

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092317 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.23(22) Дата подачи заявки
2018.12.25

(51) Int. Cl. C07D 249/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР БЕЛОК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ФЕНИЛТРИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ MLL1-WDR5

(31) 201810365880.0

(32) 2018.04.23

(33) CN

(86) PCT/CN2018/123500

(87) WO 2019/205687 2019.10.31

(71) Заявитель:

ЧАЙНА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЮНИВЕРСИТИ (CN)

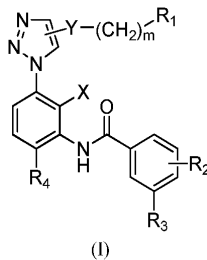
(72) Изобретатель:

Ю Цидун, Го Сяокэ, Ли Дундун, Чэнь
Вэйлинь, Ван Чжихуэй (CN)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Угрюмов В.М., Христофоров А.А.,
Костюшенкова М.Ю., Лыгу Т.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к области медицинской химии, в частности к классу ингибиторов белок-белкового взаимодействия фенилтриазол MLL1-WDR5 (I) и способу его получения, и фармакодинамические исследования доказывают, что соединение по настоящему изобретению характеризуется относительно сильной ингибиторной активностью белок-белкового взаимодействия MLL1-WDR5.



A1

202092317

202092317

A1

ИНГИБИТОР БЕЛОК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ **ФЕНИЛТРИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ MLL1-WDR5**

ОПИСАНИЕ

Подробные сведения о настоящей заявке

Ингибитор белок-белковых взаимодействий фенилтриазольных соединений MLL1-WDR5

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии, более конкретно, к классу ингибиторов белок-белкового взаимодействия фенилтриазол MLL1-WDR5, его получению и фармацевтическим путям применения.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Метилирование гистонов играет ключевую роль во многих биологических процессах и составляет основное содержание исследований в области эпигенетической регуляции. Транслокация и перестройка гена метилтрансферазы MLL1 для гистона H3K4 может привести к лейкозу смешанного происхождения (MLL1, острому миелоидному лейкозу и острому лимфоидному лейкозу). Приблизительно 10% больных лейкозом имеют перестройку гена MLL1. После перестройки гена MLL1 он сливается с другими белками-шаперонами с образованием слитых белков, и экспрессируется канцерогенный слитый белок MLL. Слитый белок может взаимодействовать с факторами элонгации, связанными с РНК-полимеразой II (Pol II), с образованием комплекса суперэлонгации (SEC). Этот комплекс может приводить к аномальной экспрессии регулируемого MLL1 гена Нох, что вызывает ряд серьезных последствий, индуцирующих начало лейкоза MLL.

Перестройка гена MLL1 происходит в одном аллеле, и MLL1 дикого типа все еще присутствует. Когда аллель MLL1 дикого типа нокаутирован, слитый белок MLL сам по себе не будет приводить к лейкозу, и ферментативная активность MLL1 дикого типа необходима для того, чтобы слитый белок MLL1 вызывал лейкоз. Таким образом, специфическое ингибирование активности фермента MLL1 дикого типа приводит к излечению лейкоза.

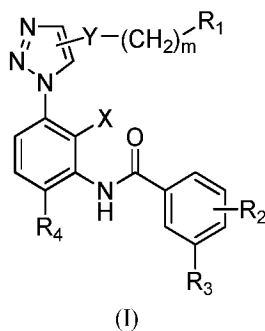
Каталитическая активность в отношении метилирования H3K4 одним только MLL1 является очень слабой и может приводить только к монометилированию; каталитическая активность значительно повышается при образовании корового каталитического комплекса

MLL1, особенно каталитическая активность в отношении H3K4me2. Мотив WIN на С-конце MLL связывается с WDR5, RbBP5, Ash2L и DPY30 с образованием комплексов. MLL1 взаимодействует с WDR5 непосредственно с участием мотива WIN на С-конце, чтобы опосредовать взаимодействие между каталитическим доменом MLL1SET и другими белковыми комплексами. Когда WDR5 нокаутирован, уровень H3K4me2/3 снижается и уровень экспрессии гена Нох снижается.

Таким образом, применение малых молекул для предупреждения белок-белкового взаимодействия MLL1-WDR5 является эффективным способом подавления ферментативной активности MLL1 и снижения уровней экспрессии генов Нох и Meis-1, а также блокирования прогрессирования лейкоза.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем изобретении описывается соединение на основе малой молекулы, которое регулирует белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5 посредством вмешательства в которые оно ингибирует ферментативную активность катализа, подавляет уровни метилирования H3K4 и уровни экспрессии генов Нох и Meis-1, которые, в свою очередь, вызывают апоптоз лейкозных клеток, для путей применения при лечении лейкоза. Структурой соединения по настоящему изобретению является:



где X представляет собой водород, метил, метокси или галогеновые группы;

Y представляет собой -CH2-, -O-, -S-, -CO-, -CH2O-, -NR5-, -CONR6- или -NR7CO-, где R5, R6 и R7 независимо представляют собой водород, C1-C4 алкил, C1-C4 замещенный алкил, фенил или замещенный фенил, замещенные группы представляют собой галоген, C1-C4 алкил, C1-C4 алкокси, amino, гидроксид, децил, карбокси, циано, трифторметильные или имидазолильные группы;

m представляет собой 0~6;

R1 представляет собой водород, amino, гидроксид, децил, карбокси, циано, -CONH2, C1-C4 алкил, C1-C4 алкокси, фенил, замещенный фенил, замещенные или незамещенные азотсодержащие или кислородсодержащие 3~7-членные гетероциклические, -NR8COR9, -CONR10R11 или -NR10R11 группы, где R8 представляет собой водород, C1-

C4 алкил, C1-C4 галогеналкил, фенил или замещенный фенил, R9 представляет собой amino, гидроксил, C1-C4 алкил, C1-C4 алкокси, фенил или замещенный фенил, замещенные или незамещенные азотсодержащие или кислородсодержащие 3~7-членные группы, R10 и R11 независимо представляют собой водород, C1-C4 алкил, фенил или замещенный фенил, замещенные или незамещенные азотсодержащие или кислородсодержащие 3~7-членные гетероциклические группы или азот- или кислородсодержащее 3~7-членное гетероциклическое кольцо, образованное связыванием R10 и R11, указанными замещающими группами являются галоген, C1-C4 алкил, C1-C4 алкокси, amino, гидроксил, децил, карбокси, циано, трифторметил или имидазолильные группы;

R2 представляет собой дизамещенный или тризамещенный галоген, C1-C4 алкил, C1-C4 алкокси, трифторметил, нитро или циано;

R3 представляет собой amino, метиламино, аминометил, гидроксил, гидроксиметил, децил или -CONH₂;

R4 представляет собой N-метилпиперазин, 1,2-диметилпиперазин или N-метилгомопиперазин.

X предпочтительно представляет собой водород, фтор, хлор или алкильные группы.

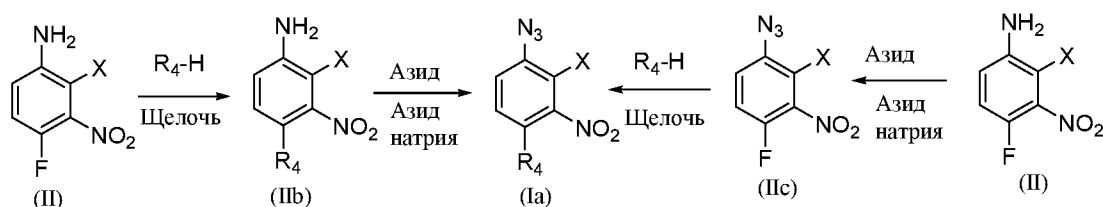
Y предпочтительно представляет собой -NR₅-, CONR₆- или -NR₇CO-; R₅, R₆ и R₇ независимо представляют собой водород, алкил, этил, пропил, циклопропил или изопропильные группы.

Y также предпочтительно представляет собой -NR₅-, -CONR₆- или -NR₇CO-; R₅, R₆ и R₇ независимо представляют собой замещенные фенильные группы, где заместителями являются метил, этил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, метокси, циано, галоген, трифторметил или имидазолил.

Указанные замещенные или незамещенные азотсодержащие или кислородсодержащие 3~7-членные гетероциклические группы предпочтительно представляют собой азацклопропил, азациклин, тетрагидропиррол, пиперидин, циклогексимид, лактам, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, морфолин, 1,4-оксазинидин, гексагидропиридазин, имидазолин, имидазол, пиперазин, заместителем является галоген, метил, этил, фенил, гидроксил, amino, гидроксиметил или аминометил.

R1 предпочтительно представляет собой -NR₈COR₉, -CONR₁₀R₁₁ или -NR₁₀R₁₁, тогда как R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ представляют собой C1-C4 алкильные группы.

R2 является тризамещенным, где заместители представляют собой фтор, хлор, бром, метил, метокси, нитро, трифторметил или цианогруппы.



Ниже приведены некоторые фармакодинамические исследования соединения по настоящему изобретению и их результаты.

Ферментативная активность MLL1 определяется белок-белковыми взаимодействиями MLL1 и WDR5; ферментативная активность MLL1 влияет на уровни ацетилирования H3K4. Уровни ацетилирования H3K4 аномально повышаются при лейкозе типа слияния MLL, в то время как уровни экспрессии генов Нох и Meis-1, расположенные ниже, аномально повышаются. Когда белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5 ингибируются, каталитическая активность MLL1 снижается, уровни ацетилирования H3K4 снижаются, уровни экспрессии Нох и Meis-1 снижаются, что ингибирует пролиферацию лейкозных клеток.

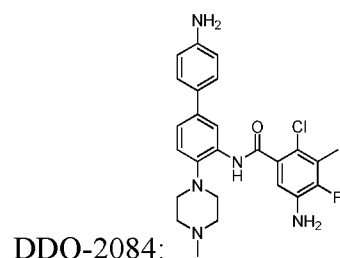
Уже сообщалось, что бифенильное соединение DDO-2084 способно ингибировать белок-белковые взаимодействия MLL1-WDR5, снижать каталитическую активность MLL1, подавлять экспрессию ингибиторов генов Нох и Meis-1 на основе малых молекул (Eug. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.), при этом DDO-2084 представляло собой соединение, применяемое в качестве положительного контроля.

Таблица 1. Ингибирующие активности соединений настоящего изобретения в отношении MLL1-WDR5 белок-белковых взаимодействий и соответствующих биологических активностей

Нумерация соединений в примерах заявки ^a	MLL1-WDR5 Ингибирование		
	РРІ ингибирующая в активность (нМ)	в отношении уровня ацетилирования H3K4	Снижение экспрессии Нох и Meis-1
1	<80	Да	Да
2	<50	Да	Да
3	<10	Да	Да
4	<10	Да	Да
5	<10	Да	Да
6	<10	Да	Да
7	<10	Да	Да

8	<10	Да	Да
9	<50	Да	Да
10	<10	Да	Да
12	<80	Да	Да
13	<80	Да	Да
14	<10	Да	Да
15	<10	Да	Да
16	<10	Да	Да
17	<50	Да	Да
18	<50	Да	Да
19	<50	Да	Да
21	<80	Да	Да
22	<10	Да	Да
23	<50	Да	Да
24	<50	Да	Да
25	<50	Да	Да
DDO-2084 ^b	88,7 ± 4,9	Да	Да

а См. Примеры применения для конкретных структур соединений; б Структура



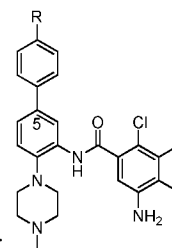
Как показано в Таблице 1, соединения по настоящему изобретению обладают сравнительно сильной ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5.

Между тем, были проведены эксперименты с применением RT-PCR на клеточном уровне с применением некоторых соединений по настоящему изобретению, результаты которых указаны в Таблице 1, в отношении того, ингибируют ли некоторые из соединений последующие уровни экспрессии генов Нох и Meis-1. Результаты показали, что все соединения по настоящему изобретению, обладающие ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5, могут ингибировать последующую экспрессию генов Нох и Meis-1. Результаты ингибирования на клеточных уровнях некоторых из соединений на последующих уровнях экспрессии Нох и Meis-1 представлены на Фигуре 1, при этом на Фигуре 1 изображено, что уровень ингибирования

соединения в примере применения 7 при 2,5 мкМ достигал того же уровня, что и эффекты положительного контроля DDO-2084 при 5 мкМ, тогда как эффекты из примера применения 7 были более существенными, чем у DDO-2084 при той же концентрации 5 мкМ.

Кроме того, эксперименты с применением вестерн-блоттинга на клеточном уровне были проведены с применением некоторых соединений по настоящему изобретению, результаты которых указаны в Таблице 1, в отношении того, ингибируют ли некоторые из соединений по настоящему изобретению уровни ацетилирования H3K4. Результаты показали, что все соединения по настоящему изобретению с ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5 снижали уровни ацетилирования H3K4. Ингибирование каталитической активности MLL1 на клеточном уровне для некоторых соединений изображено на Фигуре 2. Как изображено на Фигуре 2, в примере применения 7 может происходить ингибирование каталитической активности MLL1 дозозависимым образом со снижением уровней экспрессии H3K4me1/2/3, и продемонстрировано, что результаты из примера применения 7 были более существенными, чем у DDO-2084 при той же концентрации 10 мкМ.

Кроме того, в опубликованной статье (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489, обозначается как документ 1 ниже) сообщалось о сериях бифенильных ингибиторов белок-



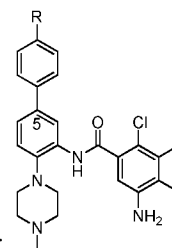
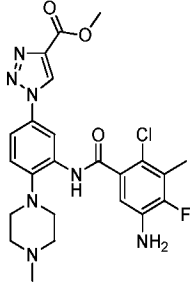
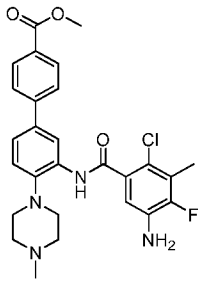
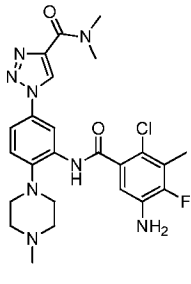
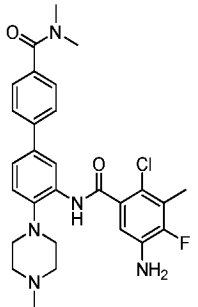
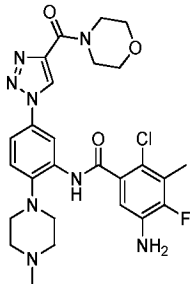
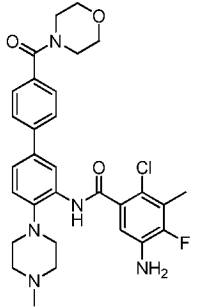
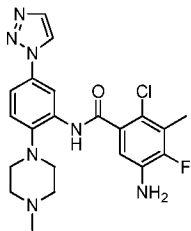
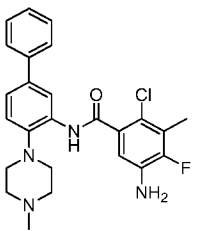
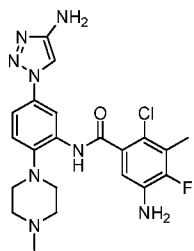
белковых взаимодействий MLL1-WDR5 с применением структур: , в то время как соединения по настоящему изобретению отличаются от них изменением структур в отношении того, как связаны два бензольных кольца, при этом положение 5 связано триазольными группами, такие изменения значительно повышали растворимость в воде соединений по настоящему изобретению, снижали токсичность соединений, однако сохраняли исходную ингибирующую активность MLL1-WDR5. Выбирали некоторые из бифенильных соединений из документа 1 и некоторые из неизвестных бифенильных соединений для исследований растворимости и токсичности с применением тех же способов исследования по настоящему изобретению, а результаты приведены ниже:

Таблица 2. Сравнение целевой активности и растворимости некоторых соединений по настоящему изобретению и некоторых соединений из документа 1

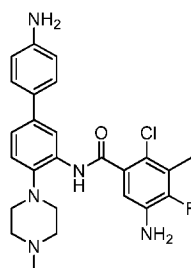
Номер соединения и структура по настоящему изобретению	Ингибирующая активность		Структуры некоторых соединений из публикации (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.)	Ингибирующая активность	
	MLL1-WDR5 PP1 (нМ)	Растворимость (рН = 7,4) мкг/мл		MLL1-WDR5 PP1 (нМ)	Растворимость (рН = 7,4) мкг/мл
 <p>Пример применения 1</p>	67,8	20		70,0	1,9
 <p>Пример применения 3</p>	33,9	170		73,0	21
 <p>Пример применения 4</p>	11,2	200		55,6	27
	65,7	30		47,9	3,1

Пример
применения
11



90,3

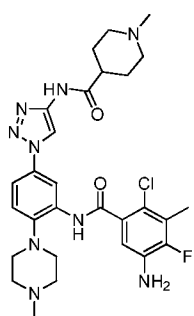
110



88,7

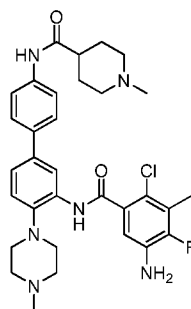
9,5

Пример
применения
13



6,0

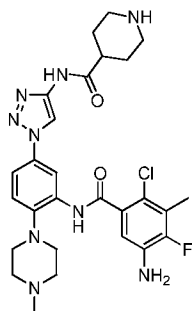
630



6,5

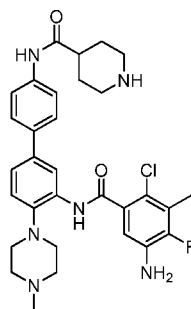
54

Пример
применения
14



12,3

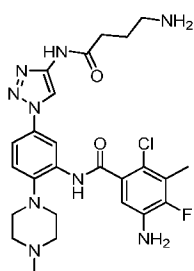
1235



8,5

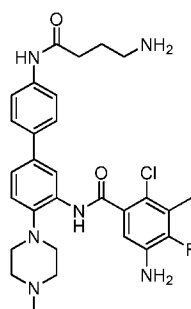
125

Пример
применения
15



6,7

1303



7,6

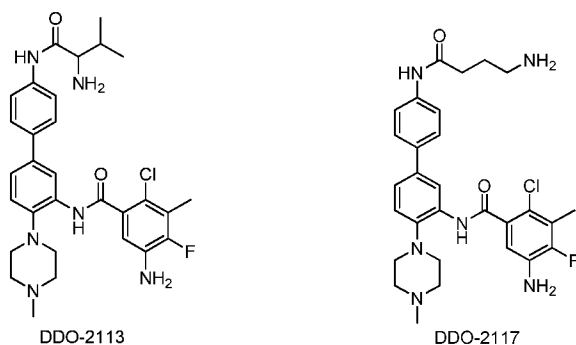
110

Пример
применения
16

Из сравнения данных в Таблице 2 для соединений отмечается, что, если другие группы оставались без изменений, замена бензольных колец на триазольные группы по настоящему изобретению сохраняла целевую активность и значительно повышала растворимость в воде.

Тем временем, были проведены эксперименты по подострой токсичности для оценки безопасности некоторых соединений по настоящему изобретению на мышах. Некоторые из триазольных соединений по настоящему изобретению (примеры применения 4, 6, 7, 16 и 22) и соединения DDO-2113 и DDO-2117 из документа 1 вводили путем внутрибрюшинной инъекции в дозе 80 мг/кг самкам мышей balb/c, 6 мышей на группу, в течение 10 последовательных дней, для наблюдения за выживаемостью мышей и изменениями средней массы тела. Как изображено на Фигуре 3, летальный исход после введения в течение 10 суток для некоторых соединений по настоящему изобретению (примеры применения 4, 6, 7, 16 и 22) не наблюдался, при этом имело место небольшое увеличение массы тела, в то время как после введения соединений DDO-2113 и DDO-2117 из документа (Eur. J. Med. Chem. 2016, 124, 480-489.) все мыши погибли после введения в течение 5 суток с применением DDO-2113 в концентрации 80 мг/кг, а мыши, получавшие DDO-2117, характеризовались заметным снижением массы тела. Сравнение выживаемости после введения дозы и изменений средней массы тела, отсутствие летальных исходов после введения в течение 10 суток триазольных соединений по настоящему изобретению, незначительное повышение массы тела, в отличие от летальных исходов и снижения массы тела после введения соединений дифенильного ряда DDO-2113 и DDO-2117, указывает на очень высокую безопасность введения фенилтриазолов по настоящему изобретению.

При этом DDO-2113 и DDO-2117 представляют собой соединения из документа 1 со структурами:



Антипролиферативные эксперименты проводили в отношении лейкозных клеток с применением некоторых соединений по настоящему изобретению. В Таблице 3 приведены результаты оценки антипролиферативной активности некоторых соединений по настоящему изобретению, проведенной с применением клеток с наличием острого лейкоза, при этом MV4-11 представляет собой моноцит человека с наличием острого лейкоза, Molm-13 представляет собой клетку человека с наличием острого миелоидного лейкоза и K562 представляет собой клетку человека с наличием хронического миелоидного лейкоза. В Таблице 3 указано, что соединения по настоящему изобретению обладают очень высокой ингибирующей активностью в отношении различных типов лейкозных клеток.

Таблица 3. Антипролиферативная активность некоторых соединений по настоящему изобретению в отношении лейкозных клеток

Номера соединений в примерах применения ^a	GI ₅₀ /мкМ (MV-411)	GI ₅₀ /мкМ (Molm-13)	GI ₅₀ /мкМ (K562)
1	8,9 ± 0,3.	11,8 ± 0,9.	н.о.
3	44,6 ± 1,3.	22,8 ± 5,5.	>100
4	10,5 ± 2,0.	н.о. ^b	34,4 ± 0,9.
5	15,1 ± 1,2.	13,0 ± 0,6.	27,5 ± 2,8.
6	10,9 ± 0,2.	8,2 ± 0,6.	10,4 ± 0,7.
7	8,0 ± 1,2.	9,9 ± 1,9.	12,9 ± 0,4.
8	17,8 ± 3,6.	11,9 ± 1,5.	34,1 ± 1,2.
9	27,4 ± 2,1.	н.о. ^b	35,8 ± 2,7.
10	13,5 ± 1,2.	13,5 ± 1,2.	13,5 ± 1,2.
11	13,5 ± 1,5.	13,5 ± 1,5.	13,5 ± 1,5.
12	23,2 ± 3,2.	н.о. ^b	н.о. ^b
13	10,1 ± 1,3.	9,2 ± 1,4.	10,5 ± 2,0.
14	9,5 ± 1,0.	11,0 ± 2,0.	14,1 ± 1,3.
15	14,3 ± 1,7.	18,5 ± 1,9.	12,9 ± 0,2.
16	15,1 ± 0,9.	н.о. ^b	15,0 ± 0,8.
17	10,4 ± 1,1.	7,3 ± 0,8.	21,3 ± 2,4.
18	11,2 ± 1,3.	15,4 ± 2,2.	н.о. ^b
19	13,7 ± 1,4.	16,8 ± 2,0.	13,5 ± 1,2.
20	8,6 ± 0,6.	10,1 ± 1,3.	10,5 ± 2,0.

21	12,7 ± 0,8.	7,7 ± 0,9.	10,5 ± 0,8.
22	9,5 ± 0,4.	11,2 ± 0,8.	10,9 ± 0,7.
23	н.о. ^b	17,9 ± 1,6.	27,7 ± 0,3.
24	11,3 ± 0,7.	12,9 ± 0,9.	13,5 ± 2,2.
25	10,9 ± 0,9.	8,5 ± 0,7.	11,3 ± 0,7.
DDO-2084	17,7 ± 2,3.	н.о. ^b	50,5 ± 5,5.

а См. примеры применения химических структур; b н.о. означает, что исследование не проводили;

Фенилтриазольные соединения по настоящему изобретению обладают относительно сильной ингибирующей активностью в отношении белок-белковых взаимодействий MLL1-WDR5, при этом снижается каталитическая активность MLL1 в отношении MLL1 на клеточном уровне и подавляются уровни экспрессии генов Нох и Meis-1, и индуцируют апоптоз лейкозных клеток, и фенилтриазольные соединения по настоящему изобретению продемонстрировали очень высокую растворимость в воде и фармацевтическую безопасность и могут применяться для лечения лейкоза.

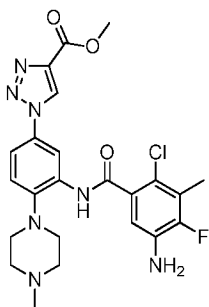
Примечания к прилагаемым фигурам

На Фигуре 1 представлен эксперимент RT-PCR для примера применения 7 для демонстрации сниженной экспрессии генов Ноха9 и Meis-1 в клетках

На Фигуре 2 представлен эксперимент с применением вестерн-блоттинга для примера применения 7 для демонстрации влияния на ферментативную активность MLL1 в клетках

На Фигуре 3 представлено сравнение токсичности соединений по настоящему изобретению с некоторыми соединениями документа 1

Пример применения 1



1-(3-(5-Амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1Н-1,2,3-метилтриазол-4-карбоксилат

Получение 4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-3-нитроанилина (IIb):

Растворяли 4-фтор-3-нитроанилин (II) (6 г, 38,4 ммоль) в 50 мл ацетонитрила, добавляли N-метилпиперазин (5,8 г, 6,3 мл, 57,6 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (9,5

мл, 57,6 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Неочищенное вещество получали после сушки в центробежной сушилке и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=20:1) с получением красно-коричневого твердого вещества (8,9 г, 97,8%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,06 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,70 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,27 (br s, 4H), 2,09 (s, 3H). m/z (EI-MS); 259,1 [M+Na]⁺.

Получение 1-(4-азидо-2-нитрофенил)-4-метилпиперазина (Ia):

Растворяли 4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-3-нитроанилин (IIb) (4,0 г, 17,0 ммоль) в 100 мл 2M/HCl, понижали температуру до 0°C, по каплям добавляли 10 мл водного раствора нитрита натрия (1,76 г, 25,5 ммоль), перемешивали в течение 30 мин при 0°C, по каплям добавляли водный раствор 10 мл азидата натрия (2,2 г, 34,0 ммоль), перемешивали 30 мин при 0°C, а затем перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Продукт осаждали при помощи 2M/NaOH при значении pH=9~10, фильтровали под вакуумом и сушили термической сушкой с получением красно-коричневого твердого вещества (4,0 г, 91,3%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 2,85 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,31 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,11 (s, 3H). m/z(EI-MS): 261,1 [M+H]⁺.

Получение 1-(4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-3-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-4-метилкарбоксилата (Ib):

Растворяли 1-(4-азидонитрофенил)-4-метилпиперазин (Ia) (1,0 г, 3,8 ммоль) в 50 мл метанола, добавляли метилпропиолят (0,96 г, 11,4 ммоль), йодид меди (0,07 г, 0,38 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,12 мл, 0,76 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч, фильтровали, концентрировали и встряхивали с этилацетатом с получением красно-коричневого твердого вещества (0,8 г, 61,5%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (s, 1H), 8,36 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,11-8,01 (m, 1H), 7,42 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,99 (t, J=5,4 Гц, 4H), 2,35 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,13 (s, 3H). m/z (EI-MS); 369,2 [M+Na]⁺.

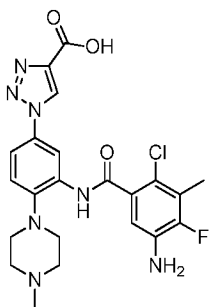
Получение 1-(3-амино-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1H-1,2,3-метилтриазол-4-метилкарбоксилата (Ic):

Растворяли 1-(4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-3-нитрофенил)-1H-1,2,3-метилтриазол-4-метилкарбоксилат (Ib) (3,8 г, 12,0 ммоль) в 50 мл метанола, добавляли каталитическое количество Pd/C, прокачивали водород, перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, концентрировали при вакуумной фильтрации с получением розового твердого вещества (3,0 г, 78,9%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J=1,9 Гц, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,87 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,53 (br s, 4H), 2,26 (s, 3H). m/z (ESI-MS): 317,1763 [M+H]⁺.

Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (1):

Растворяли 1-(3-амино-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-метилкарбоксилат (Ic) (1,7 г, 5,3 ммоль) в 100 мл безводного дихлорметана, добавляли пиридин (0,43 мл, 5,3 ммоль), по каплям добавляли 20 мл дихлорметанового раствора 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-нитробензоилхлорида (1,6 г, 6,4 ммоль) в бане с ледяной водой, перемешивали 2 ч при комнатной температуре, фильтровали под вакуумом и нагревали термической сушкой с получением светло-желтого твердого вещества; растворяли светло-желтое вещество (2,6 г, 4,9 ммоль) в этилацетате, добавляли дихлорид олова (5,5 г, 24,4 ммоль), нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч перед охлаждением до комнатной температуры, разбавляли 100 мл этилацетата, нейтрализовали насыщенным бикарбонатом натрия до прекращения осаждения белого гелеобразного осадка, фильтровали под вакуумом, промывали фильтрационный кек этилацетатом, пока не прекратилось ультрафиолетовое поглощение, экстрагировали фильтрат этилацетатом, пока не прекратилось ультрафиолетовое поглощение, объединяли органические фазы, сушили безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением неочищенного продукта, встряхивали с этилацетатом, фильтровали в вакууме с получением серо-белого твердого вещества 1 (2,3 г, 93,9%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52-9,45 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,51 (br s, 4H), 2,28 (d, J=2,6 Гц, 3H), 2,24 (s, 3H). (EI-MS): 502,9 [M+H] $^+$.

Пример применения 2

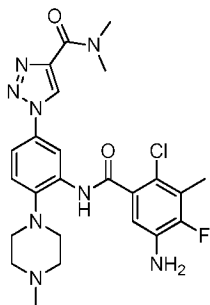


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (2)

Растворяли 1-(3-(5-амино-2-хлор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-метилформиат (1) (2,3 г, 4,6 ммоль) в THF, добавляли раствор гидроксида лития (1 М, 15 мл), перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре, сушили при вращении с удалением THF и с последующим подкислением с применением 2М хлорной кислоты с получением белого твердого вещества (1,7 г, 80,4%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9,52-9,45 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,7, 2,7 Гц, 1H),

7,46 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,50 (br s, 4H), 2,28 (d, J=2,6 Гц, 3H), 2,24 (s, 3H). (EI-MS): 488,9 [M+H]⁺.

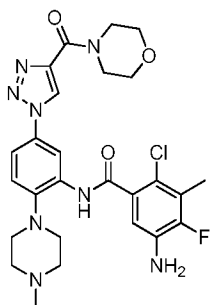
Пример применения 3



Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N, N-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамида (3):

Растворители 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновую кислоту (2) (0,18 г, 0,36 ммоль) в 10 мл DMF, добавляли ВОР (0,32 г, 0,72 ммоль), триметиламин (0,10 мл, 0,72 ммоль) и диметиламиногидрохлорид (58,7 мг, 0,72 ммоль), перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата, удаляли DMF насыщенным хлоридом натрия, органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, испаряли органический растворитель путем вращений с получением неочищенного продукта, выделяли и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=50:1) с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 78,4%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,11 (br s, 10H), 3,02 (s, 3H), 2,70-2,69 (m, 4H), 2,24 (d, J=2,5 Гц, 3H). (EI-MS): 515,9 [M+H]⁺.

Пример применения 4

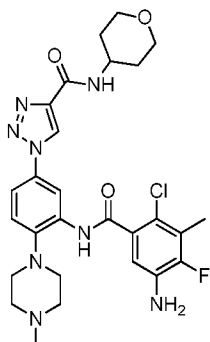


Получение 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метил-N-(2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-5-(4-((морфолин-4-карбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)бензамида (4):

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид морфолином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 67,5%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,61(s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,64 (d,

J=2,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,12 (br s, 8H), 2,69 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H). (EI-MS): 558,9 [M+H]⁺.

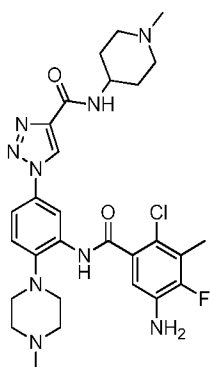
Пример применения 5



Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид:

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид 4-аминотетрагидропираном с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 82,9%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,26-9,24 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,9-3,86 (m, 2H), 2,99 (s, 6H), 2,71 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (s, 4H). (EI-MS): 572,0 [M+H]⁺.

Пример применения 6

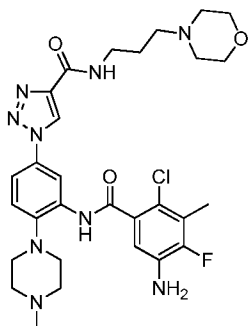


Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N-(1-метилпиперидиновая-4-группа)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид:

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид 4-амино-1,1-метилпиперидином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 49,9%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,52 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (d,

$J=8,6$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,54 (s, 2H, 3,78 (s,1H), 2,92 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,26 (d, $J=2,7$ Гц, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,86 (m, 4H), 1,75-1,66 (m, 4H). (EI-MS): 585,0 $[M+H]^+$.

Пример применения 7

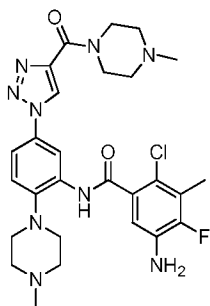


Получение

1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-этилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (7):

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид N-(3-аминопропил)морфолином и получали серо-белое твердое вещество. Выход составлял 94,2%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,62 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,46-2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, $J=2,6$ Гц, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H). (ESI-MS): 615,1 $[M+H]^+$.

Пример применения 8

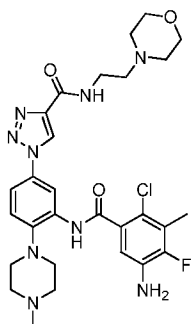


Получение 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-этил-N-(2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-5-(4-(метилпиперазин-1-карбонил)-1H-1,1H-1,2,3-триазольная-1-группа)фенил)-карбоксамид (8):

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид N-метилпиперазином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 94,2%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,85 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (dd, $J=8,6, 2,7$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,62 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 2,54 (s, 2H),

2,46-2,36 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H), 1,74-1,70 (m, 2H). (ESI-MS): 571,0 [M+H]⁺.

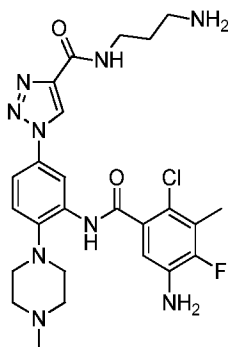
Пример применения 9



Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-этилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (9):

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид N-аминоэтилморфолином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 72,5%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,56 (t, J=5,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,58 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,96 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,59 (s, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (d, J=2,6 Гц, 3H). (ESI-MS): 601,0 [M+H]⁺.

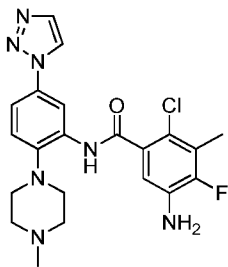
Пример применения 10



Получение 1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-этилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N-(3-аминопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид (10):

С применением способов примера применения 3 заменяли диметиламиногидрохлорид 1,3-пропилендиамином с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 64,5%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,25-3,19 (m, 6H), 2,98 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,67-2,58 (m, 5H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,13 (m, 2H), 1,14 (s, 2H). (ESI-MS): 545,0 [M+H]⁺.

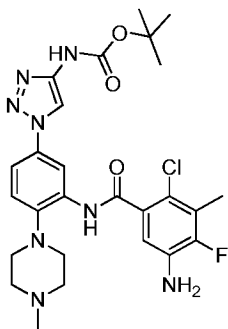
Пример применения 11



Получение 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метил-N-(2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)-5-(1H-1,2,3-триазольная-1-группа)фенил)бензамида (11):

С применением способов примера применения 1 заменяли этилпропиолят триметилэтинилкремнием с получением серо-белого твердого вещества после трех стадий реакции. Выход после трех стадий составлял 23,8%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76-8,68 (m, 2H), 8,49 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). (EI-MS): 444,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

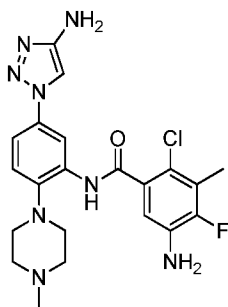
Пример применения 12



Трет-бутил(1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-этилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1H-1,2,3-триазольная-4-группа)аминометилловый сложный эфир (12)

С применением способов примера применения 1 заменяли метилпропиолят трет-бутилэтинилкарбаматом с получением серо-белого твердого вещества после трех стадий реакции. Выход после трех стадий реакции составлял 20,1%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (dd, $J=19,7, 6,6$ Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,98 (t, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). (EI-MS): 560,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

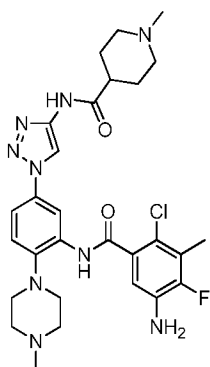
Пример применения 13



5-Амино-N-(5-(4-амино-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензамид (13)

Растворяли трет-бутил(1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-этилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1H-1,2,3-триазольная-4-группа)аминаметилловый сложный эфир (1,0 г, 2,2 ммоль) в 20 мл дихлорметана, добавляли 10 мл трифторацетата, перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, доводили значение pH до 8~9 с применением насыщенного бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, сушили органическую фазу безводным сульфатом натрия и сушили при вращении с получением серого твердого вещества. Выход составлял 87,3%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, J=5,3 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). (EI-MS): 459,9 [M+Na] $^+$.

Пример применения 14

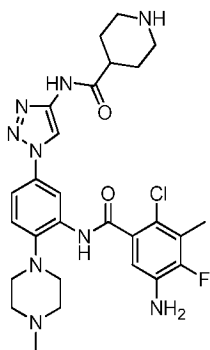


N-(1-(3-(5-Амино-2-хлор-4-фтор-3-этилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1H-1,2,3-триазольная-4-группа)-1-метилпиперидин-4-формаид (14)

Растворяли 5-амино-N-(5-(4-амино-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензамид (13) (0,2 г, 0,34 ммоль) в 5 мл DMF, добавляли ВОР (0,30 г, 0,68 ммоль), триметиламин (0,09 мл, 0,68 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-муравьиную кислоту (97,3 мг, 0,68 ммоль), перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 50 мл этилацетата, удаляли DMF промыванием насыщенным хлоридом натрия, органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия, органический растворитель выпаривали путем

вращения с получением неочищенного продукта, выделяли и очищали методом хроматографии на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=20:1) с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 73,9%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,72-8,64 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (dd, $J=7,5$, 20 Гц, 1H), 6,87 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,69 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,20 (t, $J=5,3$ Гц, 4H), 3,05-2,95 (m, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,39-2,37 (m, 6H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H). (EI-MS): 485,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

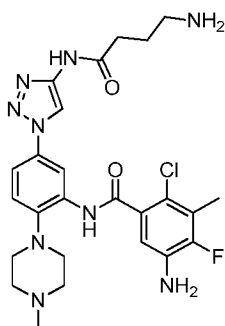
Пример применения 15



N-(1-(3-(5-Амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-1H-1,2,3-триазопиридиновая-4-группа)пиперидин-4-формамид (15)

С применением способов примера применения 14 заменяли 1-метилпиперидин-4-муравьиную кислоту 4-пиперидиновой кислотой, получали серо-белое твердое вещество. Выход составлял 88,7%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,55 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (dd, $J=7,5$, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=23,8$, 6,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,27-3,17 (m, 6H), 2,98 (t, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,82-2,65 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 2H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,22 (s, 1H). (EI-MS): 571,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Пример применения 16

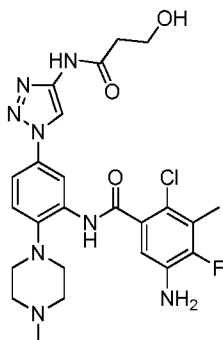


5-Амино-N-(5-(4-(4-аминобутириламино)-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино (16)

С применением способов примера применения 14 заменяли 1-метилпиперидин-4-муравьиную кислоту γ -аминомасляной кислотой с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 88,7%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H),

7,71 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=21,4, 6,6 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,98 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,50 (t, J=8,2 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,19 (s, 2H). (EI-MS): 571,1 [M+Na]⁺.

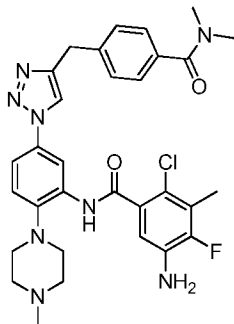
Пример применения 17



5-Амино-2-хлор-4-фтор-N-(5-(4-(3-гидроксипропиониламино)-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-3-метилбензоиламино

С применением способов примера применения 14 заменяли 1-метилпиперидин-4-муравьиную кислоту 3-гидроксипропионовой кислотой с получением серо-белого твердого вещества. Выход составлял 84,9%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,25 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=21,8, 6,6 Гц, 2H), 4,36 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39-2,35 (m, 5H). (EI-MS): 532,1 [M+Na]⁺.

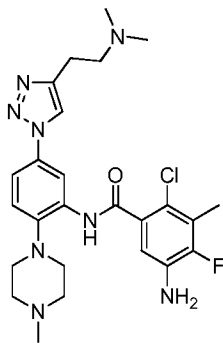
Пример применения 18



5-Амино-2-хлор-N-(5-(4-(4-(диметиламинометил)бензил)-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-4-фтор-3-метилбензоил (18)

С применением способов примера применения 1 заменяли метилпропиолат N,N-диметил-4-(проп-2-иновая-1-группа) с получением серо-белого твердого вещества за три стадии. Выход после трех стадий реакции составлял 34,4%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,49-8,44 (m, 2H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,26 (dd, J=7,4, 1,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,88 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 3,0-2,95 (m, 10H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). (EI-MS): 606,1[M+Na]⁺.

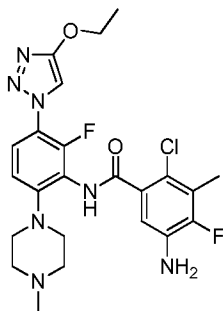
Пример применения 19



5-Амино-2-хлор-N-(5-(4-(2-(Диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-4-фтор-3-метилбензоил (19)

С применением способов примера применения 1 заменяли метилпропиолят N,N,-диметилбут-3-алкин-1-амином с получением серо-белого твердого вещества за три стадии. Выход после трех стадий реакции составлял 31,6%. ^1H ЯМР (300МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,26 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,82 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,71-2,61 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,40-2,39 (m, 9H). (EI-MS): 606,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

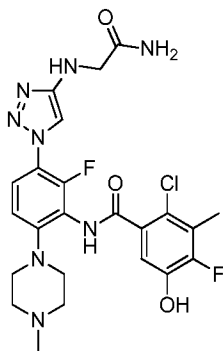
Пример применения 20



5-Амино-2-фтор-N-(3-(4-этоксигруппа)-2-фтор-6-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-4-фтор-3-метилбензоил (20)

С применением способов примера применения 1 заменяли 4-фтор-3-нитроанилин 2,4-дифтор-3-нитроанилином, а метилпропиолят этилэтиновым эфиром с получением серо-белого твердого вещества за пять стадий. Выход после пяти стадий составлял 12,8%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,30 (dd, J=7,5, 5,7 Гц, 1H), 6,74 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,76-4,72 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,56 (t, J=8,0 Гц, 3H). (EI-MS): 507,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

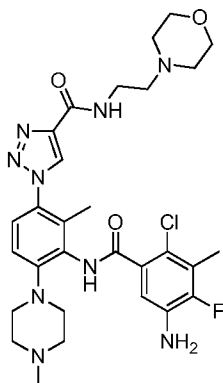
Пример применения 21



N-(3-(4-((2-Амино-2-оксоэтил)амино)-1Н-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-фтор-6-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-2-хлор-4-фтор-5-гидроксил-3-метилбензоил (21)

С применением способа примера применения 1 заменяли 4-фтор-3-нитроанилин 2,4-дифтор-3-нитроанилином, метилпропиолят 2-(этиламино)ацетамидом и 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-нитробензоилхлорид 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-гидроксibenзоилхлоридом с получением белого твердого вещества за пять стадий реакции. Выход после пяти стадий составлял 9,7%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J=10,4 Гц, 2H), 7,34-7,24 (m, 2H), 6,59 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). (EI-MS): 507,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

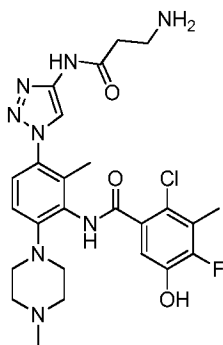
Пример применения 22



1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-2-метил-4-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1Н--1,2,3-триазол-4-формаид (22)

С применением способов примера применения 3 заменяли 4-фтор-3-нитроанилин 2-фтор-4-метил-3-нитроанилином, а диметиламиногидрохлорид N-(2-аминоэтил)морфолином с получением серо-белого твердого вещества. Выход за шесть стадий составлял 8,8%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,78 (d, J=5,7 Гц, 1H) 6,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,74 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,98 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,61-2,59 (m, 5H), 2,51 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,40-2,39 (m, 6H). (EI-MS): 615,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

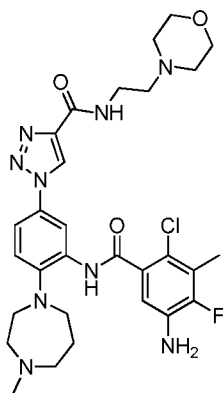
Пример применения 23



N-(3-(4-(3-аминопропиониламино))-1H-1,2,3-триазольная-1-группа)-2-метил-6-(4-метилпиперазиновая-1-группа)фенил)-2-хлор-4-фтор-5-гидроксил-3-метилбензоил (23)

С применением способов примера применения 14 заменяли 4-фтор-3-нитробензол 2-фтор-4-метил-3-нитробензолом, 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-нитробензоилхлорид 2-хлор-3-метил-4-фтор-5-гидроксibenзоилхлоридом, 1-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту β-аланином с получением белого твердого вещества за шесть стадий. Выход за шесть стадий составлял 7,2%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,20 (t, J=5,1 Гц, 4H), 3,01-2,93 (m, 4H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,24 (s, 2H). (EI-MS): 615,1 [M+Na]⁺.

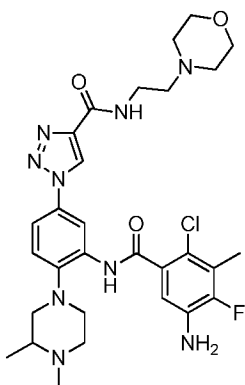
Пример применения 24



1-(3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(4-метил-1,4-дiazепановая-1-группа)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-формаид (24)

С применением способов примера применения 3 заменяли N-метилпиперазин N-метилгомопиперазином, а диметиламиногидрохлорид N-(2-аминоэтил)морфолином с получением белого твердого вещества. Выход за шесть стадий составлял 7,3%. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,31 (dd, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J=5,7 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,74 (t, J=4,7 Гц, 4H), 3,60 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,55-3,53 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 4H), 2,52-2,50 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H). (EI-MS): 615,1 [M+Na]⁺.

Пример применения 25

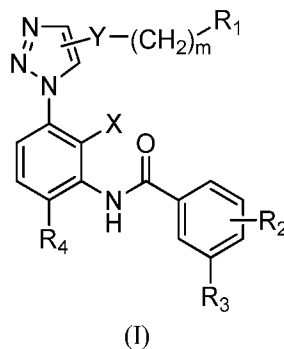


1-3-(5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензоиламино)-4-(3,4-диметилпиперазиновая-1-группа)фенил)-N-(2-морфолинэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-формаид (24)

С применением способов примера применения 3 заменяли N-метилпиперазин 1,2-диметилпиперазином, а диметиламиногидрохлорид N-(2-аминоэтил)морфолином с получением серо-белого твердого вещества. Выход шести стадий составлял 7,3%. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,31 (dd, $J=7,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,81 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,18 4,04 (m, 7H), 3,66 3,53 (m, 2H), 3,35 3,31 (m, 1H), 3,20 3,07 (m, 4H), 2,93 2,87 (m, 1H), 2,73 2,58 (m, 2H), 2,51 2,37 (m, 7H), 2,34-2,20 (m, 3H), 1,16 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). (EI MS): 615,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где X представляет собой водород, метил, метокси или галоген;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NR}_5-$, $-\text{CONR}_6-$ или $-\text{NR}_7\text{CO}-$, где R_5 , R_6 или R_7 каждый независимо представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, фенил или замещенный фенил, заместителем является галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, amino, гидроксил, тиол, карбоксил, циано, трифторметил или имидазолил;

M представляет собой 0~6;

R_1 представляет собой водород, amino, гидроксил, тиол, карбоксил, циано, $-\text{CONH}_2$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, фенил, замещенный фенил, замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ или $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, где R_8 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 галогеналкил, фенил или замещенный фенил, R_9 представляет собой amino, гидроксил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, фенил или замещенный фенил, замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, R_{10} , R_{11} независимо представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, фенил или замещенный фенил, замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо, или R_{10} и R_{11} связаны с образованием азот- или кислородсодержащего 3-7-членного гетероциклического кольца, где заместителем является галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, amino, гидроксил, тиол, карбоксил, циано, трифторметил или имидазолил;

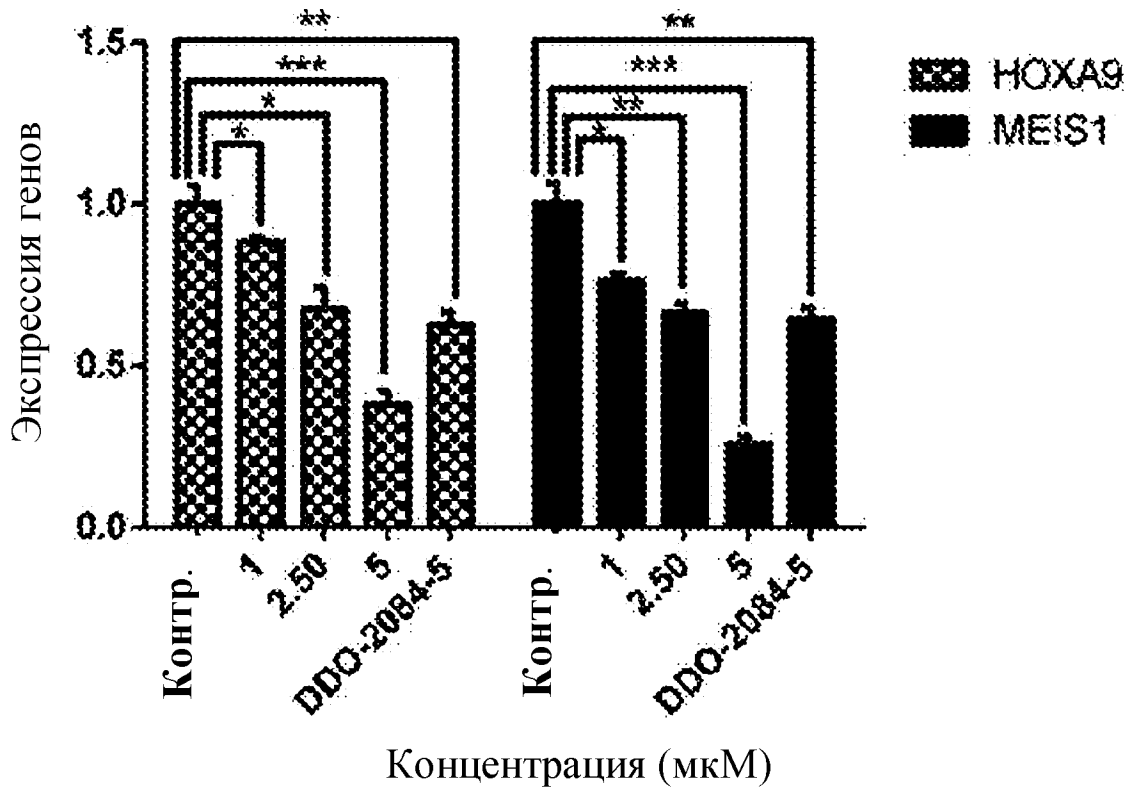
R_2 представляет собой дизамещенный или тризамещенный галоген, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, трифторметил, нитро или циано;

R_3 представляет собой amino, метиламино, аминометил, гидроксил, гидроксиметил, тиол или $-\text{CONH}_2$;

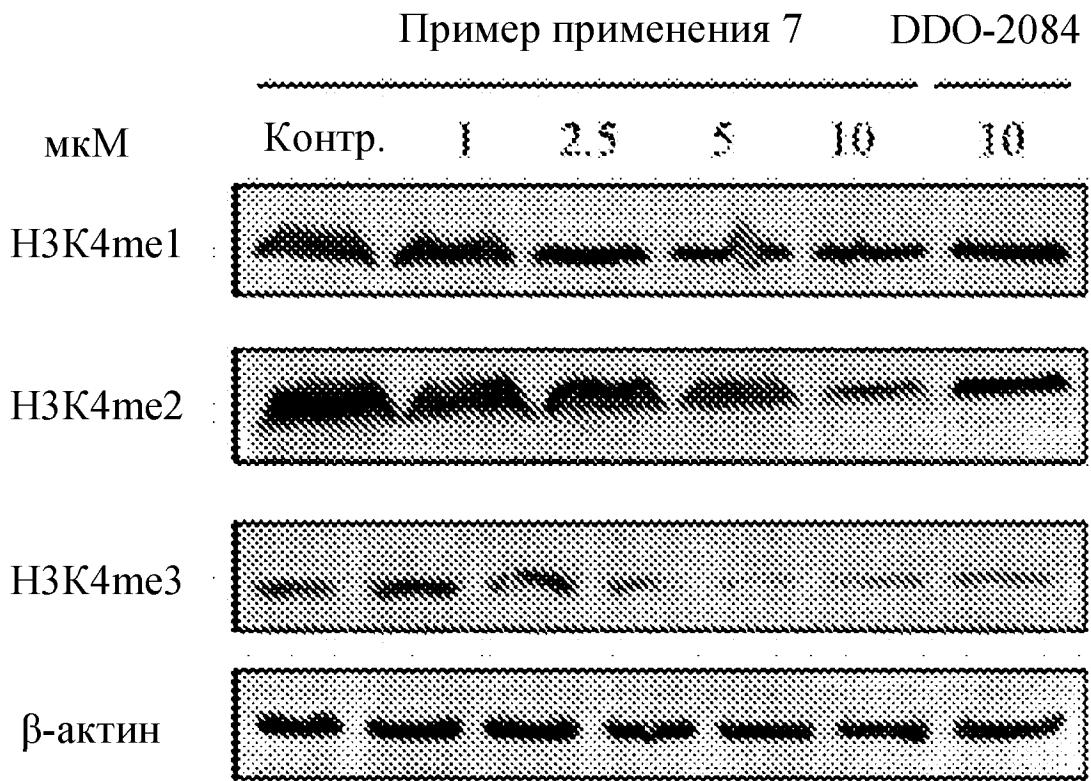
R_4 представляет собой N-метилпиперазин, 1,2-диметилпиперазин или N-метилгомопиперазин.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой водород, фтор, хлор или метил.
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-NR_5-$, $-CONR_6-$ или $-NR_7CO-$; R_5 , R_6 или R_7 каждый независимо представляет собой водород, метил, этил, пропил, циклопропил или изопропил.
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой $-NR_5-$, $-CONR_6-$ или $-NR_7CO-$; R_5 , R_6 или R_7 каждый независимо представляет собой замещенный фенил, а заместителем является метил, этил, изопропил, трет-бутил, циклопропил, метокси, циано, галоген, трифторметил или имидазолил.
5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное замещенное или незамещенное азот- или кислородсодержащее 3-7-членное гетероциклическое кольцо представляет собой азиридин, азетидин, тетрагидропиррол, пиперидин, циклогексимид, лактам, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, морфолин, 1,4-оксазаксан, гексагидропиридазин, имидазолин, пиразолидин, пиперазин, заместителем является метил, этил, фенил, гидроксил, amino, гидроксиметил, или аминометил, заместителем является галоген, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, amino, гидроксил, тиол, карбоксил, циано, или трифторметил.
6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_1 представляет собой $-NR_8COR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$ или $-NR_{10}R_{11}$, где R_8 , R_9 , R_{10} или R_{11} представляет собой C_1-C_4 алкил.
7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R_2 является тризамещенным, а заместителем является фтор, хлор, бром, метил, метокси, нитро, трифторметил или циано.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.
9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которое применяется в изготовлении лекарственного средства для лечения острого лейкоза.
10. Применение по п. 9, при котором острый лейкоз представляет собой острый лейкоз с перестройкой гена MLL1.

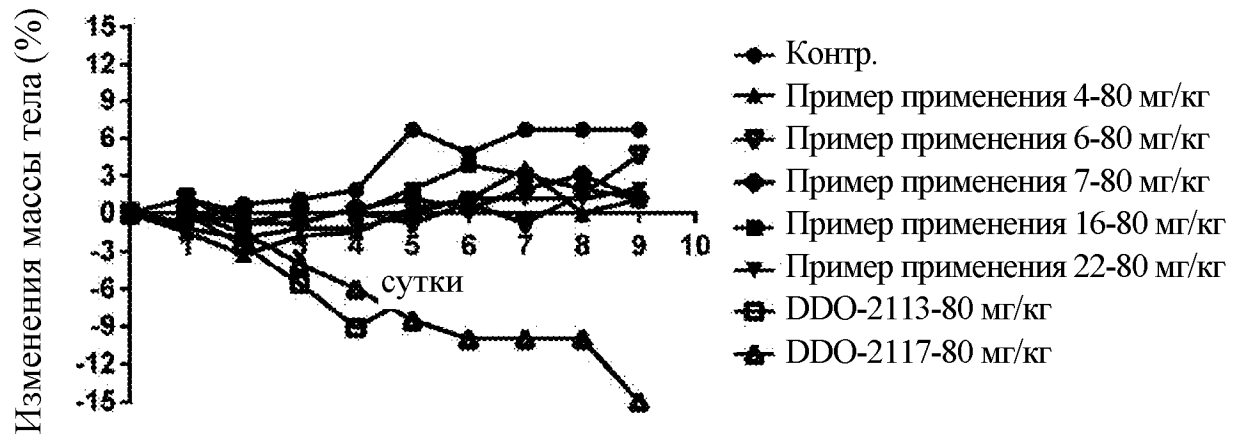
Снижение уровней экспрессии генов



Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3