 2H), 4,01-3,41 (м, 16H), 1,58-1,51 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=751 [M⁺], Rt=1,42 мин, УФ чистота=98%.

Пример 44 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-5-(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



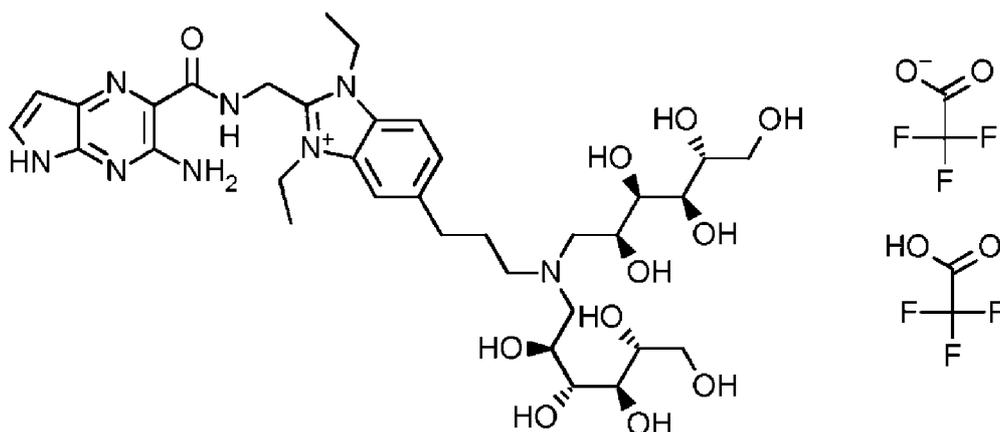
Смесь гидрохлорида 2-(аминометил)-5-(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 93 (80%, 200 мг, 0,24 ммоль), 2-(1Н-имидазол-1-карбонил)-5Н-пирроло[2,3-б]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 4 (95%, 120 мг, 0,50 ммоль), и 1Н-имидазолгидрохлорида (1:1) (52 мг, 0,50 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), затем твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (2x5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме с

получением неочищенного продукта в виде желтого/коричневого масла. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 10%, 2 кол.об.; 10-19%, 11 кол.об.; 19-25%, 3 кол.об.; 25-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (40 мг, 15%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,88 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,44 -7,38 (м, 2H), 6,46 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,78 (кв., $J=7,3$ Гц, 4H), 4,38-4,30 (м, 2H), 4,25 (с (шир.), 2H), 3,86 (с, 2H), 3,81-3,75 (м, 2H), 3,74-3,51 (м, 10H), 3,50 -3,40 (м, 2H), 2,38 (с (шир.), 2H), 1,56 (т, $J=7,1$ Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=765 [M^+], $R_t=1,36$ мин, УФ чистота=95%.

Пример 45 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамино)метил]-5-(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



Стадия 1: Смесь гидрохлорида 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-(3-аминопропил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Примера 29 (350 мг, 0,55 ммоль), 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозы (571 мг, 2,13 ммоль) и AcOH (122 мкл, 2,13 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли NaCNBH_3 (134 мг, 2,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре

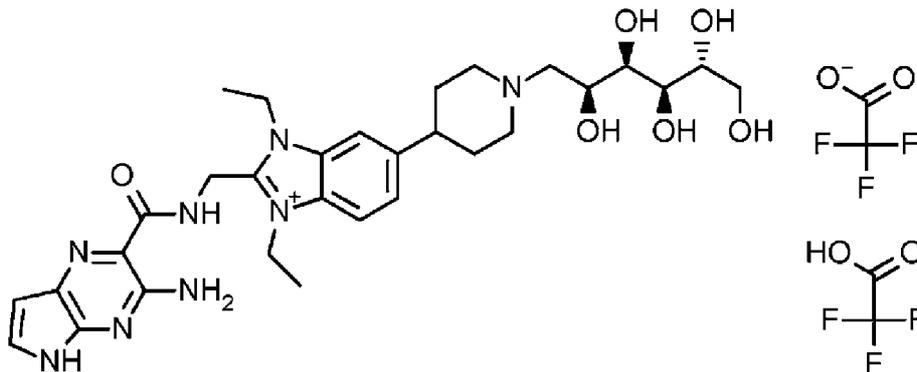
в течение 16 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (591 мг, 2,20 ммоль) и NaCNBH₃ (138 мг, 2,20 ммоль), затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 24 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-О-бензилиден-D-глюкопиранозу (295 мг, 1,10 ммоль) и NaCNBH₃ (69 мг, 1,1 ммоль), затем оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 96 часов. Добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (30 мл) в течение 5 мин, затем полученную суспензию обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой (20 мл), затем сушили в вакууме. Неочищенное твердое вещество, полученное таким образом, очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (60 г). Колонку элюировали MeCN:водой с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-100%, 12 кол.об.; 100-5%, 2 кол.об. Колонку затем снова элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-50%, 8 кол.об.; 50%, 3 кол.об.; 50-100%, 5 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением защищенного продукта в виде желтого масла (85 мг). Стадия 2: 2,0 М водный раствор HCl (0,53 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения со стадии 1 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-5-(3-{бис[(2*S*, 3*R*)-2,3-дигидрокси-3-[(4*R*, 5*R*)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]амино}пропил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия иодида (80%, 70 мг, 0,053 ммоль) в EtOH:воде (1:1, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (Метод Е). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (20 мг, 38% для 2 стадий).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,93 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,17-5,09 (м, 2H), 4,82-4,76 (м, 4H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,84 (дд, J=4,5, 1,6 Гц, 2H), 3,79 (дд, J=11,0,

3,4 Гц, 2H), 3,75-3,62 (м, 6H), 3,52-3,37 (м, 4H), 3,10-2,92 (м, 2H), 2,22 (с, 2H), 1,57 (кв., J=7,1 Гц, 6H), 1,32 (д, J=7,3 Гц, 2H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=749 [M⁺], Rt=1,43 мин, УФ чистота=98%.

Пример 46 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамино)метил]-1,3-диэтил-6-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пиперидин-4-ил}-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



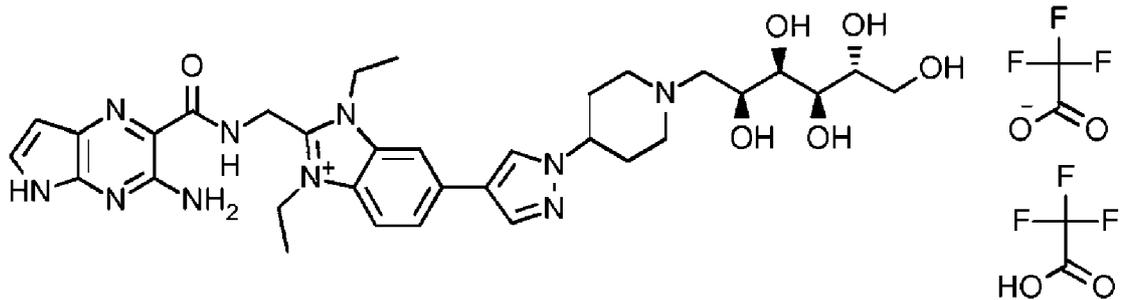
2,0 М водный раствор HCl (4,7 мл, 9,4 ммоль) добавляли к раствору 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамино)метил]-6-{1-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида, Промежуточного соединения 99 (390 мг, 0,470 ммоль), в воде (3 мл). Полученный раствор обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-6%, 4 кол.об.; 6-13%, 4 кол.об.; 13-25%, 8 кол.об.; 25-42%, 2 кол.об.; 42-52%, 1 кол.об.; 52-100%, 1 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (120 мг, 30%).

¹H ЯМР (250 МГц, 353 К, 5% D₂O в DMSO-d₆) δ 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,40 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,75-4,60 (м,

4H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,77-3,41 (м, 8H), 3,36-3,00 (м, 4H+HDO), 2,11 (с, 4H), 1,44 (дт, J=7,1, 3,5 Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=611 [M⁺], Rt=0,91 мин, УФ чистота=100%.

Пример 47 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-(1-{1-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]пиперидин-4-ил}-1H-пиазол-4-ил)-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



Стадия 1: Раствор гидрохлорида 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиазол-4-ил]-1H-1,3-бензодиазол-3-ия иодида Примера 31 (360 мг, 0,53 ммоль) в MeOH (20 мл), 4,6-O-бензилиден-D-глюкопиранозы (417 мг, 1,55 ммоль) и AcOH (89 мкл, 1,56 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли NaCNBH₃ (98 мг, 1,56 ммоль), затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. К реакционной смеси снова добавляли 4,6-O-бензилиден-D-глюкопиранозу (142 мг, 0,53 ммоль) и AcOH (81 мкл, 0,53 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще в течение 4 часов. Добавляли по каплям насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл) в течение 5 мин, затем полученную суспензию фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой (40 мл), затем сушили в вакууме с получением защищенного промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества.

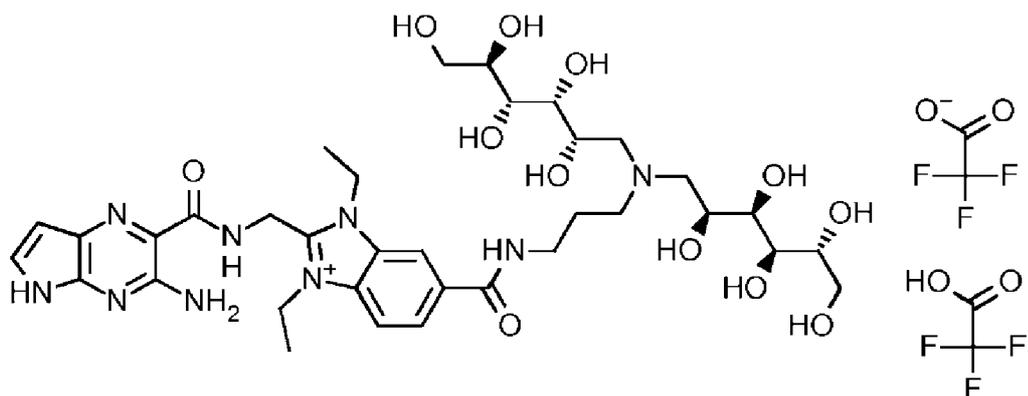
Стадия 2: Водный раствор HCl (2,0 M, 10 мл, 20 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения со стадии 1 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(1-{1-[(2S,3R)-2,3-дигидрокси-3-[(4R,5R)-5-гидрокси-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]пропил]пиперидин-4-ил}-1H-пиазол-4-ил)-1,3-диэтил-1H-1,3-

бензодиазол-3-ия хлорида (70%, 275 мг, 0,251 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли THF (5 мл). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 3 кол.об.; 2-10%, 2 кол.об.; 10-21%, 3 кол.об.; 21-42%, 1 кол.об.; 42-50%, 1 кол.об. Колонку затем элюировали MeCN:водой+0,1% муравьиной кислоты с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-10%, 4 кол.об.; 10-29%, 1 кол.об.; 29-57%, 1 кол.об.; 29-57%, 1 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением черной смолы (280 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод Е). Целевые фракции объединяли, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (18 мг, 8%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,53 (с, 1H), 9,72 (т, J=5,3 Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,57-8,43 (м, 1H), 8,45 (с, 0,75 H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=12,1 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=3,7, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,42 (дд, J=3,8, 1,7 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,07 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,81 (д, J=45,4 Гц, 1H), 4,69 (кв., J=6,8 Гц, 4H), 4,61 (с, 2H), 4,54-4,38 (м, 2H), 4,09-3,95 (м, 1H), 3,73-3,57 (м, 4H), 3,56-3,39 (м, 4H), 3,28-3,13 (м, 5H), 2,34-2,20 (м, 2H), 1,43 (дт, J=10,8, 7,2 Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI+)=677 [M^+], Rt=1,20 мин, УФ чистота=100%.

Пример 48 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)карбамоил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



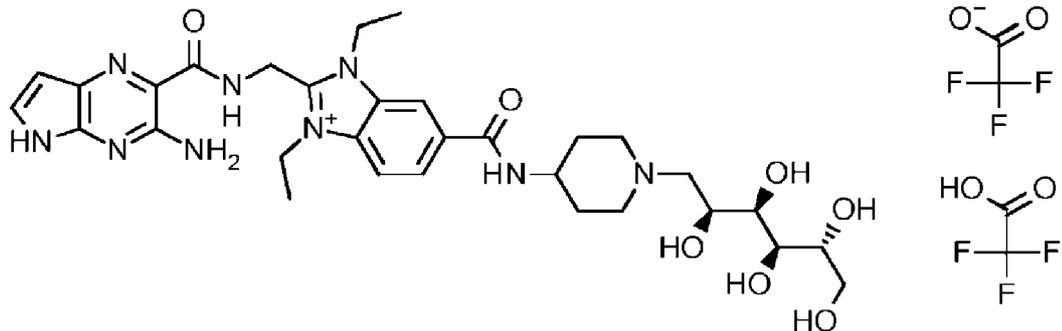
Раствор 2- [((3-амино-5H-пирроло [2,3-b] пиразин-2-ил} формаидо) метил) -6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида, Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль) и CDI (100 мг, 0,614 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученный раствор добавляли к (2R,3R,4R,5S)-6- [(3-аминопропил) [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] амино] гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорида, Промежуточного соединения 104 (234 мг, 0,490 ммоль), и промывали в реакционной колбе при помощи DMF (2×1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-25%, 1 кол.об.; 25%, 2 кол.об.; 25-34%, 1 кол.об.; 34-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (160 мг, 38%).

δ (м.д.): ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (с, 1H), 8,18 (дд, $J=8,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,44 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,19-5,10 (м, 2H), 4,94-4,74 (м, 4H+H₂O), 4,26-4,15 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,81-3,73 (м, 2H), 3,73-3,38 (м, 14H), 2,24-2,10 (м, 2H), 1,67-1,51 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=792 [M^+], $R_t=1,24$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 49 - Синтез 2- [((3-амино-5H-пирроло [2,3-b] пиразин-2-ил} формаидо) метил) -1,3-диэтил-6- ((1- [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-

пентагидроксигексил] пиперидин-4-ил} карбамоил) -1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата

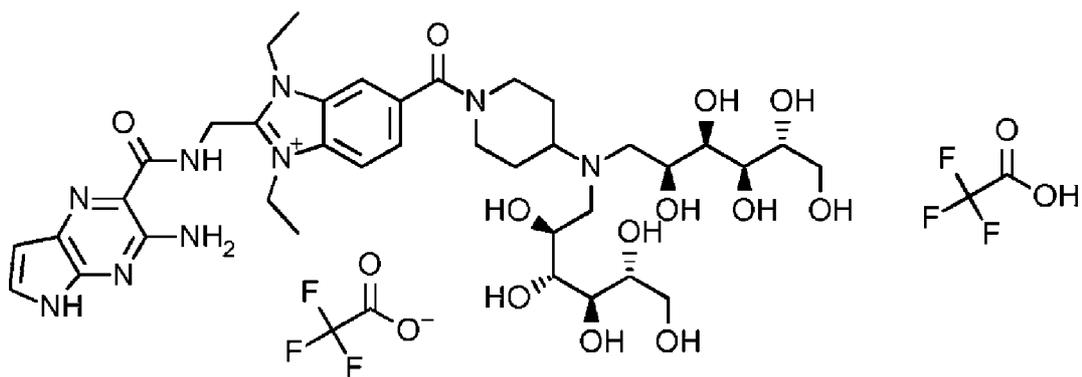


Смесь 2- [((3-амино-5H-пирроло [2,3-b] пиразин-2-ил} формаидо) метил) -6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (150 мг, 0,31 ммоль) и CDI (75 мг, 0,46 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляли (2R,3R,4R,5S)-6-(4-аминопиперидин-1-ил) гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 109 (140 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 64 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-8%, 6 кол.об.; 8-9%, 1 кол.об.; 9-20%, 5 кол.об.; 20-25%, 2 кол.об.; 25-44%, 3 кол.об.; 44-51%, 1 кол.об.; 51-100%, 1 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (46 мг, 17%). ^1H ЯМР (500 МГц, 5% D₂O в DMSO-d₆) δ 8,37 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,46 (д, J= 3,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J= 3,8 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,75-4,61 (м, 4H), 4,19-3,97 (м, 2H), 3,68-3,30 (м, 8H), 3,20-2,99 (м, 3H) (м, 3H), 2,19-1,74 (м, 4H), 1,40 (дт, J= 15,9, 7,4 Гц, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=654 [M⁺], Rt=1,38 мин, УФ чистота=100%.

Пример 50 - Синтез 2- [((3-амино-5H-пирроло [2,3-b] пиразин-2-ил} формаидо) этил) -6- (4-{бис [(2S,3R,4R,5R) -2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] амино} пиперидин-1-карбонил) -1,3-диэтил-1H-

1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



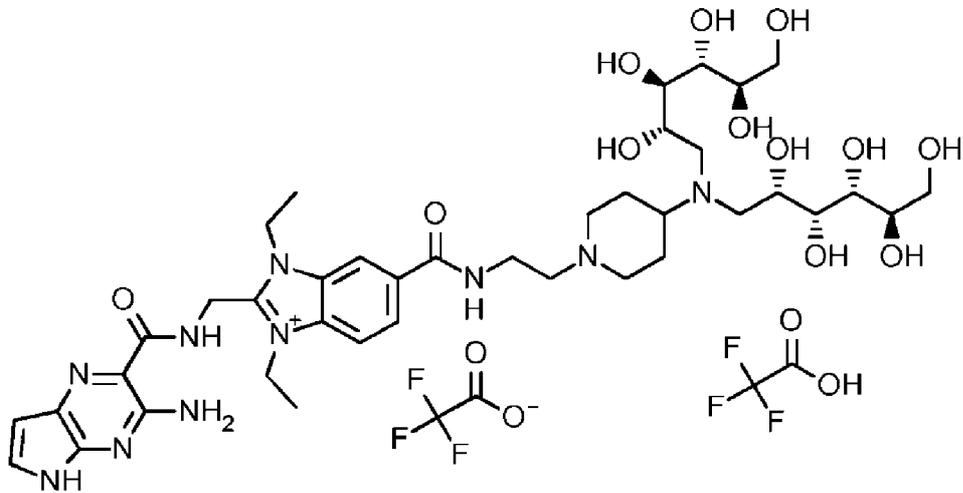
Раствор 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (210 мг, 0,43 ммоль) и CDI (105 мг, 0,65 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь добавляли к (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] (пиперидин-4-ил)амино}гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлориду, Промежуточному соединению 112 (260 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-12%, 6 кол.об.; 12%, 3 кол.об.; 12-20%, 6 кол.об.; 20-51%, 3 кол.об.; 25-93%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (114 мг, 25%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,54 (с, 1H), 9,74 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,34-8,07 (м, 3H), 7,73 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 1H), 7,32-7,06 (м, 2H), 6,46-6,38 (м, 1H), 5,64-5,44 (м, 2H), 5,14-5,02 (м, 2H), 4,94-4,33 (м, 12H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,33 (15H+H $_2$ O), 2,95-2,74 (м, 1H), 2,27-1,55 (м, 4H), 1,49-1,36 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=818 [M^+], $R_t=1,33$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 51 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-

ил}формамидо)метил]-6- {[2-(4-{бис[(2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил]амино}пиперидин-1-ил)этил]карбамоил}-1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



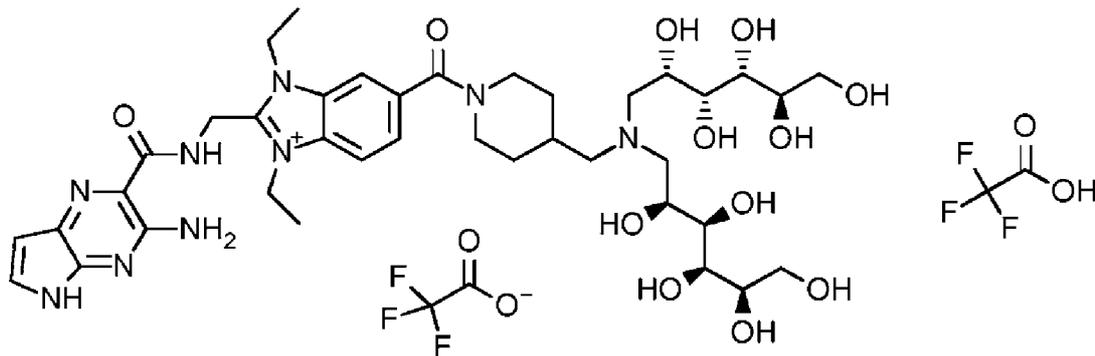
Раствор 2- [({3-амино-5H-пирроло[2, 3-б]пиразин-2-ил}формамидо)метил]-6-карбокси-1, 3-диэтил-1H-1, 3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (210 мг, 0,43 ммоль) и CDI (98 мг, 0,60 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Полученный раствор добавляли к (2R, 3R, 4R, 5S)-6- {[1-(2-аминоэтил)пиперидин-4-ил] [(2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил]амино}гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентол тригидрохлориду, Промежуточному соединению 116 (88%, 500 мг, 0,76 ммоль), и промывали в колбе при помощи DMF (0,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали MeCN:водой+0,1% TFA с использованием следующего градиента (%MeCN, колоночные объемы): 0%, 2 кол.об.; 0-20%, 20 кол.об.; 20%, 2 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (216 мг, 46%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,24 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,93-4,84 (м, 4H+HDO), 4,22 (с, 2H), 4,10-3,63 (м, 16H), 3,55-3,38 (м, 5H), 3,22-3,05 (м, 2H),

2,50-2,09 (м, 4H), 1,68-1,56 (м, 6H)..

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI+)=431,5 [(M⁺)+H⁺], Rt=1,31 мин, УФ чистота=100%.

Пример 52 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамино)метил]-5-[4-({бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино)метил]пиперидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



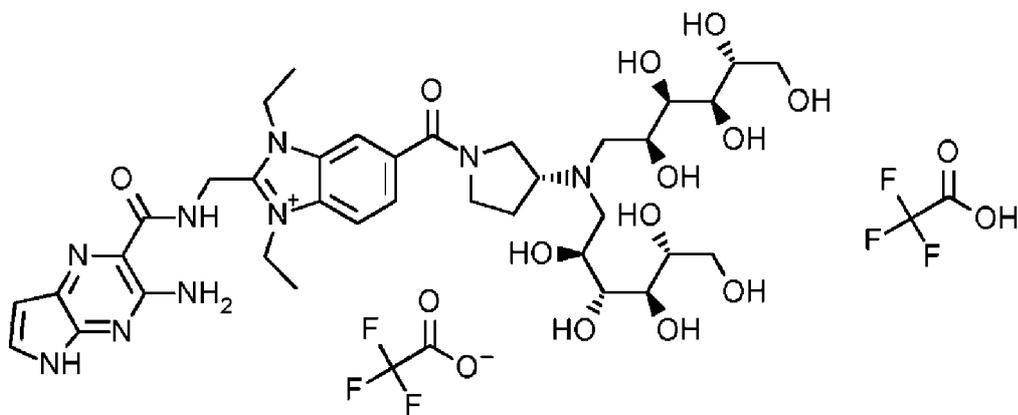
Раствор 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (196 мг, 0,402 ммоль) и CDI (98 мг, 0,60 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часа. Добавляли (2R,3R,4R,5S)-6-{{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] [(пиперидин-4-ил)метил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 121 (93%, 248 мг, 0,448 ммоль), затем реакцию оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 5%, 1,5 кол.об.; 5-25%, 10,5 кол.об.; 25%, 2 кол.об.; 25-34%, 1 кол.об.; 34-100%, 2 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (72 мг, 17%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,55 (с, 1H), 9,75 (т, J= 5,3 Гц, 1H), 8,20-8,09 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,73-7,62 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,21 (с, 2H), 6,48-6,38 (м, 1H), 5,73-5,48

(м, 2H), 5,18-5,01 (м, 2H), 4,97-4,40 (м, 13H), 4,09-3,87 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,65-3,06 (м, 16H), 2,97-2,73 (м, 1H), 2,27-2,08 (м, 1H), 2,04-1,52 (м, 2H), 1,52-1,36 (м, 6H), 1,35-1,13 (м, 2H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=832 [M⁺], R_t=1,33 мин, УФ чистота=99%.

Пример 53 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-[(3R)-3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



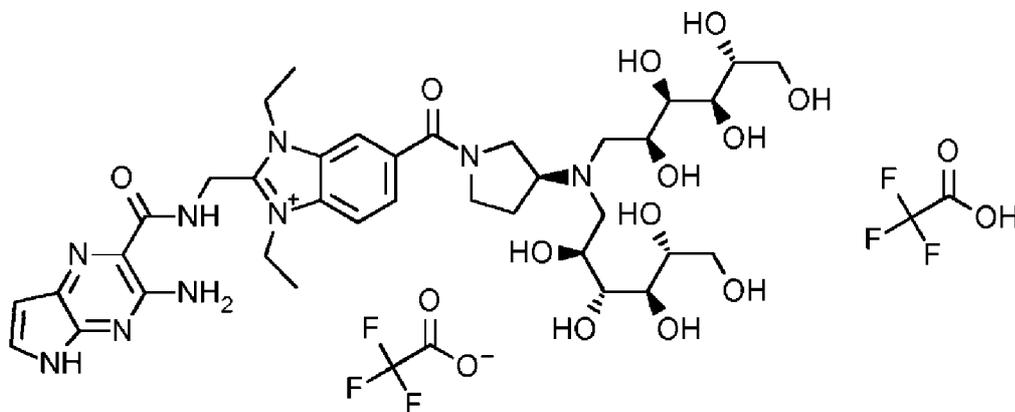
Суспензию 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль) и CDI (100 мг, 0,61 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли (2R,3R,4R,5S)-6-[[2,3,4,5,6-пентагидроксигексил][(3R)-пирролидин-3-ил]амино]гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 123 (83%, 289 мг, 0,492 ммоль), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 64 часов. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O:TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-25%, 15 кол.об.; 25-100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (140 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно

очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 1 кол.об.; 2-20%, 10 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (65 мг, 15%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,54 (с, 1H), 9,74 (т, J=4,7 Гц, 1H), 9,33-8,80 (м, 1H), 8,29-8,21 (м, 1H), 8,20-8,11 (м, 1H), 7,85-7,76 (м, 1H), 7,53 (дд, J=3,7, 2,6 Гц, 1H), 7,39-7,05 (м, 2H), 6,42 (дд, J=3,8, 1,8 Гц, 1H), 5,62-5,21 (м, 2H), 5,09 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,94-3,45 (м, 33H), 2,34-2,04 (м, 2H), 1,46-1,35 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=804 [M⁺], R_t=1,27 мин, УФ чистота=98%.

Пример 54 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-[(3S)-3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пирролидин-1-карбонил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



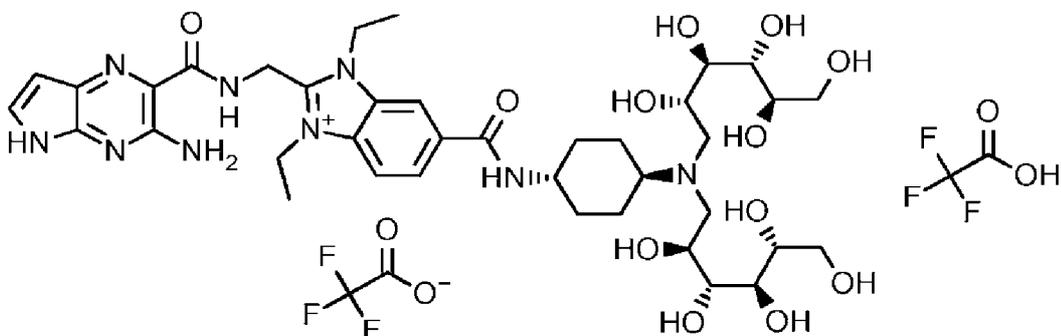
Суспензию 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ий бромидп Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль) и CDI (100 мг, 0,61 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли (2R,3R,4R,5S)-6-{[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Пентагидроксигексил] [(3S)-пирролидин-3-ил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 125 (240 мг, 0,492 ммоль), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение

16 часов. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-20%, 10 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (140 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 1 кол.об.; 2-20%, 10 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (232 мг, 54%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 9,79-9,68 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 8,11 -8,04 (м, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,12-4,97 (м, 2H), 4,77-4,59 (м, 4H), 4,41-4,19 (м, 1H), 4,13-3,95 (м, 2H), 3,79 -3,20 (м, 17H), 2,47-2,34 (м, 2H), 2,29-2,12 (м, 1H), 1,45-1,32 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=804 [M⁺], R_t=1,27 мин, УФ чистота=99%.

Пример 55 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-[(1r,4r)-4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}циклогексил]карбамоил}-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



Суспензию 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-

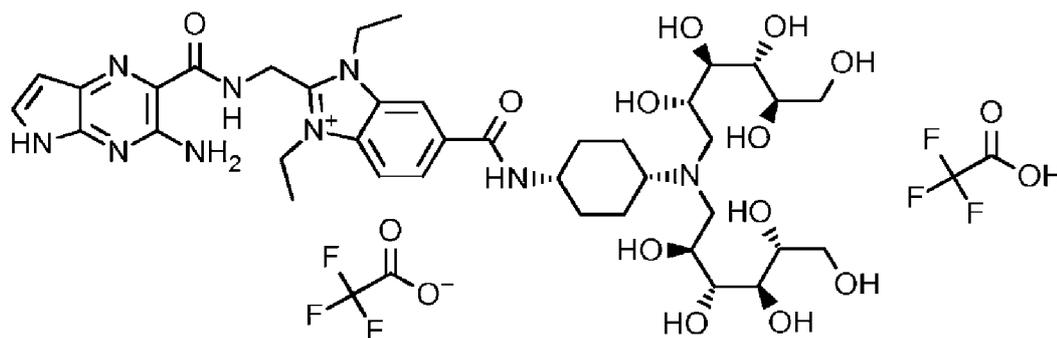
ия бромида Примера 34 (400 мг, 0,819 ммоль) и CDI (199 мг, 1,23 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли (2R,3R,4R,5S)-6-[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] [(1r,4r)-4-аминоциклогексил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 127 (90%, 550 мг, 0,960 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-25%, 15 кол.об.; 25-100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением желтого/оранжевого твердого вещества (292 мг). Полученное таким образом вещество растворяли в воде (3 мл), затем аликвоту (1 мл) очищали колоночной хроматографией на C4 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-22%, 10 кол.об.; 22-100%, 2 кол.об., 100%, 2 кол.об. Вторую аликвоту (1 мл) очищали колоночной хроматографией на колонке с содержащим циано-группы силикагелем (13 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-4%, 2 кол.об.; 4-8%, 2 кол.об.; 8-100%, 2 кол.об., 100%, 2 кол.об. Еще одну аликвоту (1 мл) очищали колоночной хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-15%, 11 кол.об.; 15-20%, 1 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об., 100%, 2 кол.об. Целевые фракции из трех колонок объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением двух партий желтого твердого вещества (77 мг и 163 мг). Обе партии твердого вещества, полученные таким образом, дополнительно очищали колоночной хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-15%, 10 кол.об.; 15-100%, 2

кол.об., 100%, 2 кол.об. Целевые фракции из обеих колонок объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (53 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали при помощи ВЭЖХ в следующих условиях: неподвижная фаза: XSelect CSH C18 30×100 мм, 5 мкм; УФ-детекция 220 нм; подвижная фаза А: вода+0,1% ТФА; В: MeCN+0,1% ТФА; градиент: 1-15% растворителя В за 18 мин; скорость потока: 42 мл/мин. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (26 мг, 3,0%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 9,73 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,65-8,54 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,49 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,42 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,07 (д, J=4,5 Гц, 2H), 4,79-4,62 (м, 4H), 4,29-3,76 (м, 6H), 3,56-3,10 (м, 11 H), 2,23-1,56 (м, 7H), 1,50-1,32 (м, 8H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI $^+$)=832 [M $^+$], R $_t$ =1,38 мин, УФ чистота=99%.

Пример 56 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-[(1s,4s)-4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}циклогексил]карбамоил}-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



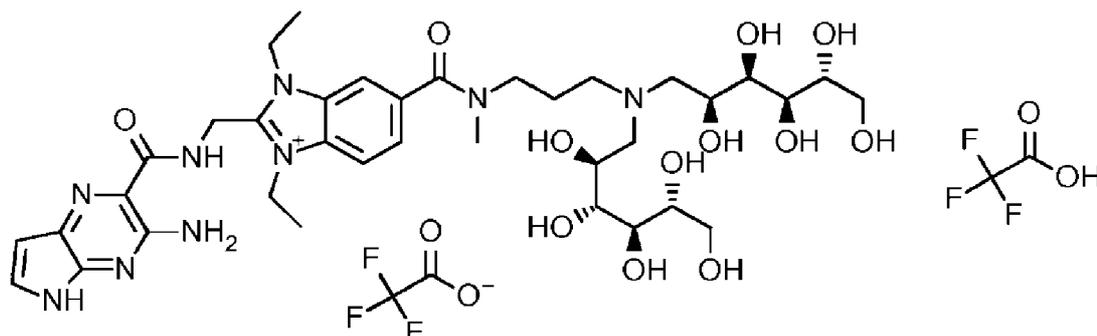
Суспензию 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (185 мг, 0,379 ммоль) и CDI (92 мг, 0,57 ммоль) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь добавляли к 2R,3R,4R,5S)-6-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Пентагидроксигексил] [(1s,4s)-4-аминоциклогексил]амино}гексан-1,2,3,4,5-пентолу, Промежуточному

соединению 132 (210 мг, 0,475 ммоль), и промывали в DMF (1 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-20%, 15 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (42 мг). Образец (31 мг) полученного таким образом вещества дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-20%, 10 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (30 мг, 7,4%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,59- 11,50 (м, 1H), 9,74 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,53 (дд, J= 3,7, 2,6 Гц, 1H), 7,35-7,02 (м, 2H), 6,45-6,40 (м, 1H), 5,77-5,47 (м, 2H), 5,19-5,07 (м, 2H), 5,01-3,68 (м, 25H), 3,26-3,12 (м, 4H), 2,14-1,36 (м, 16H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=832 [M⁺], R_t=1,38 мин, УФ чистота=99%.

Пример 57 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)(метил)карбамоил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата

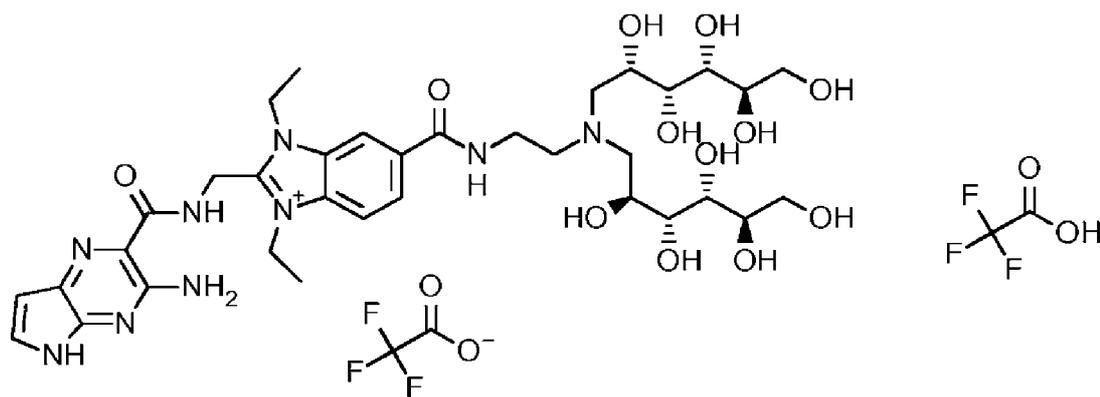


Суспензию 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-*b*] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-карбоксо-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль) и CDI (100 мг, 0,61 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли (2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-6- { [3-(метиламино) пропил] [(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } гексан-1, 2, 3, 4, 5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 134 (241 мг, 0,492 ммоль), затем реакцию оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под потоком азота, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-20%, 10 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (35 мг, 8,0%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ 9,79-9,71 (м, 1H), 8,13-8,05 (м, 2H), 7,74 -7,59 (м, 1H), 7,49 (д, J=3,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,13-4,98 (м, 2H), 4,80 -4,63 (м, 4H), 4,09-3,81 (м, 2H), 3,66-3,14 (м, 17H), 3,05-2,85 (м, 3H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,13-1,83 (м, 2H), 1,47-1,33 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=806 [M⁺], R_t=1,30 мин, УФ чистота=97%.

Пример 58 - Синтез 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-*b*] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(2- { бис [(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } этил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата

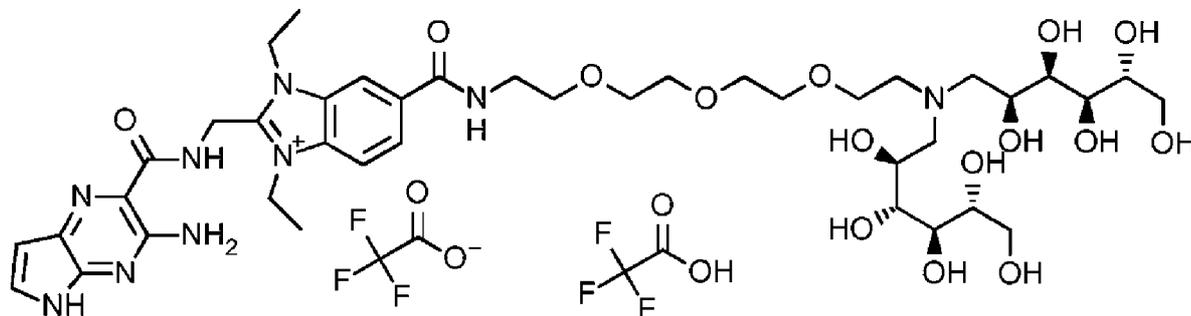


Суспензию 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазирин-2-ил}формаидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль) и CDI (100 мг, 0,61 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Полученный раствор добавляли к (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-[(2-аминоэтил)[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино]гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлориду, Промежуточному соединению 136 (94%, 227 мг, 0,462 ммоль), и промывали в колбе при помощи DMF (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-25%, 10,5 кол.об.; 25%, 2 кол.об.; 25-34%, 1 кол.об.; 34-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (101 мг, 24%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,51-8,43 (м, 1H), 8,19 (дд, J= 8,7, 1,3 Гц, 1H), 8,09 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,39 (д, J= 3,8 Гц, 1H), 6,45 (д, J= 3,8 Гц, 1H), 5,19-5,08 (м, 2H), 4,86-4,75 (м, 4H), 4,29-4,19 (м, 2H), 3,99-3,47 (м, 18H), 1,67-1,49 (м, 6H). ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=778 [M⁺], R_t=1,32 мин, УФ чистота=98%.

Пример 59 - Синтез 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазирин-2-ил}формаидо)метил]-1,3-диэтил-5-[[14*S*,15*R*,16*R*,17*R*)-

14,15,16,17,18-пентагидрокси-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]-3,6,9-триокса-12-азаоктадекан-1-ил] карбамоил}-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



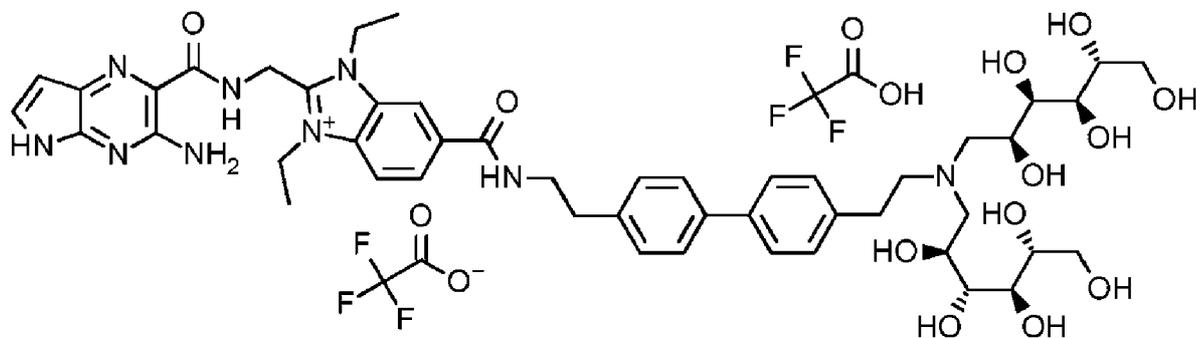
CDI (99 мг, 0,61 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (217 мг, 0,444 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли к (14S,15R,16R,17R)-1-амино-12-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]-3,6,9-триокса-12-азаоктадекан-14,15,16,17,18-пентол дигидрохлориду, Промежуточному соединению 141 (96%, 289 мг, 0,467 ммоль), и промывали при помощи DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-6%, 3 кол.об.; 6%, 1 кол.об.; 6-13%, 6 кол.об.; 13%, 5 кол.об.; 13-20%, 5 кол.об.; 20%, 2 кол.об.; 20-100%, 2 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества (101 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 1,5 кол.об.; 2-10%, 3 кол.об.; 10-12%, 1 кол.об.; 12%, 6 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (77 мг, 15%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 -11,46 (м, 1H), 9,73 (т,

$J=5,2$ Гц, 1H), 8,85 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,29-8,03 (м, 3H), 7,52 (дд, $J=3,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,33-7,12 (м, 2H), 6,42 (дд, $J=3,8, 1,7$ Гц, 1H), 5,50-5,28 (м, 1H), 5,10 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,90-4,62 (м, 5H), 4,61-4,34 (м, 5H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,81-3,33 (м, 33H), 1,50-1,34 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=910 [M⁺], $R_t=1,50$ мин, УФ чистота=99%.

Пример 60 Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-({2-[4'-(2-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}карбамоил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



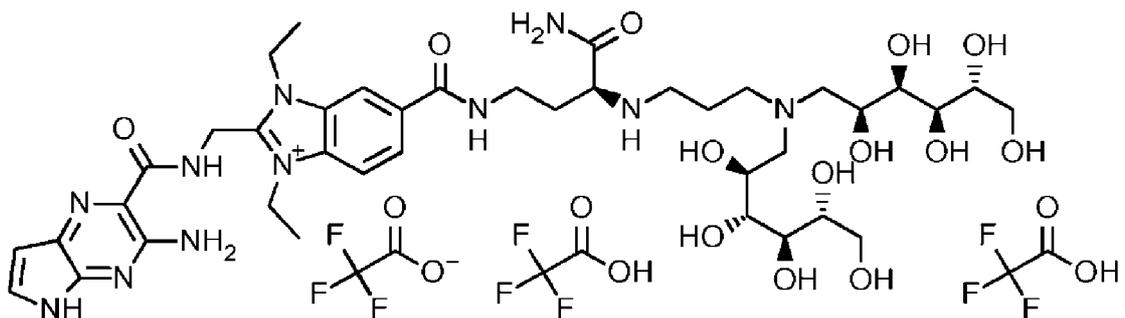
CDI (93 мг, 0,57 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромиды Примера 34 (187 мг, 0,38 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов, затем добавляли (2R,3R,4R,5S)-6-({2-[4'-(2-аминоэтил)-[1,1'-бифенил]-4-ил]этил}[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино)гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлорид, Промежуточное соединение 146 (94%, 459 мг, 0,672 ммоль), и DMF (0,5 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 17 часов. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-9%, 6 кол.об.; 9%, 3 кол.об.; 9-16%, 6 кол.об.; 16-17%, 1 кол.об.; 17%, 16 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого

вещества (156 мг, 33%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,61 -11,47 (м, 1H), 9,73 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,92 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,82-8,65 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,22-8,09 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 4H), 7,52 (дд, $J=3,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,41-7,03 (м, 6H), 6,42 (дд, $J=3,8, 1,8$ Гц, 1H), 5,70 -5,30 (м, 2H), 5,17-5,00 (м, 3H), 4,77-4,67 (м, 5H), 4,14-4,00 (м, 4H), 3,75-3,25 (м, 22H+H₂O), 3,10-3,01 (м, 2H), 2,94 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,49-1,38 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI^+)=480 [$(\text{M}+\text{H})^{2+}$], $R_t=1,50$ мин, УФ чистота=99%.

Пример 61 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-[[[(3S)-3-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)амино]-3-карбамоилпропил]карбамоил]-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бис(трифторуксусной кислоты) трифторацетата

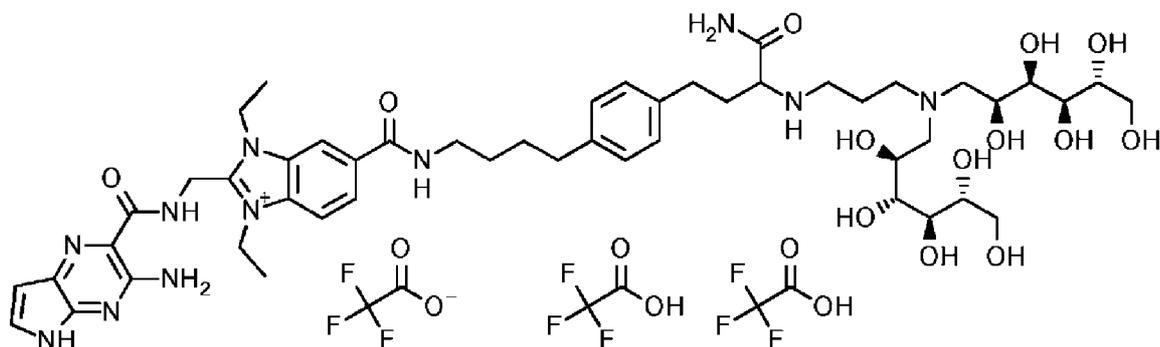


Суспензию 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (200 мг, 0,410 ммоль) и CDI (100 мг, 0,614 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем добавляли к (2S)-4-амино-2-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)амино]бутанамид тригидрохлориду, Промежуточному соединению 154 (91%, 323 мг, 0,480 ммоль), и промывали при помощи DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}+\text{TFA}$ с использованием следующего градиента (% MeCN , колоночные объемы): 5%, 2 кол.об.; 5-25%, 10,5 кол.об.;

25%, 2 кол.об.; 25-34%, 1 кол.об.; 34-100%, 1 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли, концентрировали в вакууме, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (95 мг, 18%).

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,53-8,45 (м, 1H), 8,21 (дд, $J=8,8, 1,4$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,86-4,77 (м, 4H), 4,26-4,17 (м, 2H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,80-3,74 (м, 2H), 3,73-3,38 (м, 14H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 4H), 1,65-1,53 (м, 6H). ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI^+)=447 [$(\text{M}+\text{H})^{2+}$], $R_t=1,32$ мин, УФ чистота=95%.

Пример 62 - Синтез 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-{[4-(4-{3-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)амино]-3-карбамоилпропил}фенил)бутил]карбамоил}-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бис(трифторуксусной кислоты) трифторацетата



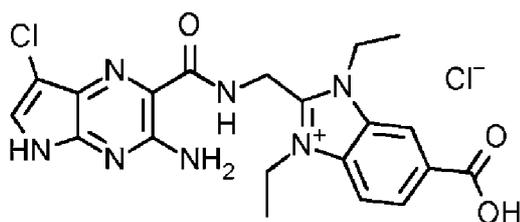
CDI (30 мг, 0,19 ммоль) добавляли к суспензии 2-[(3-амино-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 34 (61 мг, 0,12 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем снова добавляли CDI (4 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще в течение 1 часа, затем добавляли к суспензии 4-[4-(4-аминобутил)фенил]-2-[(3-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пропил)амино]бутанамид тригидрохлорида, Промежуточного соединения 156 (88%, 106 мг, 0,125 ммоль), в DMF (1 мл). Использовали дополнительное

количество DMF (1 мл) для промывки реакционной смеси в колбе. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O:TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 4 кол.об.; 2-20%, 30 кол.об.; 20-100%, 4 кол.об.; 100%, 4 кол.об. Целевые фракции объединяли, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (11 мг, 6,2%).

¹H ЯМР (500 МГц, D₂O) δ 8,28-8,24 (м, 1H), 8,04-7,96 (м, 2H), 7,54 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,56 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,77-4,71 (м, 4H), 4,29-4,22 (м, 2H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 2H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,82-3,74 (м, 2H), 3,71-3,63 (м, 4H), 3,54-3,28 (м, 8H), 3,24 -3,09 (м, 2H), 2,78-2,63 (м, 4H), 2,33-2,14 (м, 4H), 1,77-1,64 (м, 4H), 1,57-1,48 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система D): m/z (ESI⁺)=513 [(M+H)²⁺], R_t=1,32 мин, УФ чистота=95%.

Пример 63 - Синтез 2-[(3-амино-7-хлор-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида



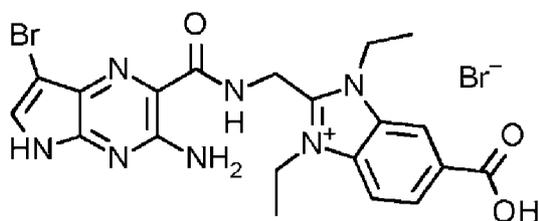
Суспензию гидрохлорида 2-(аминометил)-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида, Промежуточного соединения 159 (84%, 257 мг, 0,674 ммоль), и 7-хлор-2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-3-амина, Промежуточного соединения 16 (85%, 248 мг, 0,803 ммоль), в DMF (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляли дополнительное количество гидрохлорида 2-(аминометил)-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия

хлорида, Промежуточного соединения 159 (84%, 60 мг, 0,16 ммоль), затем реакцию смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+муравьиная кислота с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 10%, 1,5 кол.об.; 10-26%, 15 кол.об.; 26-100%, 6 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого/зеленого твердого вещества (98 мг, 25%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (с, 1H), 9,54 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,22-8,16 (м, 1H), 7,92 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (с, 2H), 5,13 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,77-4,62 (м, 4H), 1,46-1,35 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI⁺)=442 [M(³⁵Cl)⁺], 444 [M(³⁷Cl)⁺], R_t=1,61 мин, УФ чистота=99%.

Пример 64 - Синтез 2-[(3-амино-7-бром-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида

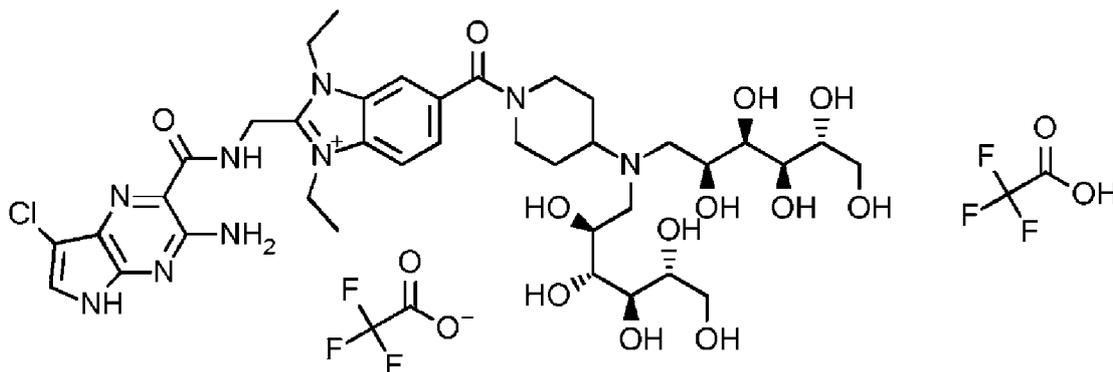


2-(аминометил)-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия гидробромида бромид, Промежуточное соединение 83 (388 мг, 0,950 ммоль), добавляли к смеси 7-бром-2-(1H-имидазол-1-карбонил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-амина, Промежуточного соединения 164 (243 мг, 0,791 ммоль), в DMF (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+муравьиная кислота с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 5%, 1,5 кол.об.; 5-27%, 12 кол.об.; 27-50%, 3 кол.об.; 50-83%,

1,5 кол.об.; 83-100%, 0,5 кол.об.; 100%, 1 кол.об. Целевые фракции объединяли, затем концентрировали в вакууме с получением продукта в виде желтого/оранжевого твердого вещества (391 мг, 87%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 9,49 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,49-8,42 (м, 1H), 8,20 (дд, $J=8,6, 1,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,37 (с, 2H), 5,15 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,76 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 4,70 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 1,45-1,40 (м, 6H). ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI $^+$)=486 [$\text{M}(^{79}\text{Br})^+$], 488 [$\text{M}(^{81}\text{Br})^+$], $R_t=1,67$ мин, УФ чистота=100%.

Пример 65 - Синтез 2-[(3-амино-7-хлор-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



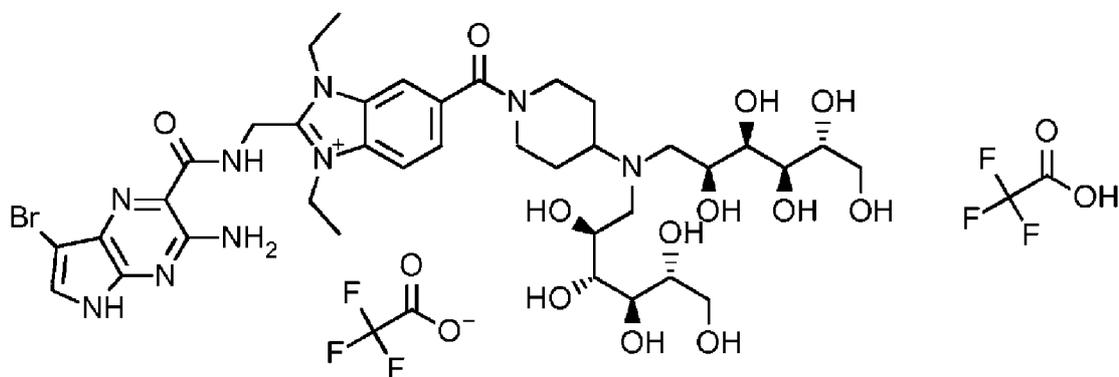
Смесь 2-[(3-амино-7-хлор-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия хлорида Примера 63 (92 мг, 0,19 ммоль) и CDI (47 мг, 0,29 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Добавляли дополнительное количество CDI (40 мг, 0,25 ммоль) и DMF (1 мл), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь затем добавляли к (2R,3R,4R,5S)-6-[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] (пиперидин-4-ил)амино}гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлориду, Промежуточному соединению 112 (145 мг, 0,289 ммоль), и промывали при помощи DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 5%, 1,5 кол.об.; 5-32%, 28 кол.об.; 52-100%, 2 кол.об.; 100%, 2 кол.об. Целевые фракции объединяли, затем лиофилизировали с получением желтого/коричневого твердого вещества (29 мг). Полученное таким образом вещество дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 0%, 1,5 кол.об.; 0-23%, 13 кол.об.; 23-40%, 5 кол.об. Целевые фракции объединяли, затем лиофилизировали с получением желтого/оранжевого твердого вещества (16 мг, 7,6%).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,18-8,15 (м, 1H), 8,1 1 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,86-4,81 (м, 4H+HDO), 4,37-3,36 (м, 20H), 3,08-2,92 (м, 1H), 2,40-1,66 (м, 4H), 1,64-1,55 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI⁺)=852 [M(³⁵Cl)⁺], 854 [M(³⁷Cl)⁺], R_t=0,99 мин, УФ чистота=99%.

Пример 66 - Синтез 2-[(3-амино-7-бром-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-(4-{бис[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил]амино}пиперидин-1-карбонил)-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия трифторуксусной кислоты трифторацетата



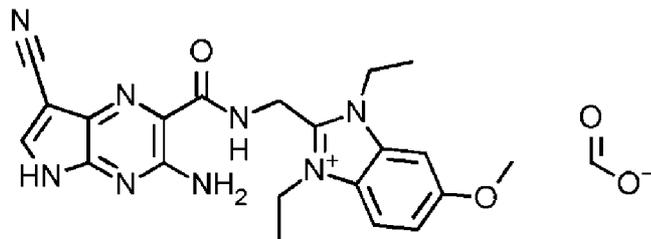
Смесь 2-[(3-амино-7-бром-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил)формамидо)метил]-6-карбокси-1,3-диэтил-1H-1,3-бензодиазол-3-ия бромида Примера 64 (190 мг, 0,335 ммоль) и CDI (81 мг, 0,50 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество CDI (60 мг, 0,37 ммоль), затем реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь добавляли к (2R,3R,4R,5S)-6-[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил] (пиперидин-4-ил) амино}гексан-1,2,3,4,5-пентол дигидрохлориду, Промежуточному соединению 112 (90%, 224 мг, 0,402 ммоль) и промывали при помощи DMF (1 мл). Полученную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем неочищенное вещество очищали 2 партиями колоночной флэш-хроматографией на C18 (30 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 1,5 кол.об.; 2-22%, 15 кол.об.; 22-45%, 6 кол.об.; 45-100%, 2 кол.об. Целевые фракции из обеих колонок объединяли, затем лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (36 мг, 10%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,51 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,31 -8,09 (м, 3H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,37 (с, 2H), 5,69-5,43 (м, 2H), 5,16 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,93-4,37 (м, 14H), 4,10-3,91 (м, 2H), 3,87-3,76 (м, 1H), 3,75-3,56 (м, 6H), 3,53-3,40 (м, 8H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,91-2,76 (м, 1H), 2,26-1,55 (м, 4H), 1,47 -1,41 (м, 6H).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI⁺)=896 [M(⁷⁹Br)⁺], 898 [M(⁸¹Br)⁺], R_t=1,02 мин, УФ чистота=100%.

Пример 67 - Синтез 2-[(3-амино-7-циано-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-ил}формамидо)метил]-1,3-диэтил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ия формиата



TFA (991 мкл, 13,0 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-7-циано-5-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-5H-пирроло[2,3-b]пиазин-2-карбоксилата, Промежуточного соединения 166 (150 мг,

0,43 ммоль), в CH_2Cl_2 (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2×5 мл), затем сушили в вакууме с получением красного/оранжевого твердого вещества (114 мг). Часть (83 мг) полученного таким образом твердого вещества растворяли в MeOH (3 мл). Добавляли водный раствор NaOH (5,0 М, 0,67 мл, 3,4 ммоль), затем полученную смесь нагревали при 60°C в течение 1 часа, затем при 80°C в течение 1,5 часа. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой, затем сушили в вакууме с получением коричневого твердого вещества (60 мг). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в DMF (1 мл), затем добавляли CDI (78 мг, 0,48 ммоль) и имидазолгидрохлорид (25 мг, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли воду (3 мл), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой, затем сушили в вакууме с получением коричневого твердого вещества (39 мг). Полученное таким образом твердое вещество растворяли в DMF (1 мл), затем добавляли 2-(аминометил)-1,3-диэтил-6-метокси-1H-1,3-бензодиазол-3-ий иодид, Промежуточное соединение 36 (45 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на C18 (12 г). Колонку элюировали при помощи MeCN:H₂O+0,1% TFA с использованием следующего градиента (% MeCN, колоночные объемы): 2%, 2 кол.об.; 2-37%, 18 кол.об.; 37-48%, 1 кол.об.; 48-89%, 3 кол.об.; 89-100%, 1 кол.об.; 100% 2 кол.об. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали. Полученное таким образом вещество дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (3,5 мг, 1,7%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (т, J=5,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,89 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,3 Гц,

1Н), 7,21 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1Н), 7,09 (с, 2Н), 5,01 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 4,66-4,56 (м, 4Н), 3,84 (с, 3Н), 1,38-1,28 (м, 6Н).

ЖХ/МС (Система С): m/z (ESI⁺)=419 [M⁺], R_t=1,85 мин, УФ чистота=99%.

С. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 68 - Анализ тока короткого замыкания для определения активности блокатора ENaC в бронхиальных эпителиальных клетках человека

Клеточная культура

Человеческие бронхиальные эпителиальные клетки (НВЕС) (Lonza, UK) культивировали с использованием модификации способа, описанного Coote et al, (2008). Клетки высевали в пластиковые Т-75 колбы и выращивали в среде роста бронхиальных эпителиальных клеток (BEGM) (Lonza, UK), дополненной экстрактом бычьего гипофиза (52 нг/мл), гидрокортизоном (0,5 мкг/мл), человеческим рекомбинантным эпидермальным фактором роста (0,5 нг/мл), эпинефрином (0,5 нг/мл), трансферрином (10 нг/мл), инсулином (5 нг/мл), ретиноевой кислотой (0,1 нг/мл), трийодтиронином (6,5 нг/мл), гентамицином (50 мкг/мл) и амфотерицином-В (50 нг/мл). Среду заменяли каждые 48 часов до достижения 90% конfluenceности клеток. Затем клетки пассировали и высевали (8,25 × 10⁵ клеток/вставка) на поликарбонатные вставки Snapwell™ (Costar, UK) в среде для дифференцировки, содержащей 50% DMEM в BGEM с теми же добавками, что и выше, но без трийодтиронина и с конечной концентрацией ретиноевой кислоты 50 нМ (полностью транс-ретиноевая кислота; Sigma-Aldrich, UK). Клетки выдерживали погруженными в течение первых 7 дней в культуре, после чего они были открыты для апикально-воздушной поверхности раздела в течение оставшейся части периода культивирования. С первого дня установления ALI НВЕС питали средой DMEM:HAMS F-12 (1:1), содержащей 2% Ultrosor G (Pall BioSeptra, France) с гентамицином (50 мкг/мл) и амфотерицином В (50 нг/мл). Клетки использовали для анализа тока короткого замыкания в дни между 14-21 после установления ALI. На всех стадиях культивирования клетки выдерживали при 37°C в 5% CO₂ в воздушном инкубаторе.

Измерения тока короткого замыкания (ISC)

Snapwell вставки закрепляли в вертикальных диффузионных камерах Costar (Costar, UK) и промывали постоянно насыщаемым газом раствором Рингера (5% CO₂ в O₂; pH 7,4), поддерживаемым при 37°C, содержащим (в мМ): 120 NaCl, 25 NaHCO₃, 3,3 KH₂PO₄, 0,8 K₂HPO₄, 1,2 CaCl₂, 1,2 MgCl₂ и 10 глюкозы. Осмоляльность раствора всегда находилась в пределах 280–300 мОсм/кг H₂O для всех используемых физиологических солевых растворов. Осуществляли фиксацию потенциала в клетках до 0 мВ (модель EVC4000, WPI). Трансэпителиальное сопротивление (RT) измеряли, прилагая импульс 2 мВ с интервалом 30 сек и вычисляя RT по закону Ома. Данные регистрировали с использованием рабочей станции PowerLab (ADInstruments, UK).

Соединения-блокаторы ENaC добавляли в апикальную камеру из 1000-кратно разбавленного исходного раствора (полученного в DMSO) для получения кумулятивной кривой концентрация-ответ для анализа ингибирования исходного уровня ISC. После получения кривой концентрация-ответ была добавлена сверхмаксимальная концентрация амилорида (10 мкл). Концентрацию испытываемого соединения, которая индуцировала 50% ингибирование общего амилорид-чувствительного ISC (IC₅₀), рассчитывали с использованием GraphPad Prism v6.05. Результаты представлены в таблице 2, из которой видно, что соединения по настоящему изобретению обладают ENaC-ингибирующей активностью.

Таблица 2

Пример №	Средние значения. ENaC IC ₅₀ (нМ) средн.
1	33
2	43
3	19
4	8
5	9
6	5
7	3
8	9
9	48
10	199
11	22
12	5
13	4
14	11
15	198
16	10
17	15
18	5450
19	8
20	4
21	2
22	8
23	4
24	6
25	2
26	1
27	14
28	7
29	5

30	6
31	1
32	3
33	3
34	160
35	5
36	3

37	NR
38	9
39	15
40	7
41	11
42	10
43	51
44	21
45	14
46	8
47	5
48	18
49	7
50	35
51	38
52	69
53	202
54	49
55	78
56	15
57	36
58	78
59	171
60	22
61	43
62	24
63	133
64	244
65	49
66	199
67	54

NR – не регистрировали

Пример 69 – Процедура анализа бронхоальвеолярного лаважа (BAL)

0,1 мг/мл раствор ингибитора ENaC в 5% растворе декстрозы вводили интратрахеально крысам с массой тела 225–250г. Использовали объем 1 мл/кг. Через 6 часов легкие промывали 3×4мл стерильного физиологического раствора. 1 мл аликвоту затем быстро замораживали. Легкие вырезали, взвешивали и быстро замораживали. Уровни соединения в BAL и ткани легких затем определяли с использованием ЖХ/МС/МС биоанализа.

Результаты представлены в Таблице 3, и они демонстрируют, что значительные количества соединений по изобретению присутствовали в легких в течение 6 часов после введения.

Таблица 3

Пример №	BAL@ 6 часов (нг/мл)
50	260
52	302
54	139
55	284
56	283
57	283
58	256
59	197
60	176
61	167
62	140

Пример 70 – Мукоцилиарный клиренс (МСС) у овец

МСС измеряли у бодрствующих овец, как описано ранее (Coote et al., 2009; Hirsh et al., 2008). Вкратце, взрослых овец (25–45 кг) удерживали в вертикальном положении в специальных ремнях крепления к туловищу в модифицированных тележках. Голова животного была иммобилизована, и после местной анестезии назального прохода, индуцированной 2% лидокаином, животных назально интубировали при помощи стандартной эндотрахеальной трубки (диаметр 7,5 мм, Mallinckrodt, St. Louis, MO). Испытываемые соединения и носитель доставляли в виде распыляемого водного раствора через эндотрахеальную трубку в объеме 3 мл. Все аэрозоли были получены с использованием распылителя Raindrop (Nellcor Puritan Bennett, Carlsbad, CA), который образует каплю с массовым медианным аэродинамическим диаметром (MMAD) приблизительно 1,1 мкм. Выходное отверстие распылителя соединяли с тройником, один конец которого был прикреплен к респиратору (Harvard Apparatus Inc., Holliston, MA). Систему активировали в течение 1 секунды в начале инспираторного цикла респиратора, для которого было установлено соотношение вдох/выдох 1:1 с частотой 20 вдохов мин⁻¹. Аэрозольрованную меченую технецием коллоидную серу (^{99m}Tc-SC) использовали для измерения эффектов различных доз испытываемых соединений или контроля на МСС. Приблизительно 20 микрокюри ^{99m}Tc-SC в общем объеме 2 мл стерильного физиологического раствора помещали в распылитель. Дыхательный объем 500 мл использовали для доставки ^{99m}Tc-SC в течение 3 минут. Гамма-камеру (Dyna Cam, Picker Corp., Nothford, CT), интегрированную с

компьютером, использовали для регистрации и анализа клиренса $^{99m}\text{Tc-SC}$ в течение 2 часов. После распыления $^{99m}\text{Tc-SC}$ животных немедленно экстубировали и помещали в их естественное вертикальное положение под гамма-камерой так, чтобы поле изображения было перпендикулярно позвоночнику животных. После получения базового изображения серийные изображения получали в течение 2-часового периода с 5-минутными интервалами в течение первого часа, а затем каждые 15 минут в течение следующего часа. Все изображения получали и хранили в компьютере для анализа. "Область, представляющую интерес" прослеживали по изображению, соответствующему правому легкому животных, и регистрировали импульсы. Левое легкое было исключено из анализа, поскольку его соответствующее изображение наложено на желудок, и на импульсы могла влиять заглатываемая радиоактивно-меченная слизь. Импульсы были скорректированы на распад и выражены как процент выведенной радиоактивности относительно базового изображения (% очищения). Различия в клиренсе $^{99m}\text{Tc-SC}$ сравнивали как через 60, так и через 120 минут после введения радиоаэрозоля.

Результаты представлены на Фиг. 1-13, и все они показывают, что для всех испытанных соединений количество $^{99m}\text{Tc-SC}$, выведенного в течение 120-минутного периода, через 4 часа после введения испытываемого соединения, было значительно выше по сравнению с выведенным количеством, когда овец обрабатывали водой. Повторное дозирование осуществляли для соединения Примера 50. В этом случае соединение вводили при дозе 3 мкг/кг два раза в день (BiD) с 12-часовыми интервалами, в общей сложности 7 доз (то есть в течение 3,5 дней). Измерение количества $^{99m}\text{Tc-SC}$, выведенного за 120-минутный период, начинали через 4 часа после введения конечной дозы испытываемого соединения. Результаты представлены на Фиг. 3B, где сравниваются одна доза 13 мкг/кг, 3 мкг/кг BiD и одна доза воды.

Описанная выше модель мукоцилиарного клиренса у овец представляет собой модель для изучения клиренса слизи и, следовательно, является моделью эффективности испытываемых соединений при заболеваниях и состояниях, характеризующихся

накоплением слизи в легких, например муковисцидозе, хроническом бронхите, бронхоэктазе, тяжелой астме и первичной цилиарной дискинезии. Таким образом, результаты, представленные на Фиг. 1-13, показывают, что испытанные соединения, вероятно, будут полезны при лечении состояний этого типа, а также других заболеваний и состояний, опосредованных ENaC.

Авторы изобретения также сравнили в этой модели некоторые соединения по настоящему изобретению с соединениями, в которых пирролопипразиновый фрагмент заменен традиционным 6-хлор-3,5-диаминопипразиновым фрагментом, который присутствует в большинстве соединений предшествующего уровня техники, как обсуждалось выше, но которые в остальном структурно идентичны. Они смогли показать, что на модели МСС овец испытанные соединения общей формулы (I) показали значительное увеличение мукоцилиарного клиренса по сравнению с соответствующими 6-хлор-3,5-диаминопипразиновыми соединениями. Это указывает на то, что соединения по настоящему изобретению имеют превосходную активность *in vivo* по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники.

ССЫЛОЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

App EM, King M, Helfesrieder R, Kohler D and Matthys H. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy. *Am Rev Respir Dis.*, 1990, 141 (3):605-12.

Botero-Velez M, Curtis JJ and Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited—a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med.*, 1994, 330(3): 178-81. Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J Intern Med.*, 2007, 261 (1):5-16.

Bowler IM, Kelman B, Worthington D, Littlewood JM, Watson A, Conway SP, Smye SW, James SL and Sheldon TA. Nebulised amiloride in respiratory exacerbations of cystic fibrosis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.*, 1995, 73(5):427-30.

Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rosier A, Mathew PM, Hanukoglu I, Schild L, Lu Y, Shimkets RA, Nelson-Williams C, Rossier BC and Lifton RP. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet.*, 1996, 12(3):248-53.

Coote K, Atherton-Watson HC, Sugar R, Young A, MacKenzie-Beevor A, Gosling M, Bhalay G, Bloomfield G, Dunstan A, Bridges RJ, Sabater JR, Abraham WM, Tully D, Pacoma R, Schumacher A, Harris J, Danahay H. Camostat attenuates airway epithelial sodium channel function in vivo through the inhibition of a channel-activating protease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 May;329(2):764-74.

Coote KJ, Atherton H, Young A, Sugar R, Burrows R, Smith NJ, Schlaeppi JM, Groot-Kormelink PJ, Gosling M, Danahay H. The guinea-pig tracheal potential difference as an in vivo model for the study of epithelial sodium channel function in the airways. *Br J Pharmacol.* 2008 Dec; 155(7): 1025-33.

Fajac I, Hubert D, Guillemot D, Honore I, Bienvenu T, Volter F, Dall'Ava-Santucci J and Dusser DJ. Nasal airway ion transport is linked to the cystic fibrosis phenotype in adult

patients. *Thorax*, 2004, 59(11):971-6.

Frateschi S, Charles R-P, Hummler E. The Epithelial Sodium Channel ENaC and its Regulators in the Epidermal Permeability Barrier Function. *The Open Dermatology Journal*, 2010, 4: 27-35.

Graham A, Hasani A, Alton EW, Martin GP, Marriott C, Hodson ME, Clarke SW and Geddes DM. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.*, 1993, 6(9):1243-8.

Hirsh AJ, Zhang J, Zamurs A, Fleegle J, Thelin WR, Caldwell RA, Sabater JR, Abraham WM, Donowitz M, Cha B, Johnson KB, St George JA, Johnson MR, Boucher RC. Pharmacological properties of N-(3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carbonyl)-N'-4-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]butyl-guanidine methanesulfonate (552-02), a novel epithelial sodium channel blocker with potential clinical efficacy for cystic fibrosis lung disease. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Apr;325(1):77-88.

Kellenberger S and Schild L. Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev.*, 2002 82(3):735-67.

Kerem E, Bistrizter T, Hanukoglu A, Hofmann T, Zhou Z, Bennett W, MacLaughlin E, Barker P, Nash M, Quittell L, Boucher R and Knowles MR. Pulmonary epithelial sodium-channel dysfunction and excess airway liquid in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med.*, 1999, 341 (3): 156-62.

Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fischer N, Gatzky JT and Boucher RC. Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. *Science*, 1983, 221 (4615):1067-70.

Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M, Edwards LJ, Helms RW and Boucher RC. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med.*, 1990, 322(17): 1189-94.

Leal T, Fajac I, Wallace HL, Lebecque P, Lebacq J, Hubert D, Dall'Ava J, Dusser D, Ganesan AP, Knoop C, Cumps J, Wallemacq P and Southern KW. Airway ion transport impacts on disease presentation and severity in cystic fibrosis. *Clin Biochem.*, 2008, 41 (10-1 1):764-72.

Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW and Boucher RC. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell*, 1998, 95(7):1005-15.

Middleton PG, Geddes DM and Alton EW. Effect of amiloride and saline on nasal mucociliary clearance and potential difference in cystic fibrosis and normal subjects. *Thorax*, 1993, 48(8):812-6.

Noone PG, Regnis JA, Liu X, Brouwer KL, Robinson M, Edwards L and Knowles MR. Airway deposition and clearance and systemic pharmacokinetics of amiloride following aerosolization with an ultrasonic nebulizer to normal airways. *Chest*, 1997, 112(5):1283-90.

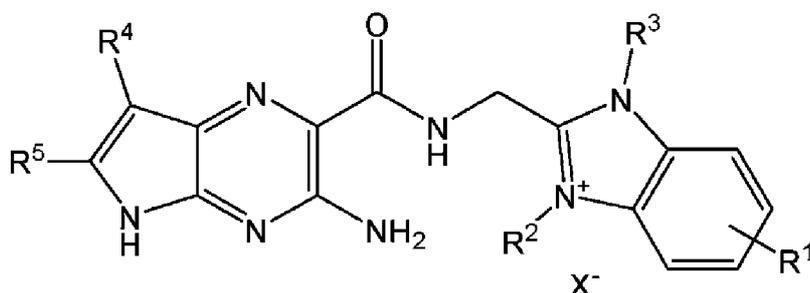
Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.*, 2000, 109(4):307-14.

Pons G, Marchand MC, d'Athis P, Sauvage E, Foucard C, Chaumet-Riffaud P, Sautegeau A, Navarro J and Lenoir G. French multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. The Amiloride-AFLM Collaborative Study Group. *Pediatr Pulmonol.*, 2000, 30(1):25-31.

Thelin WR, Johnson MR, Hirsh AJ, Kublin CL, Zoukhri D. Effect of Topically Applied Epithelial Sodium Channel Inhibitors on Tear Production in Normal Mice and in Mice with Induced Tear Deficiency. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2012, 28(4):433-438.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I), включая все таутомерные формы, все энантиомеры и изотопные варианты, и их соли:



(I)

где

X^- представляет собой анион;

R^1 представляет собой:

i. H или галоген; или

ii. $-L^1R^{10}$, где

L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Z^1Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$; $-OZ^1-$, $-OQ^1-$, $-OZ^1Q^1-$, $-OQ^1Z^1-$, $-OZ^1Q^1Z^2-$, $-OQ^1Q^2-$, $-OQ^1Q^2Z^1-$, $-OQ^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$, $-OZ^1Q^1OQ^2OQ^3-$;

$-Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Z^1N(R^7)Z^2Q^1-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2Q^2Z^3-$;

$-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1Z^2-$, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nQ^1-$, $-Q^1Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1$, $-Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2Q^1Z^3-$;

$-C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Z^1Q^1-$, $-C(O)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$, $-C(O)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$;

$-Z^1C(O)N(R^7)Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Z^2Q^1-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Z^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-Z^1C(O)Q^1-$, $-Z^1C(O)Q^1Z^2-$, $-Z^1C(O)Q^1Q^2-$, $-Z^1C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^2-$; $-C(O)OZ^1-$, $-C(O)OQ^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1-$,

$-C(O)OZ^1Q^1Z^2-$, $-C(O)OQ^1Z^1-$, $-C(O)OQ^1Q^2-$, $-C(O)OQ^1Q^2Z^1-$;

$-Q^1C(O)Q^2-$, $Q^1C(O)Z^1-$, $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3-$, $Q^1C(O)Z^1Q^2-$,
 $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$,
 $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2-$ или $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$; где

каждый из Z^1 , Z^2 и Z^3 независимо представляет собой C_{1-12} алкилен, C_{2-12} алкенилен, C_{2-12} алкинилен, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ и $NR^{15}R^{16}$;

каждый R^{15} и R^{16} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R^{15} и R^{16} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6- членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый из Q^1 , Q^2 и Q^3 независимо представляет собой карбоцикллил, гетероцикллил, арил или гетероарил, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $C(O)OR^{15}$ и $NR^{15}R^{16}$, и в случае циклоалкильных и гетероциклильных групп - оксо, где R^{15} и R^{16} имеют значения, определенные выше; n имеет значение 1-6;

каждый R^7 и R^8 независимо выбран из H и C_{1-12} алкила, необязательно замещенного одной или несколькими галогеновыми или OH группами, или

когда R^7 и R^8 или две R^8 группы присоединены к атому азота, они могут объединяться вместе с атомом азота с образованием 5- или 6-членного гетероциклического кольца, необязательно включающего один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S;

R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{10} представляет собой H, $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)-C(O)OR^8$, OR^7 или $-C(O)OR^7$; или катионную группу, выбранную из $-N(R^7)-C(O)-(C_{1-3} \text{ алкилен})-N^+(R^8)_3$ и $-N^+(R^8)_3$, в этом случае потребуется дополнительный анион X^- ; и

R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше; или

iii. $-R^{12}$, $-OR^{12}$, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1R^{12}-$, $-Q^1OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1C(O)OR^{12}$, $-Q^1C(O)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1C(=NR^7)NR^{12}R^{13}$, $-Q^1Q^2OR^{12}$, $-Q^1SO_2R^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)OR^{12}$, $-Q^1Q^2C(O)NR^{12}R^{13}$ или $-Q^1Q^2C(=NR^9)NR^{12}R^{13}$; где

Q^1 и Q^2 имеют значения, определенные выше; и

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-8} циклоалкил или C_{3-8} гетероциклил, любой из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OR^7 , $C(O)OR^7$, $-N(R^7)R^8$ и $C(O)N(R^7)R^8$, и в случае циклоалкильных или гетероциклильных групп - оксо; где

R^7 , R^8 и R^9 имеют значения, определенные выше;

каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-10} алкил, где одна или несколько $-CH_2-$ групп необязательно заменены на $-O-$, $-S-$ или $-NR^7-$, при условии, что смежные $-CH_2-$ группы не заменены таким образом, и который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH , SH , $N(R^7)R^8$, арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклила, $-C(O)OR^7$, $-C(O)N(R^7)R^8$, OR^7 и $-N(R^7)R^8$, где R^7 и R^8 имеют значения, определенные выше;

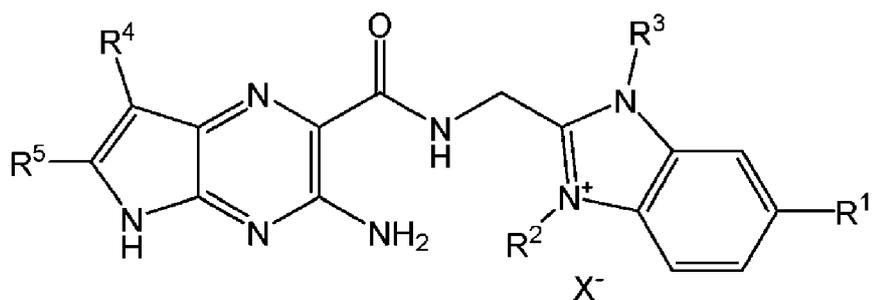
R^4 представляет собой H , галоген, циано, C_{1-6} алкил, $C(O)OR^{16}$ или $C(O)N(R^{16})R^{17}$;

где алкильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^7$ и $-N(R^7)R^8$, где R^7 и R^8 имеют значения, определенные выше;

каждый R^{16} и R^{17} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R^{16} и R^{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из O , N и S ; и

R^5 представляет собой H или метил.

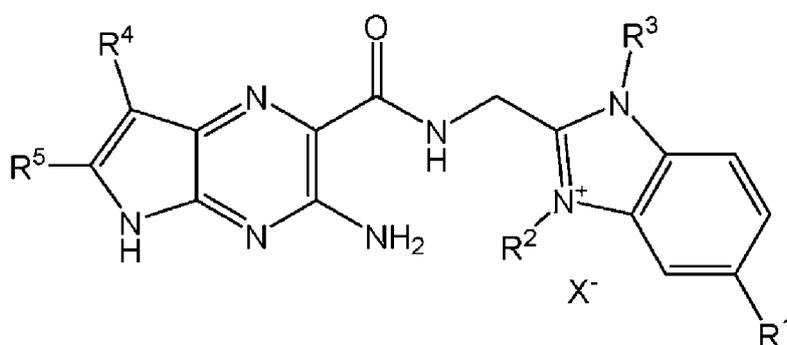
2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение общей формулы (IA):



(IA)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и X^- имеют значения, определенные для общей формулы (I);

или соединение общей формулы (IB):



(IB)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и X^- имеют значения, определенные для общей формулы (I).

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой:

H, галоген, $-R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$ или $-OR^{12}$.

4. Соединение по п. 3, где R^1 представляет собой H, хлор, метил, трифторметил, метокси или трифторметокси.

5. Соединение по п. 1 или п. 2, где R^1 представляет собой $-L^1R^{10}$.

6. Соединение по п. 5, где L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Z^1Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$, $-Q^1Q^2Z^1Q^3Z^2-$;

$-OZ^1-$, $-OZ^1Q^1-$, $-OZ^1Q^1Z^2-$;

$-Z^1N(R^7)Z^2-$, $-Q^1Z^1N(R^7)Z^2-$;

$-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$

, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$;

$-C(O)OZ^1-$, $-C(O)OZ^1Q^1-$, $C(O)OZ^1Q^1Z^2-$;

$-Q^1C(O)Q^2-$, $Q^1C(O)Z^1-$, $-Q^1C(O)Q^2Z^1-$, $Q^1C(O)Q^2Q^3-$, $Q^1C(O)Z^1Q^2-$

или $Q^1C(O)Q^2Q^3Z^1-$.

7. Соединение по п. 6, где L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, $-Q^1-$, $-Q^1Z^1-$, $-Q^1Q^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$;

$-OZ^1-$;

$-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$,
 $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$ или $-$
 $C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$.

8. Соединение по любому из пп. 5-7, где R^{10} представляет собой H , $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^8$, $-N(R^7)-C(O)-$
 $(C_{1-3} \text{ алкилен})-N^+(R^8)_3$, $-N^+(R^8)_3$, OR^7 или $-C(O)OR^7$.

9. Соединение по п. 8, где R^{10} представляет собой H , $-$
 $N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$, $-N(R^7)C(O)OR^8$ или $-C(O)OR^7$.

10. Соединение по п. 9, где R^{10} представляет собой H и:

а) L^1 представляет собой $-OZ^1$, где Z^1 представляет собой C_{1-4}
алкилен; или

б) L^1 представляет собой $-Q^1-$, $-Q^1Q^2-$ или $-C(O)N(R^7)Q^1-$, где
группа Q^1 , или группа Q^2 в случае $-Q^1Q^2-$, представляет собой азот-
содержащую гетероциклическую группу, которая связана с R^{10} группой
через кольцевой атом азота; или

с) L^1 представляет собой:

$-Z^1-$, Q^1 , $-Q^1Z^1-$, $-Q^1Q^2$, $-Q^1Q^2Z^1-$;

$-OZ^1-$, $-OQ^1Z^1-$, $-OQ^1Q^2Z^1-$;

$-C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$;

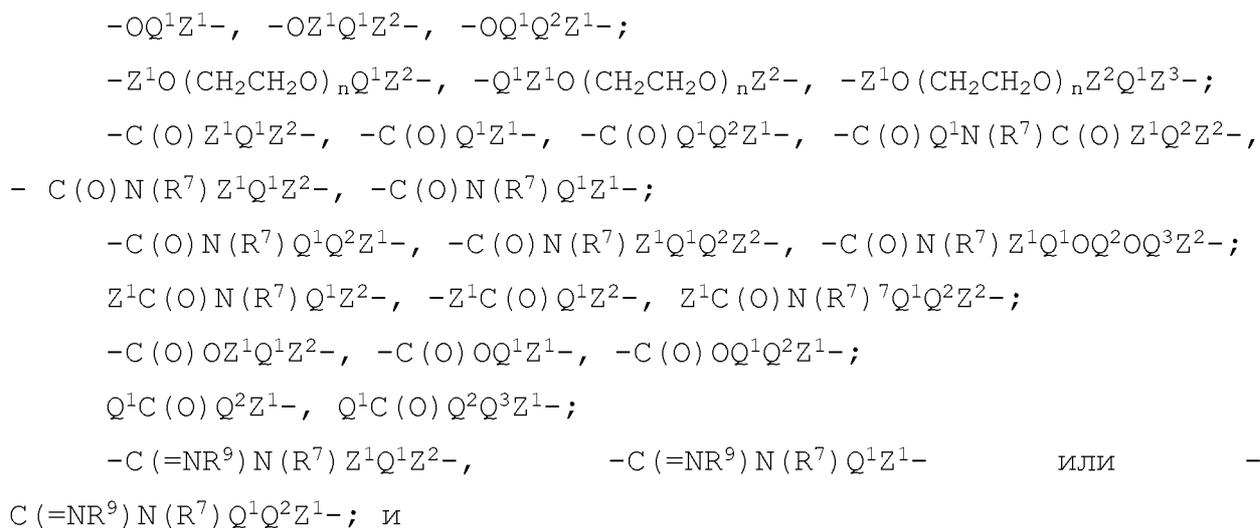
$-C(O)OZ^1-$, $-C(O)OQ^1Z^1-$, $-C(O)OQ^1Q^2-$, $C(O)OQ^1Q^2Z^1-$;

$-C(=NR^9)N(R^7)Z^1-$, $-C(=NR^9)N(R^7)Q^1Z^1-$ или $C(=NR^9)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$;

или

д) L^1 представляет собой:

$-Q^1Z^1-$, $-Z^1Q^1Z^2-$, $-Q^1Q^2Z^1-$;



циклическая группа Q^1 , Q^2 или Q^3 представляет собой азотсодержащую гетероциклическую группу, связанную с Z^1 или Z^2 или Z^3 через кольцевой атом азота; или

е) L^1 содержит группу Z^1 , Z^2 или Z^3 , которая связана непосредственно с R^{10} и представляет собой C_{1-12} алкиленовую группу, замещенную 2-11 OH группами.

11. Соединение по п. 9, где R^{10} представляет собой H и L^1 содержит группу Z^1 , Z^2 или Z^3 ; где Z^1 , Z^2 или Z^3 связан непосредственно с R^{10} и представляет собой $-CH_2[CH(OH)]_4-CH(OH)-$, таким образом, группа Z^1R^{10} , Z^2R^{10} или Z^3R^{10} представляет собой группу $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$.

12. Соединение по п. 8 где:

а) R^{10} представляет собой $-C(O)OR^7$; и

L^1 представляет собой:

$-Q^1-$ или $-Q^1Q^2-$, где Q^1 , или Q^2 в случае $-Q^1Q^2-$, представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую группу и связан с R^{10} через кольцевой атом углерода; или

$C(O)N(R^7)Q^1$, где Q^1 представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую группу и связан с R^{10} через кольцевой атом азота; или

б) R^{10} представляет собой $-N(R^7)R^8$, $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$ или $-N(R^7)C(O)OR^8-$; и

L^1 представляет собой:

$-Z^1-$,

$-OZ^1-$;

$-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3$, -

$C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2$;

$-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$ или $-C(O)Q^1-$, где Q^1 представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую группу и связан с R^{10} через кольцевой атом углерода; или

$C(O)Q^1Z^1-$.

13. Соединение по п. 12, где R^{10} представляет собой $-N(R^7)R^8$; и каждый из R^7 и R^8 независимо представляет собой либо H, либо C_{1-8} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими OH группами.

14. Соединение по п. 13, где R^7 и/или R^8 представляет собой группу $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$.

15. Соединение по п. 13 или п. 14, где R^{10} представляет собой $-N\{CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH\}_2$.

16. Соединение по п. 12, где R^{10} представляет собой $-N(R^7)C(=NR^9)N(R^8)_2$; и

каждый из R^7 и R^9 представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

одна или обе R^8 группы представляют собой $-CH_2[CH(OH)]_4-CH_2OH$.

17. Соединение по п. 16, где каждый из R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-10} алкил, в котором одна или несколько $-CH_2-$ групп необязательно заменены на $-O-$ или $-S-$ и который необязательно замещен, как определено в п. 1.

18. Соединение по п. 17, где R^2 и R^3 являются одинаковыми или отличными друг от друга и оба представляют собой незамещенный C_{1-4} алкил.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где R^4 и/или R^5 представляет собой H.

20. Соединение по п. 1, содержащее катион, выбранный из:

1. 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-1-этил-3-метил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

2. 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-1-этил-6-фтор-3-метил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

3. 2-[(3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиазин-2-ил)формамино)метил]-6-хлор-1-этил-3-метил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

4. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3-метил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
5. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3-метил-6- (трифторметил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
6. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3-метил-6- (трифторметокси) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
7. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
8. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -3-бензил-1-этил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
9. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3- (2-метокси-2-оксоэтил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
10. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -3- (карбоксилатометил) -1-этил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия
11. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -3- (карбамоилметил) -1-этил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
12. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-6-метокси-3- [2- (метилсульфанил) этил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
13. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3- (2-гидроксиэтил) -6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
14. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-этил-3- {2- [2- (2-гидроксиэтокси) этокси] этил} -6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
15. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил} формамидо) метил] -1-бензил-3-метил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
16. 2- [({3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-

ил}формамидо) метил]-3-бензил-6-хлор-1-этил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

17. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-3-бензил-1-этил-6-(трифторметил)-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

18. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-3-бензил-1-[2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил]-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

19. 2-[({3-амино-6-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-1-этил-6-метокси-3-метил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

20. 2-[({3-амино-7-метил-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-хлор-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

21. 2-[({3-амино-7-хлор-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-хлор-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

22. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-(2-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}этокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

23. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

24. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-(3-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}пропил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

25. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

26. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-(1-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-1Н-пиразол-4-ил)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

27. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-(2-аминоэтокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-бензодиазол-3-ия;

28. 2-[({3-амино-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-2-ил}формамидо) метил]-6-(3-аминопропокси)-1,3-диэтил-1Н-1,3-

бензодиазол-3-ия;

29. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3-аминопропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

30. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- (пиперидин-4-ил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

31. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- [1- (пиперидин-4-ил) -1Н-пиразол-4-ил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

32. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (2-карбамимидамидоэтокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

33. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (3-карбамимидамидопропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

34. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-карбокси-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

35. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пропил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия муравьиной кислоты;

36. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- ({ 1- [(трет-бутокси) карбонил] пиперидин-4-ил } карбамоил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

37. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (4- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

38. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [2- (4- { [(трет-бутокси) карбонил] амино } пиперидин-1-ил) этил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

39. - [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3-аминопропил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

40. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- [(пиперидин-4-ил) карбамоил] -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
41. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (4-аминопиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
42. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [2- (4-аминопиперидин-1-ил) этил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
43. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- (2- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } этокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
44. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- (3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропокси) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
45. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- (3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
46. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- { 1- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] пиперидин-4-ил } -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
47. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- (1- { 1- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] пиперидин-4-ил } -1Н-пиразол-4-ил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
48. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
49. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- ({ 1- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] пиперидин-4-ил } карбамоил) -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

50. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) этил] -6- (4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
51. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [2- (4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пиперидин-1-ил) этил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
52. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -5- [4- ({ бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } метил) пиперидин-1-карбонил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
53. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3R) -3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пирролидин-1-карбонил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
54. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3S) -3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пирролидин-1-карбонил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
55. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- { [(1r, 4r) -4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } циклогексил] карбамоил } -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
56. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6- { [(1s, 4s) -4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } циклогексил] карбамоил } -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
57. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) (метил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;
58. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- [(2- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } этил) карбамоил] -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

59. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-5- { [(14S, 15R, 16R, 17R) - 14, 15, 16, 17, 18-пентагидрокси-12- [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] -3, 6, 9-триокса-12-азаоктадекан-1-ил] карбамоил } -1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

60. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- ({ 2- [4' - (2- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } этил) - [1, 1'-бифенил] -4-ил] этил } карбамоил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

61. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [(3S) -3- [(3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) амино] -3-карбамоилпропил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

62. 2- [({ 3-амино-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- { [4- (4- { 3- [(3- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пропил) амино] -3-карбамоилпропил } фенил) бутил] карбамоил } -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

63. 2- [({ 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-карбокси-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

64. 2- [({ 3-амино-7-бром-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6-карбокси-1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

65. 2- [({ 3-амино-7-хлор-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

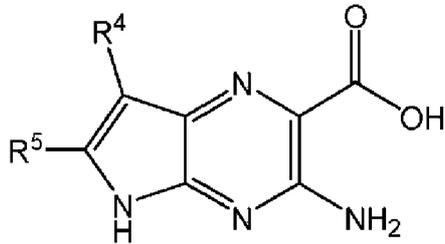
66. 2- [({ 3-амино-7-бром-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -6- (4- { бис [(2S, 3R, 4R, 5R) -2, 3, 4, 5, 6-пентагидроксигексил] амино } пиперидин-1-карбонил) -1, 3-диэтил-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

67. 2- [({ 3-амино-7-циано-5Н-пирроло [2, 3-b] пиразин-2-ил } формамидо) метил] -1, 3-диэтил-6-метокси-1Н-1, 3-бензодиазол-3-ия;

и анион X^- , определенный в п. 1.

21. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-20, включающий:

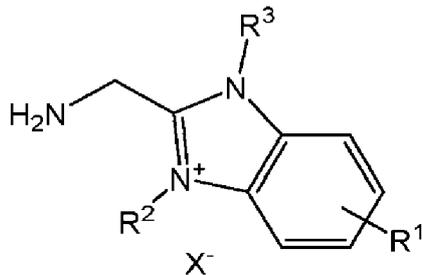
А. взаимодействие соединения общей формулы (II) или его соли или активированного производного:



(II)

где R^4 и R^5 имеют значения, определенные в п. 1;

с солью общей формулы (III):

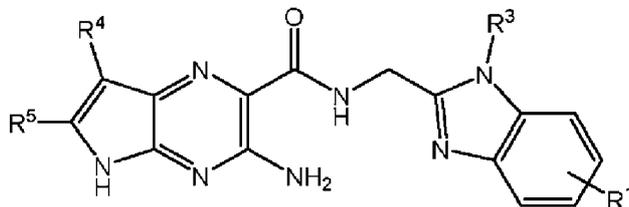


(III)

где R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

и X^- имеет значение, определенное в п. 1, и который может быть таким же или отличным от X^- продукта общей формулы (I); или

В. взаимодействие соединения общей формулы (XVIII):



(XVIII)

где R^1 , R^3 , R^4 и R^5 имеют значения, определенные для общей формулы (I);

с соединением общей формулы (IX):



где R^2 имеет значение, определенное для общей формулы (I), и

X^1 представляет собой удаляемую группу, такую как галоген; или с соединением общей формулы (IXA):



где X^1 имеет значение, определенное выше для общей формулы (IX), и R^{2a} представляет собой защищенную группу R^2 ; или

C. преобразование соединения общей формулы (I), в котором R^3 включает $-C(O)OR^7$ группу, где R^7 является отличным от H, или $-C(O)N(R^7)R^8$ группу;

в соединении общей формулы (I), в котором R^3 включает $-C(O)OH$ или $C(O)O^-$ группу; путем гидролиза; или

D. преобразование соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} , где R^{10} представляет собой $-N(R^7)-C(O)OR^8$; в

соединение общей формулы (I), где R^{10} представляет собой $-NHR^7$;

путем гидролиза; или

E. преобразование соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} , и L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , которая связана с R^{10} через кольцевой атом азота; и

R^{10} представляет собой $C(O)OR^7$; в

соединение общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой H;

путем гидролиза; или

F. преобразование соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой $-NH_2$; в

соединение общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой $N(R^7)R^8$, где R^7 представляет собой CH_2-R^{7a} и R^8 представляет собой CH_2-R^{8a} и один из R^{7a} и R^{8a} представляет собой C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами; а другой из R^{7a} и R^{8a} представляет собой H или C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами;

путем восстановительного аминирования альдегидным, ацетальным или циклическим гемацетальным эквивалентным соединением; или

Г. преобразование соединения общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} ; и L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , связанную с R^{10} через кольцевой атом азота; и R^{10} представляет собой H; в

соединение общей формулы (I), где R^1 представляет собой L^1R^{10} ; и L^1 включает группу Q^1 , Q^2 или Q^3 , связанную с группой Z^1 , Z^2 или Z^3 через кольцевой атом азота, где Z^1 , Z^2 или Z^3 представляет собой CH_2-C_{1-11} алкил, необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми или OH группами; и R^{10} представляет собой H;

путем восстановительного аминирования альдегидным, ацетальным или циклическим гемацетальным эквивалентным соединением; или

Н. преобразование соединения общей формулы (I), в котором R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой NH_2 ; в

соединение общей формулы (I), в котором R^1 представляет собой L^1R^{10} и R^{10} представляет собой $-NHC(=NR^9)N(R^8)_2$; путем взаимодействия с карбоксимидамидом или его солью; или

И. преобразование соединения общей формулы (I), в котором R^1 представляет собой $C(O)OH$, в:

соединение общей формулы (I), в котором R^1 представляет собой $-C(O)NR^{12}R^{13}$, где R^{12} и R^{13} имеют значения, определенные в п. 1; или

соединение общей формулы (I), в котором R^1 представляет собой L^1R^{10} и

L^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Q^2Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1O(CH_2O)_nZ^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1Z^2N(R^8)Z^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Q^1Z^1N(R^8)Z^2-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3-$, $-C(O)N(R^7)Z^1Q^1OQ^2OQ^3Z^2-$; или

L^1 представляет собой $-C(O)Q^1-$, $-C(O)Q^1Z^1-$, $-C(O)Q^1Q^2-$, $-C(O)Q^1Q^2Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2-$, $-C(O)Q^1N(R^7)C(O)Z^1Q^2Q^3-$ или $-C(O)Q^1NR(R^7)C(O)Z^1Q^2Z^2-$, где Q^1 представляет собой гетероциклическое кольцо, связанное с $-C(O)$ группой через кольцевой атом азота;

путем взаимодействия с подходящим амином или аммониевой солью.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 для применения в медицине.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 для применения в лечении или профилактике респираторных заболеваний и состояний, кожных заболеваний или глазных заболеваний.

24. Применение соединения по любому из пп. 1-20 для получения лекарственного средства для применения в лечении или профилактике респираторных заболеваний и состояний, кожных заболеваний или глазных заболеваний.

25. Способ лечения или профилактики респираторных заболеваний и состояний, кожных заболеваний или глазных заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-20.

26. Соединение для применения, применение или способ по любому из пп. 23-25, где:

респираторные заболевания и состояния выбраны из муковисцидоза, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктаза, включая не обусловленный муковисцидозом бронхоэктаз, астмы и первичной цилиарной дискинезии;

кожные заболевания выбраны из псориаза, атопического дерматита и ихтиоза;

и глазное заболевание представляет собой заболевание сухого глаза.

27. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп. 1-20 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, сформулированная для назального, бронхиального (ингаляционного) или буккального введения в виде сухого порошка для ингаляции, аэрозоля или спрея.

29. Фармацевтическая композиция по п. 27 или п. 28, также включающая дополнительное активное средство, выбранное из:

агонистов β_2 -адренорецепторов, таких как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат и пирбутерол;

антигистаминов, например антагонистов гистаминовых H_1 -рецепторов, таких как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин, или антагонистов H_4 -рецепторов;

дорназы альфа;

кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, мометазон фуроат и флутиказон фуроат;

антагонистов лейкотриенов, таких как монтелукаст и зафирлукаст; и

CFTR репарационных терапий, например стимуляторов CFTR, таких как ивакафтор, и корректоров CFTR, таких как лумакафтор и тезакафтор;

модуляторов TMEM 16A, в частности стимуляторов TMEM 16A;

антибиотиков.

30. Продукт, включающий соединение по любому из пп. 1-20 и дополнительное средство, полезное для лечения или профилактики респираторных состояний, в виде комбинированного препарата для одновременного, последовательного или отдельного применения в лечении респираторного заболевания или состояния, где дополнительное активное средство выбрано из:

агонистов β_2 -адренорецепторов, таких как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат и пирбутерол;

антигистаминов, например антагонистов гистаминовых H_1 -рецепторов, таких как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин, или антагонистов H_4 -рецепторов;

дорназы альфа;

кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, мометазон фураат и флутиказон фураат;

антагонистов лейкотриенов, таких как монтелукаст и зафирлукаст; и

антибиотиков.

31. Соединение для применения по п. 23, в комбинации с дополнительным активным средством, выбранным из:

агонистов β_2 -адренорецепторов, таких как метапротеренол, изопротеренол, изопреналин, альбутерол, сальбутамол, формотерол, сальметерол, индакатерол, тербуталин, орципреналин, битолтерол мезилат и пирбутерол;

антигистаминов, например антагонистов гистаминовых H_1 -рецепторов, таких как лоратадин, цетиризин, дезлоратадин, левоцетиризин, фексофенадин, астемизол, азеластин и хлорфенирамин, или антагонистов H_4 -рецепторов;

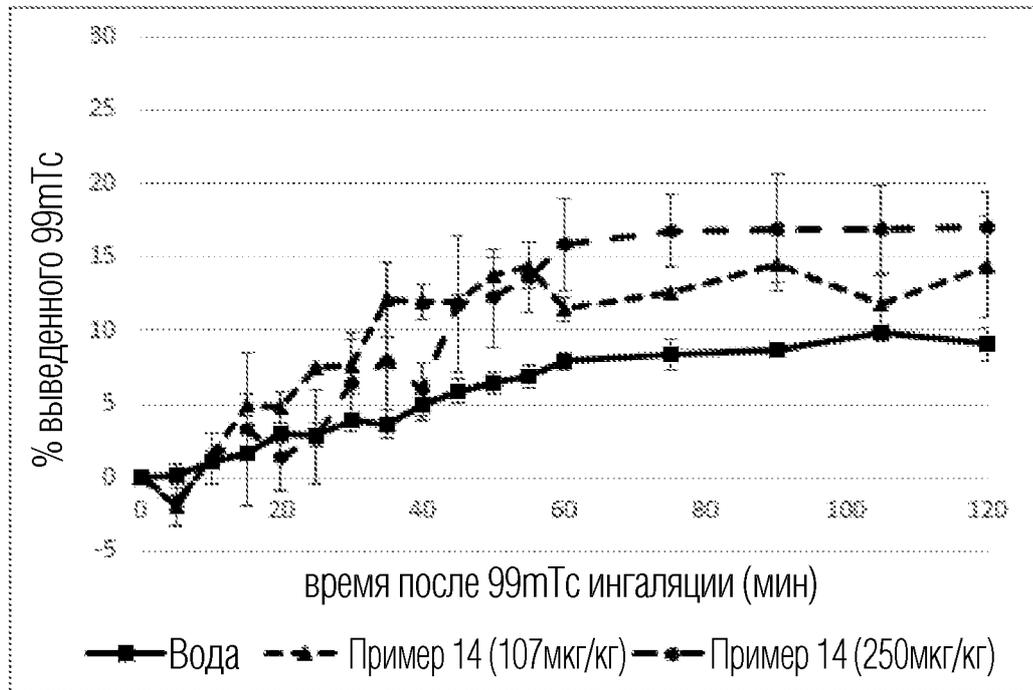
дорназы альфа;

кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, флунизолид, триамцинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, будесонид, флутиказон пропионат, мометазон фураат и флутиказон фураат;

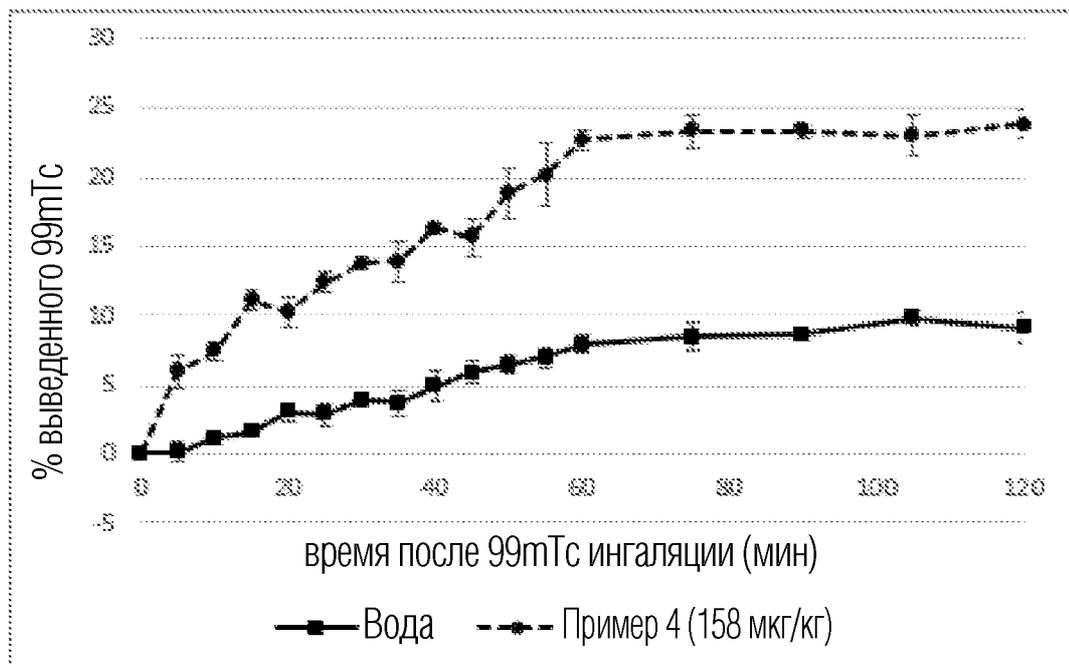
антагонистов лейкотриенов, таких как монтелукаст и зафирлукаст; и

антибиотиков.

ФИГ. 1

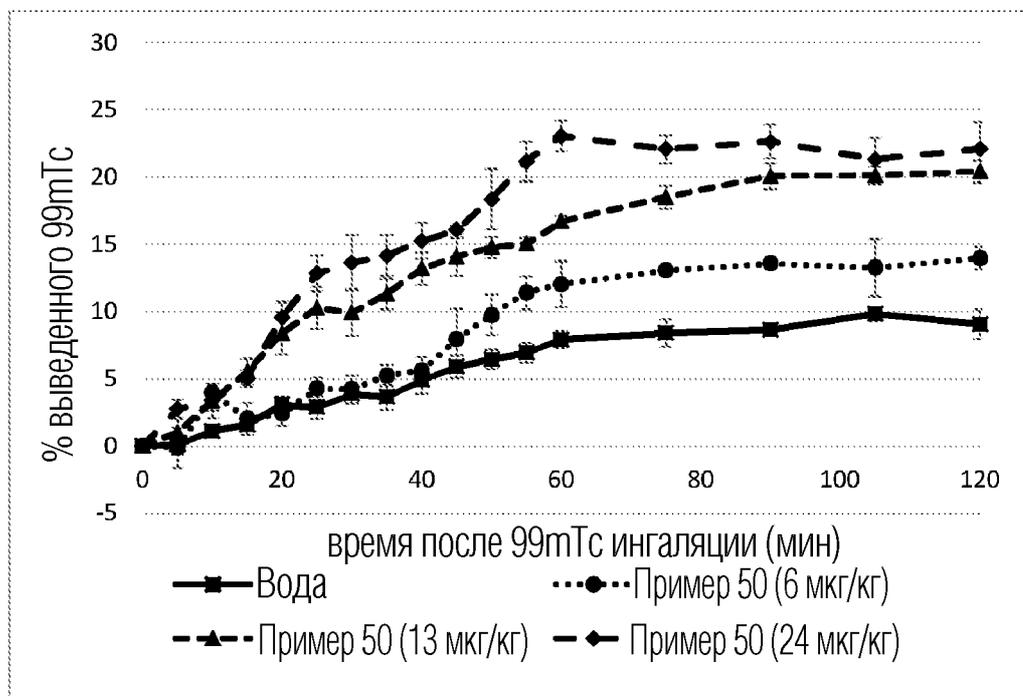


ФИГ. 2

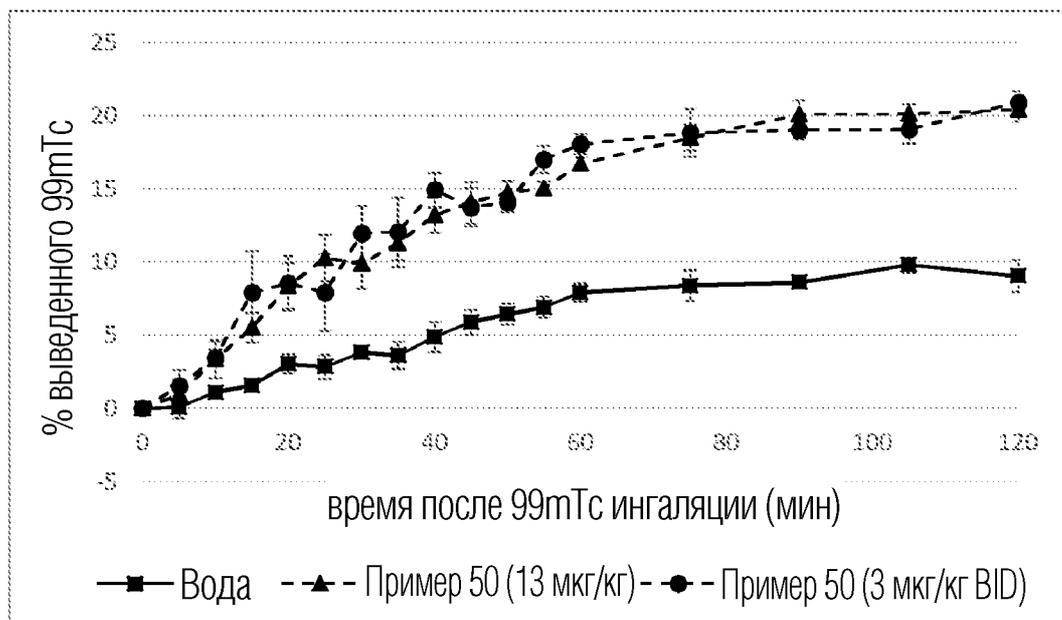


ФИГ. 3

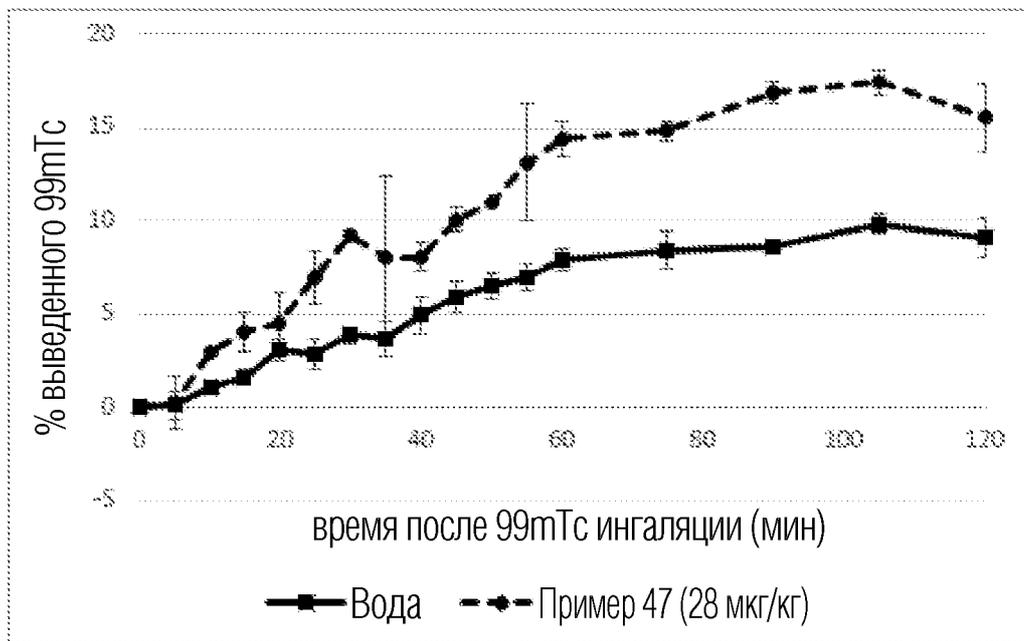
А.



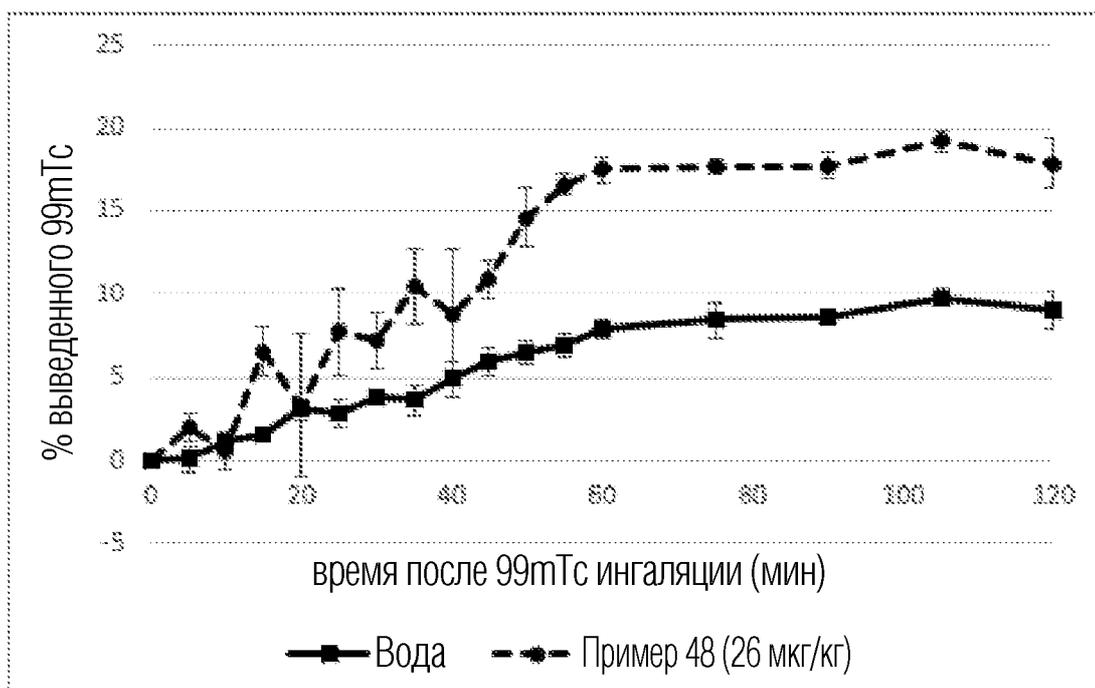
В.



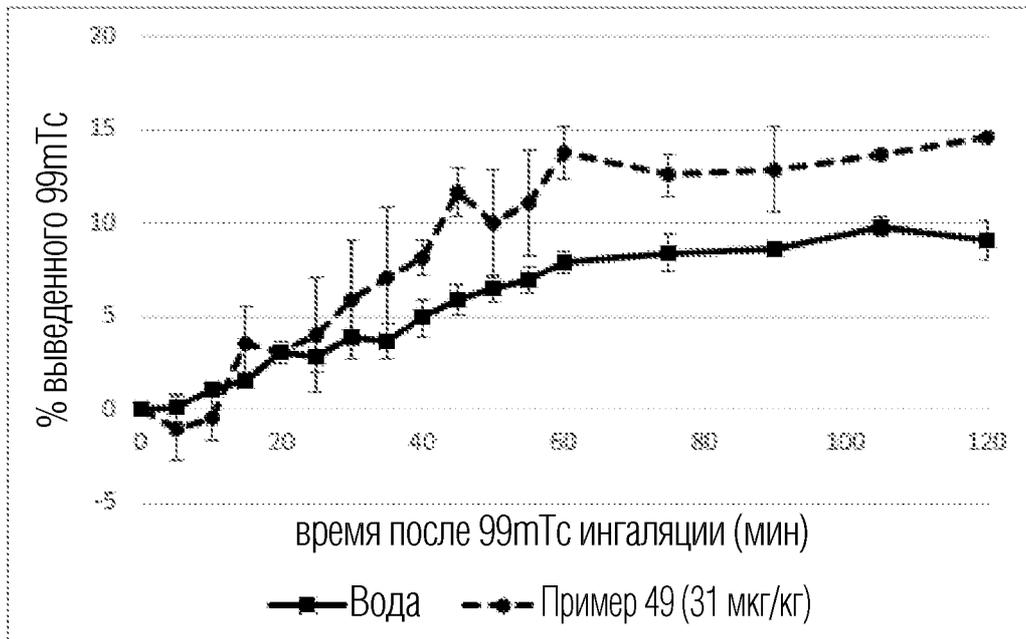
ФИГ. 4



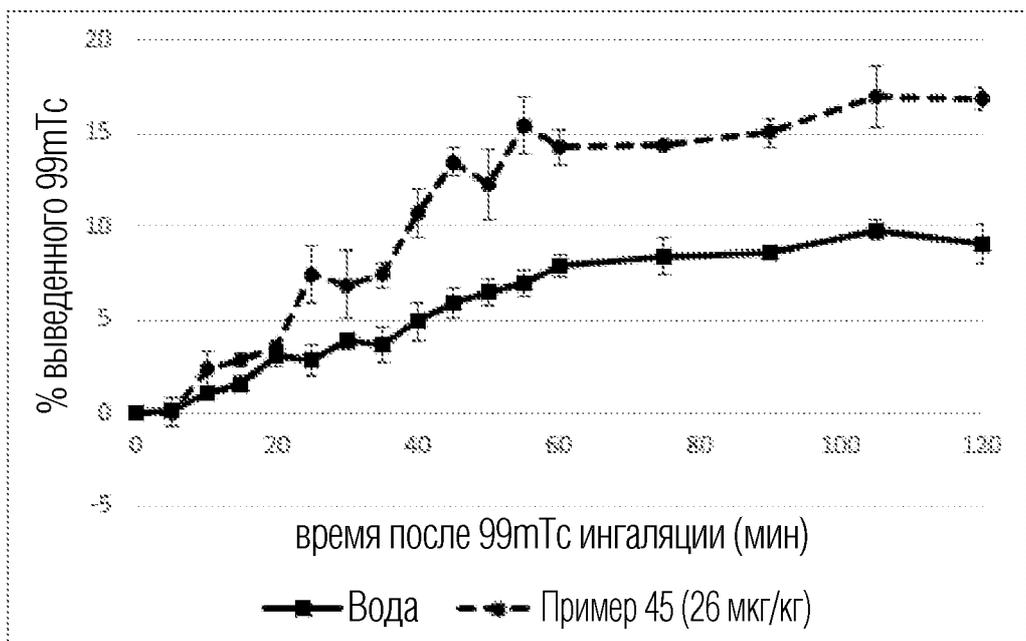
ФИГ. 5



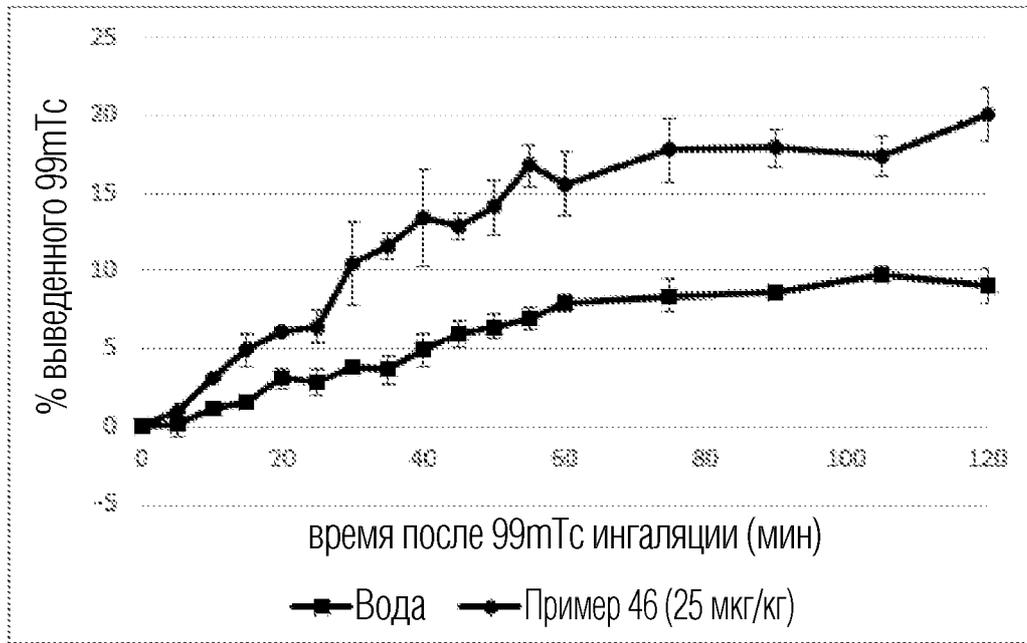
ФИГ. 6



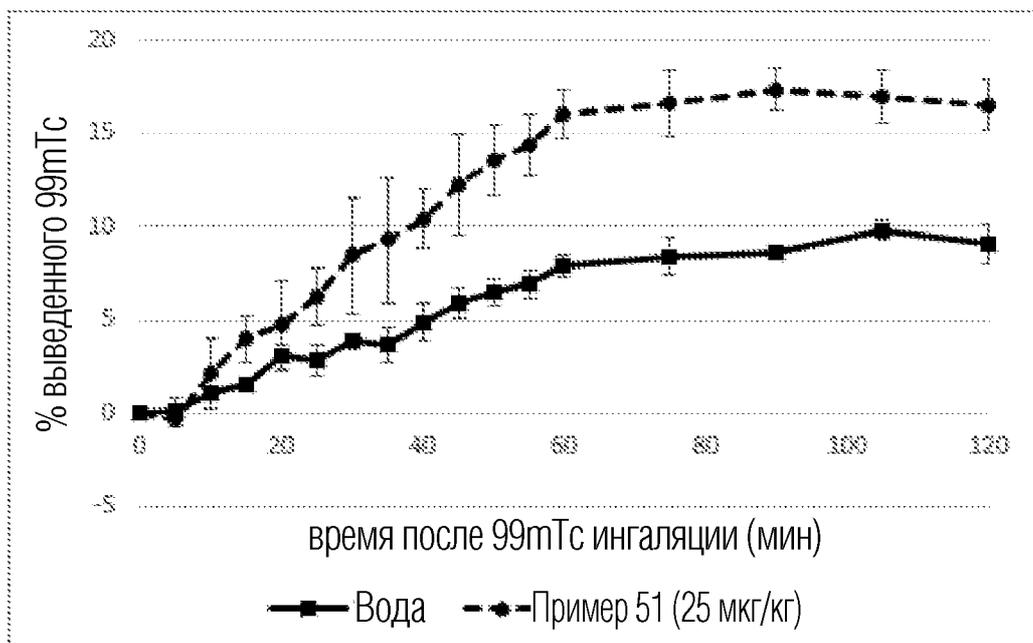
ФИГ. 7



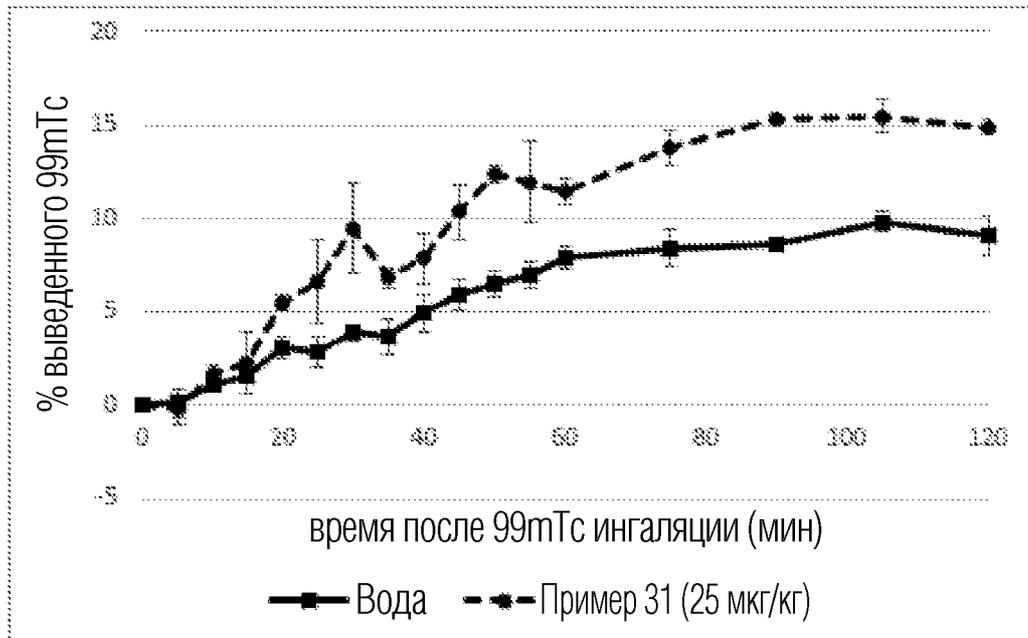
ФИГ. 8



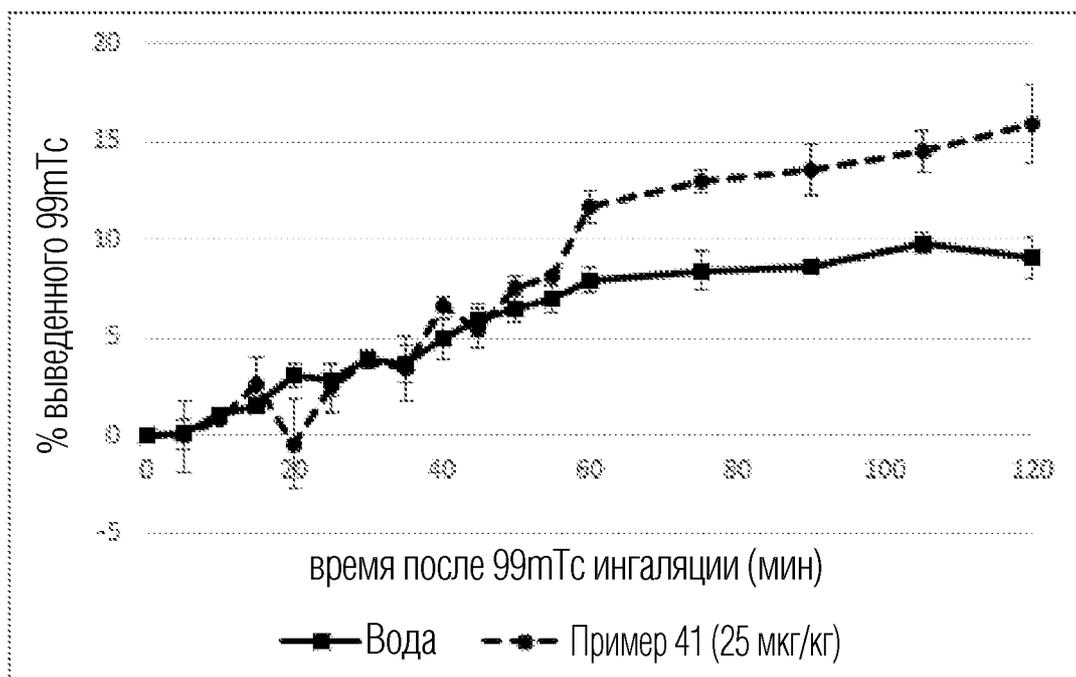
ФИГ. 9



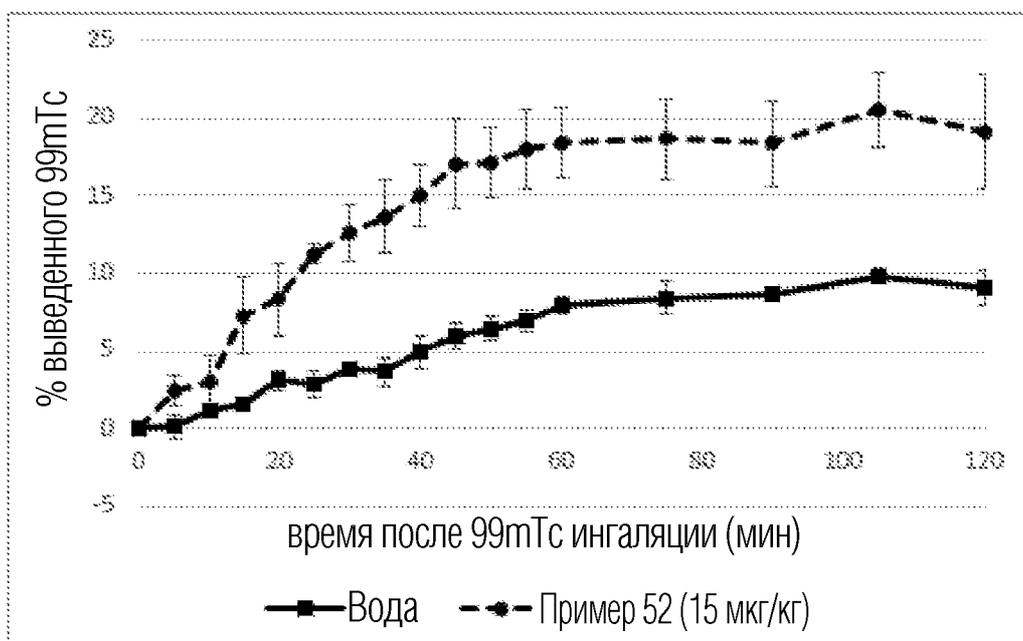
ФИГ. 10



ФИГ. 11



ФИГ. 12



ФИГ. 13

