(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291038 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.22

(22) Дата подачи заявки
2020.10.06

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4245*** (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(54) АРИЛМЕТИЛЕНОВЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ ШЕЙКЕРНЫХ КАНАЛОВ Kv1.3

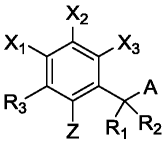
(31) **62/911,653**
(32) **2019.10.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/054373**
(87) **WO 2021/071821 2021.04.15**

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

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

(74) Представитель:
Голышко Н.Т. (RU)

(57) Описано соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором заместители являются такими, как описано в этом документе. Также описаны фармацевтические композиции, включающие это соединение и способы их применения.

202291038 A1

202291038 A1

АРИЛМЕТИЛЕНОВЫЕ АРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВЫХ ШЕЙКЕРНЫХ КАНАЛОВ KV1.3

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной патентной заявки США № 62/911,653, поданной 7 октября 2019 года, содержание которой во всей полноте является включенной в данную заявку посредством ссылки.

[0002] Описание данного патента содержит материал, охраняемый нормами авторского права. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения данного патентного документа или патентного описания в том виде, в котором он приводится в файлах и реестрах Ведомства по патентам и товарным знакам США, в остальном сохраняя за собой все авторские права.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0003] Все цитируемые в данном тексте документы являются включенными во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Данное изобретение в основном относится к области фармацевтики. Более конкретно, данное изобретение относится к соединениям и композициям, подходящим к применению в качестве лекарственных средств-блокаторов калиевых каналов.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Потенциал-управляемые калиевые (K^+) каналы Kv1.3 экспрессируются в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), в центральной нервной системе и в других тканях, и регулируют большое количество физиологических процессов, таких как высвобождение нейромедиаторов, частота сердцебиения, секреция инсулина и нейронная возбудимость. Каналы Kv1.3 могут регулировать мембранный потенциал и тем самым косвенно влиять на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти человека. Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами различных состояний, включая множественный склероз, сахарный диабет I типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При активации, эффекторные Т-клетки памяти увеличивают экспрессию каналов Kv1.3. Среди В-клеток человека, наивные клетки и В-клетки ранней памяти в состоянии покоя экспрессируют небольшое количество каналов Kv1.3. В противоположность им, изотип-переключённые В-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3.

Кроме того, каналы Kv1.3 способствуют гомеостазу кальция, необходимому для клеточной активации при посредстве рецепторов Т-клеток, транскрипции и пролиферации генов (Panyi, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет такую активность, как кальциевая сигнализация, производство цитокинов (интерферона-гамма, интерлейкина 2) и пролиферация клеток.

[0006] Аутоиммунные заболевания – это группа расстройств, являющихся результатом повреждения тканей из-за атаки собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать одиночный орган, как например рассеянный склероз и сахарный диабет I типа, или же могут включать несколько органов как в случае ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Лечение в основном паллиативное, с помощью противовоспалительных и иммуносупрессивных медикаментов, что может приводить к тяжелым побочным эффектам. Потребность в более эффективных способах лечения привела к поиску медикаментов, способных селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, которые, как известно, участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Такие ингибиторы предположительно способны купировать симптомы аутоиммунных заболеваний, не ухудшая качество защитной иммунной реакции. Эффекторные Т-клетки памяти (ЭТКП) экспрессируют больше количество каналов Kv1.3 и зависят от этих каналов при своем функционировании. *In vivo*, блокаторы каналов Kv1.3 парализуют ЭТКП в местах воспаления и препятствуют их реактивации в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на моторику наивных и центральных Т-клетках памяти в лимфоузлах. Подавление функции этих клеток путем селективного блокирования каналов Kv1.3 предоставляет потенциальную возможность для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

[0007] Рассеянный склероз (РС) возникает в результате аутоиммунного поражения центральной нервной системы (ЦНС). Симптомы включают мышечную слабость и паралич, серьезно ухудшающие качество жизни пациентов. РС быстро и непредсказуемо прогрессирует и в конечном итоге приводит к смерти. В аутореактивных Т-клетках памяти пациентов с РС каналы Kv1.3 экспрессируются в большом количестве (Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099). Блокаторы каналов Kv1.3 успешно применялись при лечении рассеянного склероза на животных моделях.

[0008] Таким образом, соединения, являющиеся селективными блокаторами каналов Kv1.3, потенциально являются терапевтическими агентами-иммуносупрессантами или

модуляторами иммунной системы. Канал Kv1.3 также считается мишенью для терапии при лечении ожирения и для повышения периферической чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эти соединения также могут быть использованы для предотвращения отторжения имплантатов и для лечения иммунологических (напр., аутоиммунных) и воспалительных заболеваний.

[0009] Тубулоинтерстициальный фиброз, представляющий собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на паренхиме почек, приводит к нарушению почечной функции и принимает участие в образовании хронических заболеваний почек, хронической почечной недостаточности, нефрита, воспаления гломерул, и является частой причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Избыточная экспрессия каналов Kv1.3 в лимфоцитах может способствовать их пролиферации, что ведет к хроническому воспалению и избыточной стимуляции клеточного иммунитета, что лежит в основе патологии таких почечных состояний и вносит свой вклад в прогрессирование тубулоинтерстициального фиброза. Ингибирование токов лимфоцитарных каналов Kv1.3 подавляет пролиферацию почечных лимфоцитов и купирует прогрессирование фиброза почек (Kazama I., *et al.*, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

[0010] Каналы Kv1.3 также играют свою роль в гастроэнтерологических расстройствах, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона. Язвенный колит является хроническим ВЗК, характеризуемым чрезмерной инфильтрацией Т-клеток и производством цитокинов. Язвенный колит может ухудшать качество жизни и приводить к жизненно опасным осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4 и CD8 позитивных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке пациентов с ЯК связывают с производством провоспалительных соединений при активном ЯК. Считается, что каналы Kv1.3 служат маркером активности заболевания и их фармацевтическая блокада может являться новой иммуносупрессивной стратегией при ЯК. Текущие протоколы лечения ЯК, включающие кортикостероиды, салицилаты и анти-TNF-α реагенты, для многих пациентов являются недостаточными (Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). Болезнь Крона является разновидностью ВЗК, которая может затрагивать любой участок пищеварительного тракта. Считается, что болезнь Крона является результатом движимого Т-клетками процесса, инициированного бактериями, которые обычно являются безопасными. Таким образом, ингибирование каналов Kv1.3 можно использовать при лечении болезни Крона.

[0011] Помимо Т-клеток, каналы Kv1.3 также экспрессируются в микроглии, где эти каналы вовлечены в производство воспалительных цитокинов и оксидов азота и в происходящую при посредстве микроглия гибель нейронов. У людей высокая экспрессия каналов Kv1.3 была обнаружена в микроглии лобного отдела коры головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и в клетках $CD68^+$ на участках головного мозга, поврежденных в результате множественного склероза. Существует предположение, что блокаторы каналов Kv1.3 могут быть способны преимущественно поражать неблагоприятные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1.3 экспрессируются на активированной микроглии мозга в состоянии инфаркта у грызунов и человека. В инсультной модели у мышей, в быстро изолированной микроглии из инфарктного полушария наблюдалась более высокая плотность токов каналов Kv1.3, чем в микроглии, изолированной из противоположного полушария (Chen Y.J., *et al.*, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161).

[0012] Экспрессия каналов Kv1.3 повышена в микроглии мозга у людей, страдающих от болезни Альцгеймера, что позволяет предположить, что канал Kv1.3 при болезни Альцгеймера является микроглиальной мишенью, связанной с этой патологией (Rangaraju S., *et al.*, 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808). Растворимый AβO поышает активность микроглиальных каналов Kv1.3. Каналы Kv1.3 необходимы для индуцируемой AβO микроглиальной провоспалительной активности и нейротоксичности. Экспрессия/активность каналов Kv1.3 повышается у трансгенных животных с болезнью Альцгеймера, а также в человеческом мозге, пораженном болезнью Альцгеймера. Фармакологическое воздействие на микроглиальные каналы Kv1.3 может влиять на гиппокампальную синаптическую пластичность и понижать амилоидное депонирование у APP/PS1 мышей. Таким образом, канал Kv1.3 может являться терапевтической мишенью при лечении болезни Альцгеймера.

[0013] Блокаторы каналов Kv1.3 также могут быть полезны для купирования патологии при таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как ишемический инсульт, при которых активированная микроглия вносит существенный вклад в развитие вторичных признаков инфаркта.

[0014] Экспрессию каналов Kv1.3 ассоциируют с контролем пролиферации у клеток различных типов, а также апоптоза и выживания клеток. Эти процессы являются ключевыми при прогрессировании онкологических заболеваний. В этом контексте каналы Kv1.3, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать с регулятором апоптоза Bax (Serrano-Albarras, A., *et al.*, 2018, *Expert*

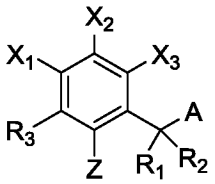
Opin. Ther. Targets, 101-105). Таким образом, ингибиторы каналов Kv1.3 могут быть использованы в качестве противораковых агентов.

[0015] Известно, что различные пептидные токсины пауков, скорпионов и анемонов, имеющие в своем составе многократные дисульфидные связи, блокируют каналы Kv1.3. Было разработано несколько селективных, высокоактивных пептидных ингибиторов каналов Kv1.3. Синтетическое производное токсина стиходактилы (shk) с аминокислотой не природного происхождения (shk-186) является самым эффективным пептидным токсином. Shk продемонстрировал эффективность в доклинических моделях и в данное время проходит первую фазу клинического тестирования для лечения псориаза. Shk может подавлять пролиферацию клеток TEM, что приводит к улучшению состояния в моделях рассеянного склероза у животных. К сожалению, Shk также связывается со схожим подтипом каналов Kvi, находящихся в ЦНС и сердце. Существует потребность в селективных ингибиторах каналов Kv1.3, чтобы избежать потенциальной кардио- и нейротоксичности. Кроме того, небольшие пептиды, такие как shk-186, после приема быстро вымываются из организма, что приводит к короткому периоду полувыведения из крови и необходимости частого приема. Таким образом, существует потребность в разработке селективных ингибиторов каналов Kv1.3 продолжительного действия для лечения хронических воспалительных заболеваний.

[0016] Как следствие, существует необходимость разработки новых блокаторов каналов Kv1.3 для применения в качестве фармацевтических агентов.

Краткое описание изобретения

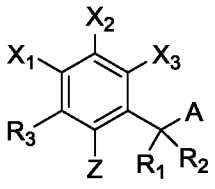
[0017] В одном аспекте, в данном изобретении описаны соединения, подходящие для применения в качестве блокаторов калиевых каналов и обладающие структурой



Формулы, I, при этом различные заместители также описаны в этом документе. Соединения формулы I описанные в этом документе могут блокировать калиевые (K^+) каналы Kv1.3 и применяться при лечении различных заболеваний. Способы получения таких соединений также описаны в этом документе. Фармацевтические композиции и способы применения таких композиций, описанные в этом документе, пригодны для лечения заболеваний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, фармацевтические композиции и способы лечения имеют ряд клинических применений,

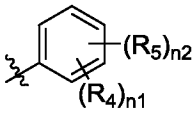
включая применение в качестве фармацевтически активных агентов и способы лечения онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), воспалительных заболеваний, гастроэнтерологических заболеваний, метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек и их комбинаций.

[0018] В одном аспекте, данное изобретение описывает соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль,



I ;

при этом

A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$, 

или гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5;

Z является OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C{=}O)R_a$;

каждый из X_1, X_2, и X_3 независимо является H, галогеном, CN, алкильной группой, галогенированной алкильной группой, циклоалкильной группой, или галогенированной циклоалкильной группой;

или, альтернативным образом, X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

R_1 и R_2 каждая независимо является H, алкильной группой, гетероалкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклоалкильной группой, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$;

каждая из R_3 независимо является H, галогеном, или алкильной группой;

каждая из R_4 независимо является CN, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}COOR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, или возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждая из R_5 независимо является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF_3, OCF_3, оксогруппой, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C{=}O)R_b$, $(C{=}O)OR_b$, SO_2R_a, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$;

или две группы R_5 вместе с атомами углерода или азота, с которыми они связаны, образуют 3-7-членную, возможно замещенную, насыщенную или ароматическую карбоциклическую или гетероциклическую группу;

каждая из R_6 и R_7 независимо являются H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой;

каждая из R_a и R_b независимо являются H, алкильной группой, алкенильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой; или, альтернативным образом, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

алкильная группа, циклоалкильная группа, спироалкильная группа, бициклоалкильная группа, гетероциклическая группа, арильная группа и гетероарильная группа в группах R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, и R_b, в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной

циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR_8, -$(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C{=}O)R_8$, $(C{=}O)N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

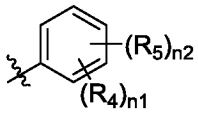
каждая из R_8 независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой; или, альтернативным образом, две R_8 группы вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждая из R_9 независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, -$(CH_2)_{1-2}OR_8$, или возможно замещенной гетероциклической группой, включающей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S, при этом гетероциклическая группа является замещенной 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, OR_8, -$(CH_2)_{0-2}OR_8$, -$(C{=}O)(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C{=}O)(CH_2)_{0-2}N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

n_1 является числом от 1 до 3 где это возможно с точки зрения валентности;

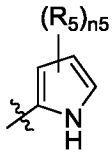
n_2 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности; и

каждый из n_3 независимо является числом от 0 до 4.

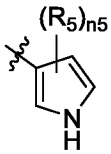
[0019] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является 

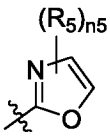
.

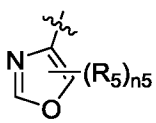
[0020] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5.

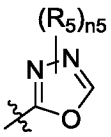
[0021] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из 

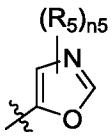
,

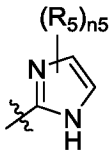


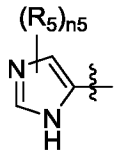
,


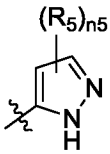
,


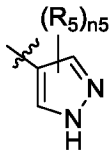
,


,


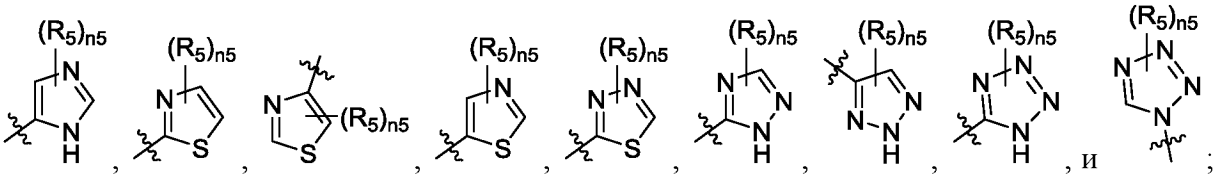
,


,


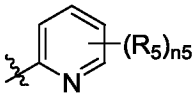
,


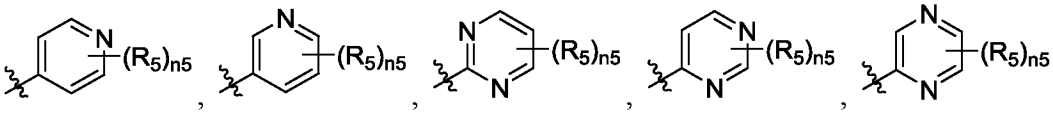
,


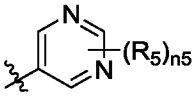
,

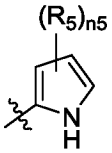


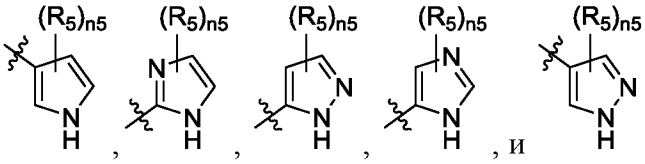
при этом n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

[0022] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, А обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из  ,



 , при этом n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

[0023] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, А обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из  ,

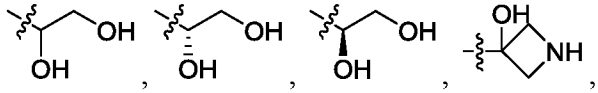
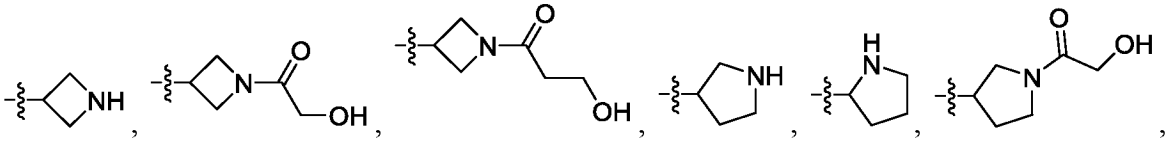
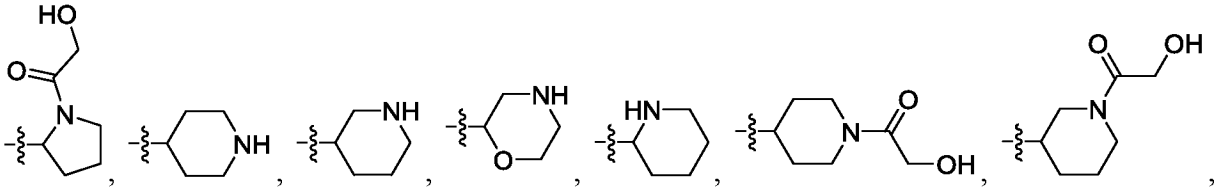
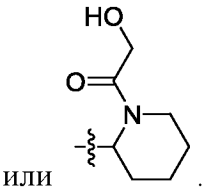
 , при этом n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

[0024] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, А является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$.

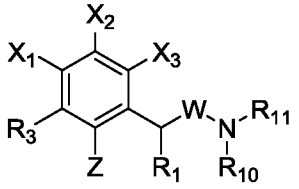
[0025] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, А является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$.

[0026] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, А является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$.

[0027] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является $-(CH_2)_{0-2}NR_aC{=}O(CH_2)_{1-2}OR_b$, $-(CH_2)_{0-2}NR_a(C{=}O)R_9$, или $-(CH_2)_{0-2}(C{=}O)NR_aR_9$.

[0028] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_9 является $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, 



или .

[0029] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение имеет структуру, соответствующую Формуле Ia,


;

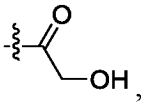
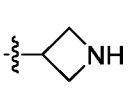
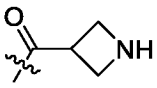
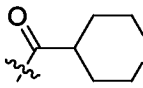
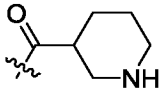
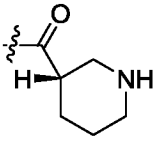
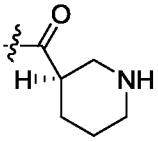
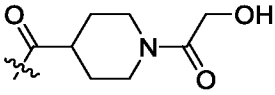
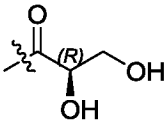
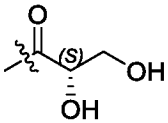
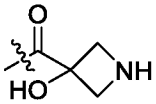
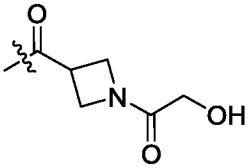
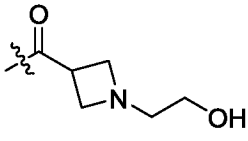
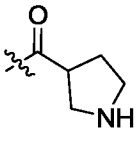
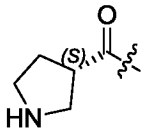
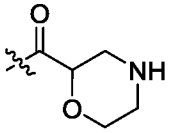
при этом

каждая из R_1 независимо является H, NH_2, OH, алкильной группой, гетероалкильной группой, циклоалкильной группой, или гетероциклоалкильной группой;

каждая из W независимо отсутствует, или является CH_2, C=O, или $CH_2C{=}O$; и

R_{10} и R_{11} каждая независимо является H, алкильной группой, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $(C{=}O)R_9$, SO_2R_9, арильной группой, гетероарильной группой, гетероциклической группой, или, альтернативным образом, R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и

0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

[0030] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_{10} и R_{11} каждую независимо выбирают из группы, состоящей из $-_2OH$, -CH_2CH_2OH,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

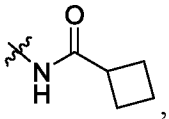
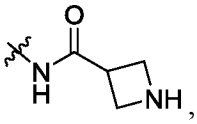
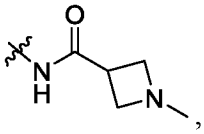
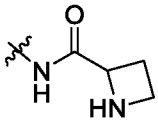
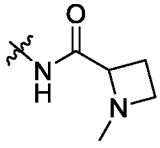
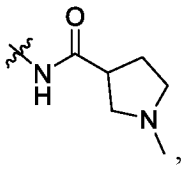
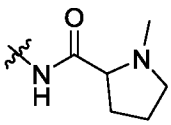
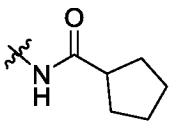
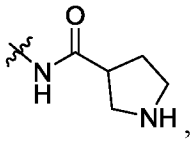
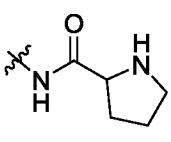
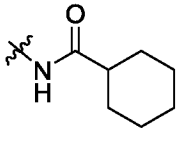
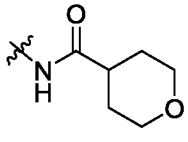
[0031] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_1 и R_2 каждая независимо является H или алкильной группой.

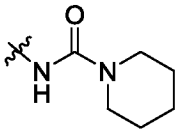
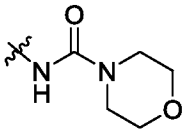
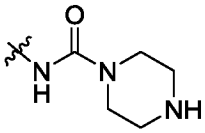
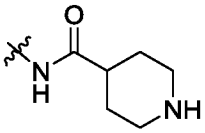
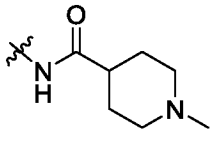
[0032] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_1 и R_2 каждая независимо является H, алкильной группой, OR_a, или NR_aR_b.

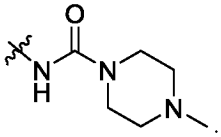
[0033] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_1 и R_2 каждая независимо является H, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$.

[0034] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_1 и R_2 каждая независимо является H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me, или NMe(CO)Me.

[0035] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_1 и R_2 каждую независимо выбирают из группы, состоящей из H, Me, OH,

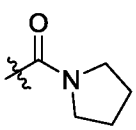
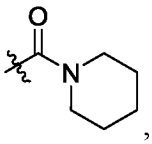
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

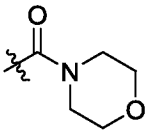
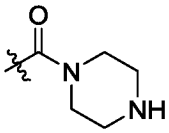
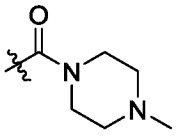
 ,  ,  ,  ,  , и

 .

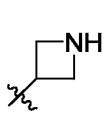
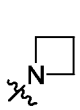
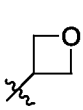
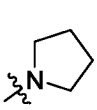
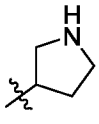
[0036] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_4 независимо является CN, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$.

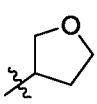
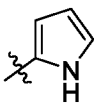
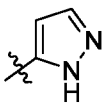
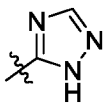
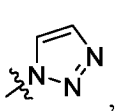
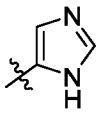
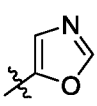
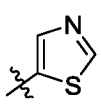
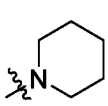
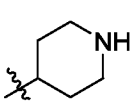
[0037] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_4 является CN, NH_2, CH_2NH_2, $CH_2CH_2NH_2$, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me, NMe(CO)Me, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe_2$, CH_2CONMe_2, $CH_2NH(CO)Me$, или $CH_2NMe(CO)Me$.

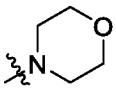
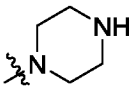
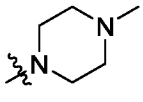
[0038] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_4 является CH_2NH_2,  ,  ,

 ,  , или  .

[0039] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_4 является возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

[0040] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_4 является гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

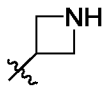
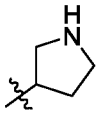
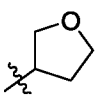
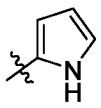
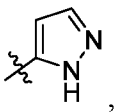
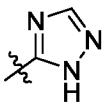
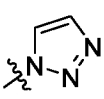
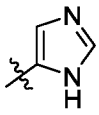
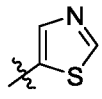
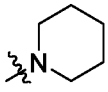
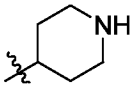
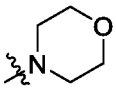
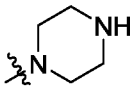
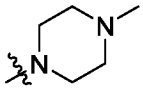
 ,  , и  ; при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

[0041] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_5 является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF_3, OCF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C{=}O)R_b$, $(C{=}O)OR_b$, или SO_2R_a.

[0042] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_5 является $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$.

[0043] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_5 является H, галогеном, алкильной группой, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, $CONH_2$, $CONHMe_2$, или $CONMe_2$.

[0044] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_5 является возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

[0045] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_5 является гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , и  ; при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

[0046] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, две R_5 группы вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членную, возможно замещенную, карбоциклическую или гетероциклическую группу.

[0047] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, каждая из R_6 и R_7 независимо являются H или алкильной группой.

[0048] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OR_a или NR_aR_b.

[0049] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OR_a.

[0050] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OH, OMe, NH_2, NHMe, или NMe_2.

[0051] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z является OH.

[0052] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_1 является H или галогеном.

[0053] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_1 является фторированной алкильной группой, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

[0054] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_1 является H, Cl, Br, Me, или CF_3.

[0055] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_1 является H или Cl.

[0056] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_2 является H или галогеном.

[0057] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_2 является фторированной алкильной группой, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

[0058] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_2 является H, Cl, Br, Me, или CF_3.

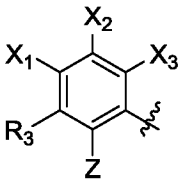
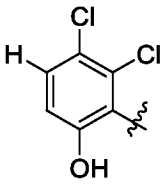
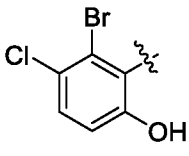
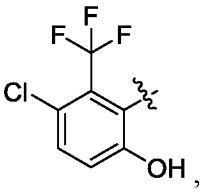
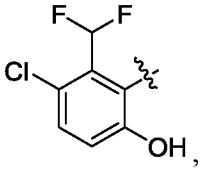
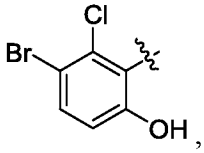
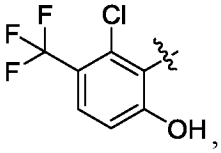
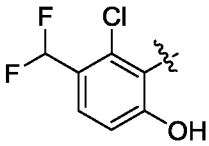
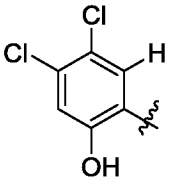
[0059] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_2 является H или Cl.

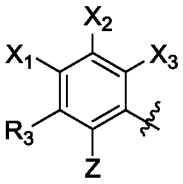
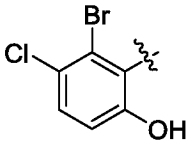
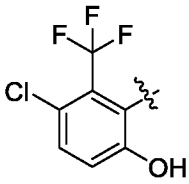
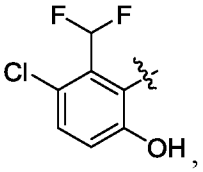
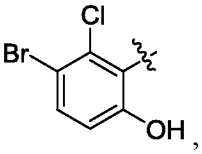
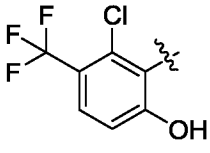
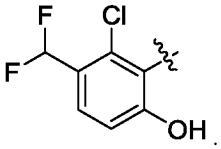
[0060] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_3 является H или галогеном.

[0061] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_3 является фторированной алкильной группой, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

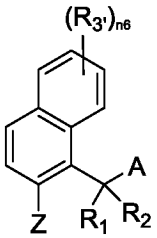
[0062] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_3 является H, Cl, Br, Me, или CF_3.

[0063] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_3 является H или Cl.

[0064] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, структурная группа  обладает структурой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  , каждая из которых замещена группой R_3.

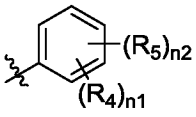
[0065] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, структурная группа  обладает структурой  ,  ,  ,  ,  , или  .

[0066] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение имеет структуру, соответствующую Формуле II,



II ;

при этом

каждая из A независимо является  или гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5;

каждая из R_3, независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и

n_6 независимо является числом от 0 до 6.

[0067] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_3 является H или алкильной группой.

[0068] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_3 является галогеном.

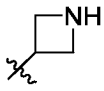
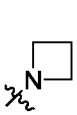
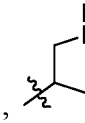
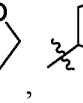
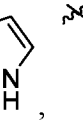
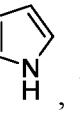
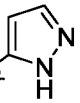
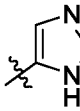
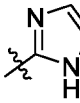
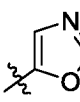
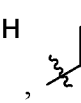
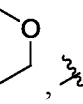
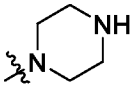
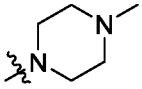
[0069] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, n_1 имеет значение 1, 2, или 3.

[0070] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, n_2 имеет значение 0, 1, 2, или 3.

[0071] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, каждый из n_3 независимо имеет значение 0, 1, или 2.

[0072] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, n_5 имеет значение 0, 1, или 2.

[0073] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, насыщенной гетероциклической группой, арильной группой, или гетероарильной группой.

[0074] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо является H, Me, Et, Pr, или гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  ,  , , ,  , ,  ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  , и  ; при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или (C=O)C_{1-4}алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

[0075] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно

замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

[0076] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 1-75 как показано в Таблице 6.

[0077] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 76-98 как показано в Таблице 7.

[0078] В другом аспекте данное изобретение описывает фармацевтическую композицию, включающую по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0079] В другом аспекте данное изобретение описывает способ лечения заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включая введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом упомянутое заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, иммунологического заболевания, заболевания центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, метаболического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек.

[0080] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, иммунологическое заболевание является отторжением трансплантата или аутоиммунным заболеванием.

[0081] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой или сахарным диабетом I типа.

[0082] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, заболевание центральной нервной системы (ЦНС) является болезнью Альцгеймера.

[0083] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, воспалительное заболевание является воспалительным заболеванием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией.

[0084] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, гастроэнтерологическое заболевание является воспалительным заболеванием кишечника.

[0085] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, метаболическое заболевание является ожирением или сахарным диабетом II типа.

[0086] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом.

[0087] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

[0088] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности, и их комбинаций.

[0089] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, млекопитающим является человек.

[0090] В другом аспекте, данное изобретение описывает способ блокировки калиевых каналов Kv1.3 у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления данного изобретения, описанному в этом документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0091] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, млекопитающим является человек.

[0092] Любой из вариантов осуществления данного изобретения, описанный в этом документе, можно сочетать с любым другим вариантом осуществления данного изобретения, описанным в этом документе. Однозначно предполагается комбинация любого из вариантов осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, с любыми другими способами осуществления данного изобретения, описанными в этом документе. Более конкретно, выбор одного или нескольких способов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, может должным образом сочетаться с

выбором одного или нескольких способов осуществления данного изобретения, описанных в этом документе, для любой другой группы заместителей. Такое сочетание может быть сделано в любом варианте осуществления данного изобретения, описанном в этом документе, или в любой формуле, описанной в этом документе.

Подробное описание изобретения

Определения

[0093] Ниже приведены определения терминов, использованных в данном описании. Начальное определение, данное для группы или термина в этом документе, применяется к этой группе или термину во всем объеме данного описания, индивидуально или как часть другой группы, если не указано иначе. Если не указано иначе, все технические и научные термины, использованные в этом документе, имею такое же значение, в каком их понимают обычные специалисты в данной области.

[0094] Термины “алкил” и “алкильный” относятся к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительным образом от 1 до 6 атомов углерода. Примеры “алкилов” включают метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, t-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, и подобные. Термин “(C_1.C_4) алкил” относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, t-бутил, и изобутил. Термин “замещенный алкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной

группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, группы, такие как алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

[0095] Термин “гетероалкил” относится алкильной группе с прямой или разветвленной цепочкой, состоящей предпочтительным образом из от 2 до 12 атомов углерода, более предпочтительным образом из от 2 до 10 атомов углерода в цепочке, один или несколько из которых замещены гетероатомом, выбираемым из группы, состоящей из S, O, P и N. Примеры гетероалкилов включают, не ограничиваясь этим, алкильные эфиры, вторичные и третичные алкильные амины, алкильные сульфиды и подобные. Группа может являться концевой группой или мостиковой группой.

[0096] Термин “алкенил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают этенильную группу или аллильную группу. Термин “C_2-C_6 алкенил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, 2-мети(*E*)-бут-2-енил, 2-мети(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-димети-бут-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-пент-2-енил, (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-гекс-2-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-3-енил, и (*E*)-гекс-1,3-диенил. Термин “замещенный алкенил” относится к алкенильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген, алкильная группа, галогенированная алкильная группа (например, алкильная группа, замещенная одним галогеновым заместителем или несколькими галогеновыми заместителями, такая как CF_3 или CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл,

арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными.

[0097] Термин “алкинил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углеродную связь. Примеры таких групп включают этинильную группу. Термин “C_2-C_6 алкинил” относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепочкой, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углеродную связь, такому как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил, гекс-3-инил. Термин “замещенный алкинил” относится к алкинильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителей, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой;

каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными.

[0098] Термин “циклоалкил” относится к полностью замещенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Термин “C_3-C_7 циклоалкил” может означать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, или циклогептил. Термин “замещенный циклоалкил” относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы),

конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

[0099] Термин “циклоалкенил” относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Примеры таких групп включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, и др. Термин “замещенный циклоалкенил” относится к циклоалкенильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную

арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

[0100] Термин “арил” относится к циклической, ароматической углеводородной группе, имеющей от 1 до 5 ароматических колец, особенно моноциклической или бициклической группе, такой как фенил, бифенил или нафтил. В случае двух или более ароматических колец (бициклическая группа, и др.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил), или быть конденсированы (например, нафтил, фенентренил и подобные). Термин “конденсированной ароматическое кольцо” относится к молекулярной структуре, имеющей два или более ароматических колец, при этом два смежных ароматических кольца имеют два общих атома углерода. Термин “замещенный арил” относится к арильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 3 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероциклом, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают конденсированные циклические группы, особенно конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где

вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

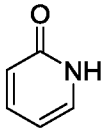
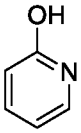
[0101] Термин “биарил” относится к двум арильным группам, соединенным одинарной связью. Термин “бигетероарил” относится к двум гетероарильным группам, соединенным одинарной связью. Подобным образом, термин “гетероарил-арил” относится к гетероарильной группе и арильной группе, соединенным одинарной связью, и термин “арил-гетероарил” относится к арильной группе и гетероарильной группе, соединенным одинарной связью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, число атомов в кольцах гетероарильной и/или арильной группы используется для обозначения размеров арильного или гетероарильного кольца заместителя. Например, 5,6-гетероарил-арил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил присоединен к 6-членной арильной группе. Подобным образом могут обозначаться и другие комбинации и размеры колец.

[0102] Термин “карбоцикл” или “углеродный цикл” относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце, или циклическим, ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических колец, особенно моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Термин “карбоцикл” включает циклоалкильную группу, циклоалкенильную группу, циклоалкинильную и арильную группу, как было описано выше в этом документе. Термин “замещенный карбоцикл” относится к кабоциклической группе или группам, замещенным одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, описанные выше для замещенной циклоалкильной группы, замещенной циклоалкенильной группы, замещенной циклоалкинильной группы и замещенной арильной группы. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любом месте или местах, доступных для присоединения, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

[0103] Термины “гетероцикл” и “гетероциклический” относятся к полностью насыщенным, или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (например, “гетероарил”) циклическим группам (например, 3-7-членные моноциклические, 7-11-членные бициклические, или 8-16членные трициклические кольцевые системы), имеющим по меньшей мере один гетероатом в кольце, имеющем в своем составе по меньшей мере одном один атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может независимо быть насыщенным, или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3, или 4 гетероатомов, выбираемых из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, при этом гетероатомы азота и серы возможно могут быть оксидированы, и гетероатомы азота возможно могут быть кватернизированны. (Термин “гетероарилий” относится к гетероарильной группе, имеющий кватернизированный атом азоты и тем самым несущей позитивный заряд). Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной молекуле по любому гетероатому или углеродному атому кольца или системы колец. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазеринил, азеринил, гексагидродиазеринил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил, и подобные. Примеры бициклических гетероциклических групп включают индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[*d*][1,3]диоксолил, дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, хинуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[*d*]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-c]пиридинил, фуро[3,2-b]пиридинил] или фуро[2,3-b]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксо-хиназолинил), триазинилазеринил, тетрагидрохинолинил и подобные. Примеры трициклических

гетероциклических групп включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и подобные.

[0104] Термины “замещенный гетероцикл” и “замещенная гетероциклическая” (такой как “замещенная гетероарильная группа”) относятся к гетероциклу или гетероциклической группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительным образом от 1 до 4 заместителей, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. Некоторые заместители также сами могут быть замещенными. Примеры заместителей также включают спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любом месте или местах, доступных для присоединения, особенно спиро-присоединенную циклоалкильную группу, спиро-присоединенную циклоалкенильную группу, спиро-присоединенный гетероцикл (за исключением гетероарильной группы), конденсированную циклоалкильную группу, конденсированную циклоалкенильную группу, конденсированный гетероцикл, или конденсированную арильную группу, где вышеупомянутая циклоалкильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными.

[0105] Термин “оксо” относится к группе заместителей типа , которые могут быть присоединены к атому углерода кольца углеродного цикла или гетероцикла. Если оксогруппа присоединяется к атому углерода ароматической группы, например, арильной или гетероарильной группы, связи ароматического кольца могут перегруппироваться для удовлетворения требований валентности. Например, пиридин с заместителем в виде 2-оксогруппы может иметь структуру  , которая также включает ее таутомерную форму  .

[0106] Термин “алкиламино” относится к группе, имеющей структуру -NHR’, при этом R’ является водородом, алкильной или замещенной алкильной группой, циклоалкильной или замещенной циклоалкильной группой, согласно описанию, приведенному в этом документе. Примеры алкиламиногрупп включают, не ограничиваясь этим, метиламиногруппу, этиламиногруппу, n-пропиламиногруппу, изо-пропиламиногруппу, циклопропиламиногруппу, n-бутиламиногруппу, tert-бутиламиногруппу, неопентиламиногруппу, n-пентиламиногруппу, гексиламиногруппу, циклогексиламиногруппу, и подобные.

[0107] Термин “диалкиламино” относится к группе, имеющей структуру -NRR’, при этом R и R’ каждая независимо является алкильной или замещенной алкильной группой, циклоалкильной или замещенной циклоалкильной группой, циклоалкенильной или замещенной циклоалкенильной группой, арильной или замещенной арильной группой, гетероциклом или замещенным гетероциклом, согласно описанию, приведенному в этом документе. R и R’ в диалкиламиногруппе могут быть одинаковыми или разными. Примеры диалкиламиногрупп включают, не ограничиваясь этим, диметиламиногруппу, метилэтиламиногруппу, диэтиламиногруппу, метилпропиламиногруппу, ди(n-пропил)аминогруппу, ди(iso-пропил)аминогруппу, ди(циклопропил)аминогруппу, ди(n-бутил)аминогруппу, ди(tert-бутил)аминогруппу, ди(неопентил)аминогруппу, ди(n-пентил)аминогруппу, ди(гексил)аминогруппу, ди(циклогексил)аминогруппу, и подобные. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R и R’ являются связанными с образованием циклической структуры. Образованная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры образованных

циклических групп включают, не ограничиваясь этим, азиридинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил, и тетразолил.

[0108] Термины “галоген” или “галогенная группа” относятся к хлору, брому, фтору или йоду.

[0109] Термин “замещенной” относится к вариантам осуществления данного изобретения, в которых молекула, молекулярная группа или заместительная группа (например, алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, или арильная группа или любая другая группа, описанная в этом документе) является замещенной одним или несколькими заместителями, где это возможно с точки зрения валентности, предпочтительным образом от 1 до 6 заместителями, в любом месте, доступном для присоединения. Примеры заместителей включают, не ограничиваясь этим, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или несколько галогеновых заместителей, в последнем случае образующих такие группы, как CF_3 или алкильная группа, замещенная CCl_3), цианогруппа, нитрогруппа, оксогруппа (например, =O), CF_3, OCF_3, алкильная группа, галоген-замещенная алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, арильная группа, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, или $NR_bP(=O)_2R_e$, при этом каждая из R_a независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой; каждая из R_b, R_c и R_d независимо является водородом, алкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклом, арильной группой, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом азота, с которым они связаны, возможно образуют гетероциклическую группу, и каждая из R_e независимо является алкильной группой, циклоалкильной группой, алкенильной группой, циклоалкенильной группой, алкинильной группой, гетероциклом, или арильной группой. В приведенных выше примерах заместителей, группы, такие как алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа, алкинильная группа, циклоалкенильная группа, гетероцикл и арильная группа могут сами также быть замещенными. Термин “возможно замещенная” относится к таким вариантам осуществления данного изобретения, в которых молекула, молекулярная группа или заместительная группа (например, алкильная группа, циклоалкильная группа, алкенильная группа,

циклоалкенильная группа, алкинильная группа, гетероцикл, или арильная группа, или любая другая группа, описанная в этом документе) может быть или не быть замещенной одним или несколькими из вышеупомянутых заместителей.

[0110] Если не указано иначе, подразумевается, что любой гетероатом с незаполненной валентностью замещен таким количеством атомов водорода, чтобы выполнить требования валентности.

[0111] Соединения по данному изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Ссылку на соединение по данному изобретению нужно понимать как включающую также ссылку на его соли, если не указано иначе. Термин “соль (соли)”, при употреблении в этом документе, обозначает кислотные и/или щелочные соли, образованные от неорганических и/или органических кислот и оснований. Кроме того, если соединение по данному изобретению содержит и щелочную группу, такую как, не ограничиваясь этим, пиридин или имидазол, и кислотную группу, такую как, не ограничиваясь этим, карбоксильную кислоту, возможно образование цвиттер-иона (“внутренней соли”), который является включенным в термин “соль (соли)” при его употреблении в этом документе. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые соли (например, нетоксичные и физиологически приемлемые), однако другие соли также могут быть пригодны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут входить в способ получения соединений. Соли соединений по данному изобретению могут быть получены, например, в результате реакций соединений, описанных в этом документе, с некоторыми количествами кислот или оснований, такими как эквивалентное количество, в такой среде, в которой соль может выпасть в осадок, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

[0112] Соединения по данному изобретению, содержащие щелочную группу, такую как, не ограничиваясь этим, амин или пиридин, или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры солей присоединения кислоты включают ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой, например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензенсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, хемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, гидроксиэтансульфонаты (например, 2-гидроксиэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты (например, 2-нафталенсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты,

персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты, и подобные.

[0113] Соединения по данному изобретению, содержащие кислотные группы, такие как, не ограничиваясь, фенольную группу или карбоксильную кислоту, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, таких как натрий, литий и калий, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с N,N-бис(дегидроабиэтил) этилендиамин), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-глюкамиды, t-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и подобными. Основные азотосодержащие группы могут быть кватернизированы с такими агентами, как галиды низших алкилов (например, метил, этил, пропил, и бутил хлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил, и диамил сульфаты), длинноцепочные галиды (например, децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и йодиды), арлкил галиды (например, бензил и фенэтил бромиды), и другие.

[0114] Пролекарства и сольваты соединений по данному изобретению также являются включенными в данное изобретение. Термин “пролекарство” при употреблении в этом документе означает соединение, которое при введении субъекту претерпевает химическое превращение в ходе метаболического или химического процесса с образованием соединения по данному изобретению, или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений по данному изобретению включают, например, гидраты.

[0115] Соединения по данному изобретению, а также их соли и сольваты, могут существовать в своей таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы подразумеваются включенными в данное изобретение. При использовании в этом документе каждое изображение структуры соединения включает его таутомерные формы.

[0116] Все стереоизомеры соединений по данному изобретению (например те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода на различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, являются включенными в объем данного изобретения. Индивидуальные стереоизомеры соединений по данному изобретению могут, например, быть практически свободными от других изомеров (например, как чистый или практически чистый оптический изомер с

определенной активностью), или могут являться смесями, например, в виде рацематов, или смесей с любыми другими, или определенными другими стереоизомерами. Хиральные центры по данному изобретению могут иметь S или R конфигурацию согласно определению, содержащемуся в рекомендациях Международного союза теоретической и прикладной химии (International Union of Pure и Applied Chemistry (IUPAC)) от 1974 года. Рацемические формы могут быть разделены физическими способами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделением или кристаллизация диастереомерных производных, или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим способом, включая но не ограничиваясь этим, стандартные способы, такие как например образование солей с оптически активными кислотами с последующей кристаллизацией.

[0117] Соединения по данному изобретению после их получения предпочтительным образом выделяют и очищают для получения композиции, в которой количество соединения по весу больше или равно 90%, например, больше или равно 95%, больше или равно 99% (“практически чистые” соединения), которые затем используют или смешивают в соответствии с описанием, приведенным в этом документе. Такие “практически чистые” соединения по данному изобретению также являются включенными в объем данного изобретения.

[0118] Все конфигурационные изомеры соединений по данному изобретению являются включенными в объем данного изобретения, как в виде смесей, так и в чистой или в практически чистой форме. Определение соединений по данному изобретению включает как цис (*cis* (*Z*)) так и транс (*trans* (*E*)) алкеновые изомеры, а также *cis* и *trans* изомеры циклических углеводородов и гетероциклических колец.

[0119] В данной спецификации группы и их заместители можно выбирать для получения стабильных групп и соединений.

[0120] Определения конкретных функциональных групп и химических терминов приведены в этом документе более подробно. Для целей данного изобретения, химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей химических элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry и Physics*, 75-е издание, внутренняя обложка, там же содержатся общие определения конкретных функциональных групп. Кроме того, описание общих принципов органической химии, а также конкретных функциональных групп и их реакционоспособности содержится в книге “Органическая химия”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), все содержание которой является включенной в данное изобретение посредством ссылки.

[0121] Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в определенной геометрической или стереоизомерной форме. Данное изобретение включает все такие соединения, включая *cis*- и *trans*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси, и другие их смеси, как входящий в объем данного изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в таких заместителях, как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси, являются включенными в объем данного изобретения.

[0122] Изомерные смеси, содержащие любое соотношение изомеров, могут использоваться в соответствии с данным изобретением. Например, в случае комбинации только двух изомеров, все смеси с соотношением изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, или 100:0 являются включенными в объем данного изобретения. Специалистам в данной области будет очевидно, что аналогичные соотношения являются включенными в объем данного изобретения и для более сложных изомерных смесей.

[0123] Данное изобретение также включает меченные соединения с изотопами, которые являются идентичными соединениям, описанным в этом документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов замещены атомами, имеющими атомную массу или номер атомной массы, отличающийся от обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в число соединений по данному изобретению, включаю изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, и ^{36}Cl, соответственно. Соединения по данному изобретению, или их энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, содержащие вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем данного изобретения. Некоторые изотопно-меченные соединения по данному изобретению, например те, которые содержат радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, пригодны для применения в медикаментах и/или при анализах распределения субстрата в тканых. Тритированные изотопы, например ^{3}H и углерод-14, например, ^{14}C, являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, например, ^{2}H, может позволить получить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или возможность уменьшенной дозировки и тем самым, в некоторых обстоятельствах может являться предпочтительным. Меченые изотопами соединения в целом могут быть получены теми же способами, которые описаны на схемах в этом

документе, а также в примерах, приведенных ниже, путем замены обычных реагентов легкодоступными изотопно-меченными реагентами.

[0124] Если, например, желательно получить определенный энантиомер соединения по данному изобретению, он может быть получен с помощью асимметрического синтеза или путем получения производного с хиральным заместителем, после чего смесь диастереомеров можно разделить и удалить хиральный заместитель, получив в результате чистые желаемые энантиомеры. Альтернативным образом, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная группа, можно синтезировать диастереомерные соли с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографическими способами, хорошо известными специалистам в этой области, с последующим получением чистых энантиомеров.

[0125] Подразумевается, что соединения, описанные в этом документе, могут быть замещены любым количеством заместителей и функциональных групп. В целом, термин “замещенный”, предваряемый или не предваряемый термином “возможно”, и заместители, содержащиеся в формулах по данному изобретению, означают замещение водородных радикалов в указанных структурах на радикалы указанных заместителей. Если в любой указанной структуре есть несколько позиций, которые могут быть замещены более чем одним заместителем из указанной группы, то заместители в каждой позиции могут быть как одинаковыми, так и разными. При употреблении в этом документе, термин “замещенный” подразумевается включающим все возможные заместители органических соединений. В широком аспекте, возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и линейные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Для целей данного изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанные в этом документе, удовлетворяющие валентность этих гетероатомов. Также, данное изобретение не является ограниченным каким-либо образом в отношении возможных заместителей органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предполагаемых в рамках данного изобретения, предпочтительным образом являются такими, чтобы образовать стабильные соединения, подходящие к применению в способах лечения, например, пролиферативных заболеваний. Термин “стабильный”, при употреблении в этом документе, предпочтительным образом относится к соединениям, обладающим достаточной стабильностью для их производства и сохранения целостности

соединения в течение периода времени, достаточного для их обнаружения, и предпочтительным образом в течение периода времени, достаточного для их применения в целях, описанных в этом документе.

[0126] При употреблении в этом документе, термин “онкологическое заболевание” и эквивалентный ему термин “опухоль” относятся к заболеванию, для которого характерна аномальная репликация клеток хозяина в количестве, достаточном для обнаружения у субъекта. Онкологическое заболевание может относиться к злокачественным или доброкачественным. Онкологические заболевания и опухоли включают, не ограничиваясь этим, рак желчевыводящих путей; рак мозга; рак груди; рак шейки матки; хориоидкарциному; рак кишечника; рак тела матки; рак пищевода; рак желудка; внутриэпителиальные опухоли; лейкемию; лимфому; рак печени; рак легких (например, мелкоклеточный или не мелкоклеточный); меланому; нейробластому; рак полости рта; рак яичников; рак поджелудочной железы; рак простаты; рак прямой кишки; рак почек; саркому; рак кожи; рак яичек; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Онкологические заболевания могут быть первичные или метастатические. С мутационным изменением компонента сигнального пути Ras могут ассоциироваться другие заболевания, кроме онкологических, и соединения, описанные в этом документе, могут применяться для лечения таких не-онкологических заболеваний. Такие не-онкологические заболевания могут включать: нейрофиброматоз; синдром Леопарда; синдром Ноонана; синдром Легиуса; синдром Костелло; кардио-кожно-лицевой синдром; наследственный фиброматоз десны 1 типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и капиллярно- артериовенозный порок.

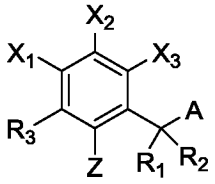
[0127] При употреблении в этом документе, термин “эффективное количество” относится к любому количеству, которое является необходимым или достаточным для достижения или способствованию достижения желаемого результата. В некоторых случаях эффективное количество является терапевтически эффективным количеством. Терапевтически эффективное количество это количество, являющееся необходимым или достаточным для достижения или способствования достижению желаемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для каждого конкретного применения может отличаться в зависимости от таких факторов, как характер заболевания или состояния, конкретное применяемое вещество, размер субъекта, а также тяжесть состояния или заболевания. Специалист в данной области способен эмпирически определить эффективное количество конкретного вещества без необходимости проведения излишних экспериментов.

[0128] При употреблении в этом документе, термин “субъект” относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления данного изобретения, таким субъектом является млекопитающее. В одном варианте осуществления данного изобретения, таким субъектом является человек. В других вариантах осуществления данного изобретения, таким субъектом является позвоночное, не являющееся человеком, включая, но не ограничиваясь этим, приматов, лабораторных животных, домашний скот, беговых лошадей, домашних животных и диких животных.

Соединения

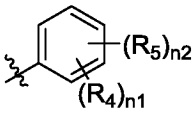
[0129] Описаны новые соединения для применения в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1.3. Заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в данном документе, проявляют свойства эффективного ингибирования калиевых каналов Kv1.3. Кроме того, заявители неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в данном документе, селективно блокируют каналы Kv1.3 и не блокируют канал hERG, и таким образом обладают желательным профилем сердечно-сосудистой безопасности.

[0130] В одном аспекте, описано соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



I ;

при этом

A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$, 

или гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5;

Z является OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C{=}O)R_a$;

каждая из X_1, X_2, и X_3 независимо является H, галогеном, CN, алкильной группой, галогенированной алкильной группой, циклоалкилом или галогенированной циклоалкильной группой;

или, альтернативным образом, X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

R_1 и R_2 каждая независимо является H, алкильной группой, гетероалкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклоалкильной группой, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$;

каждая из R_3 независимо является H, галогеном, или алкильной группой;

каждая из R_4 независимо является CN, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}COOR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, или возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждая из R_5 независимо является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF_3, OCF_3, оксогруппой, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C{=}O)R_b$, $(C{=}O)OR_b$, SO_2R_a, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$;

или две R_5 группы вместе с атомами углерода или азота, с которыми они связаны, образуют 3-7-членную, возможно замещенную, насыщенную или ароматическую карбоциклическую или гетероциклическую группу;

каждая из R_6 и R_7 независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой;

каждая из R_a и R_b независимо является H, алкильной группой, алкенильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой; или, альтернативным образом, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

алкильная группа, циклоалкильная группа, спироалкильная группа, бициклоалкильная группа, гетероцикл, арильная группа, и гетероарил в R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, и R_b, в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR_8, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C{=}O)R_8$, $(C{=}O)N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R_8 независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой; или, альтернативным образом, две R_8 группы вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждая из R_9 независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, $-(CH_2)_{1-2}OR_8$, или возможно замещенной гетероциклической группой, включающей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S, при этом гетероциклическая группа является замещенной 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, OR_8, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $-(C{=}O)(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C{=}O)(CH_2)_{0-2}N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

n_1 является числом от 1 до 3 где это возможно с точки зрения валентности;

n_2 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности; и

каждый из n_3 независимо является числом от 0 до 4.

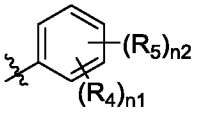
[0131] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, алкильная группа, циклоалкильная группа, спироалкильная группа, бициклоалкильная группа, гетероцикл, арильная группа, и гетероарил в R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, и R_b, в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогены, CN, OR_8, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C{=}O)R_8$, $(C{=}O)N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере один из заместителей является алкильной группой, циклоалкильной группой, галогенированной циклоалкильной группой, или галогенированной алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере один из заместителей является галогеном, CN, OR_8, или $-(CH_2)_{0-2}OR_8$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере один из заместителей является $N(R_8)_2$, $(C{=}O)R_8$, $(C{=}O)N(R_8)_2$, или оксогруппой.

[0132] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_1 является числом от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_1 имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_1 имеет значение 1.

[0133] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_2 является числом от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_2 является числом от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_2 имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_2 имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_2 имеет значение 1.

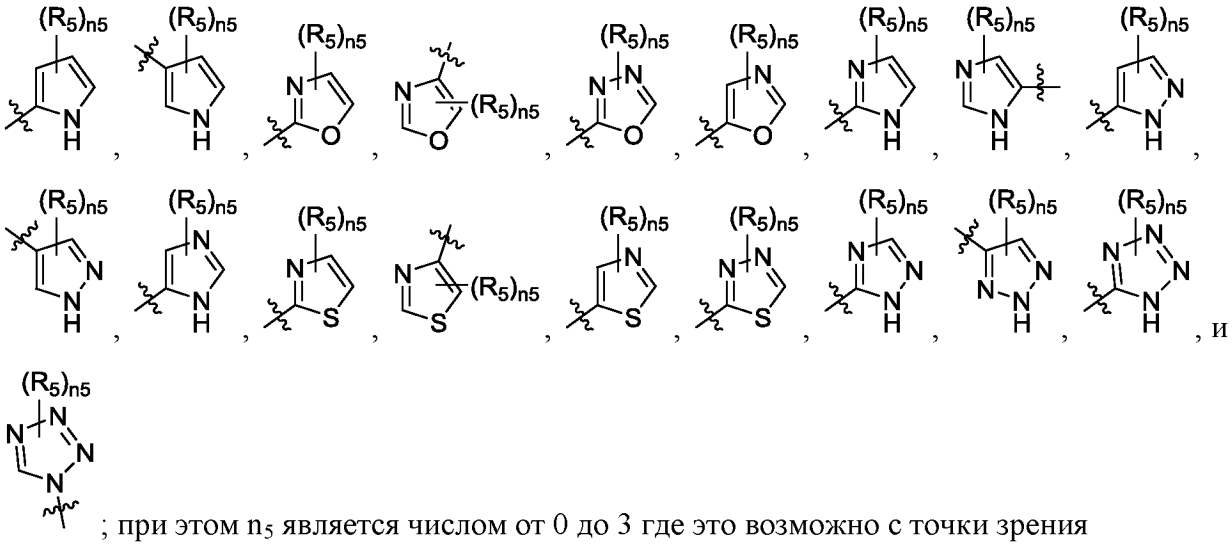
[0134] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_3 является числом от 0 до 4. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_3 является числом от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_3 имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_3 имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_3 имеет значение 1.

[0135] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, A является



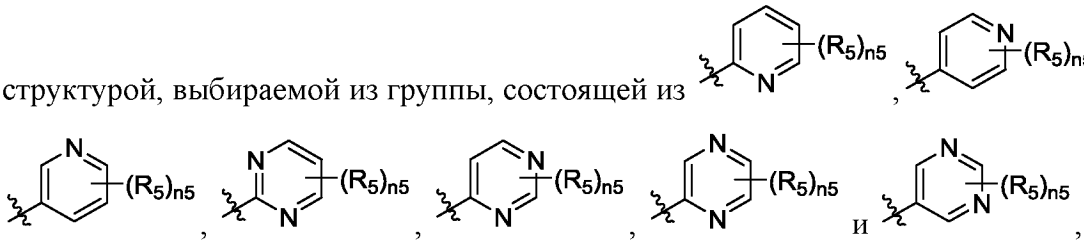
, при этом различные заместители описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, A является гетероарильной

группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5, при этом различные заместители описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из

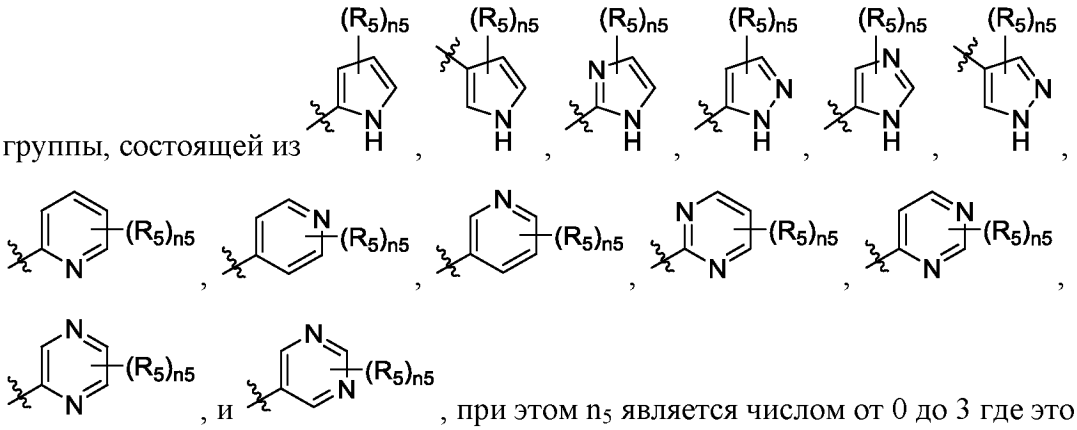


; при этом n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности и различные заместители описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 является числом от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 имеет значение 1.

[0136] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из



, при этом n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности. В других вариантах осуществления данного изобретения, A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из



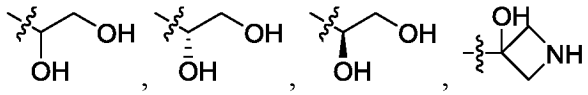
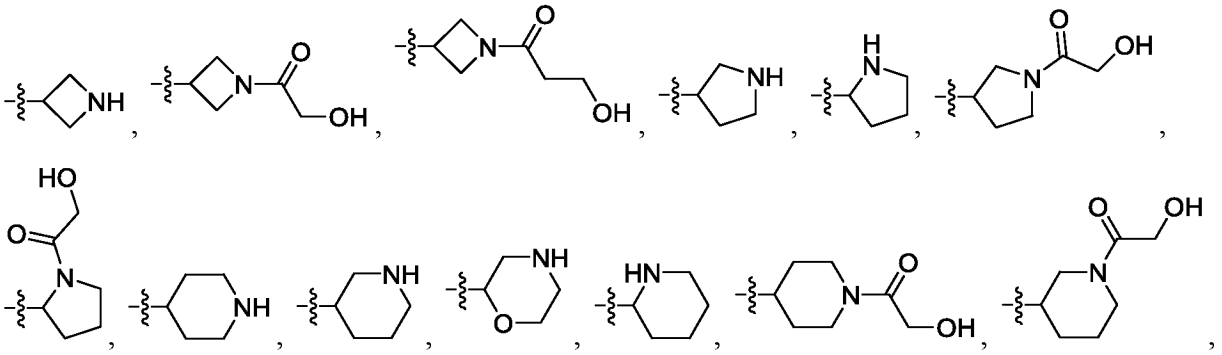
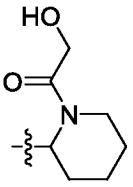
, при этом n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

[0137] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$.

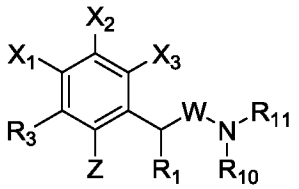
[0138] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$.

[0139] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$.

В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, A является $-(CH_2)_{0\text{-}2}NR_aC{=}O(CH_2)_{1\text{-}2}OR_b$, $-(CH_2)_{0\text{-}2}NR_aC{=}OR_9$, или $-(CH_2)_{0\text{-}2}(C{=}O)NR_aR_9$.

[0140] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_9 является $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,  ,  , или  .

[0141] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение имеет структуру, соответствующую Формуле Ia,



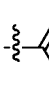
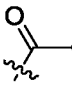
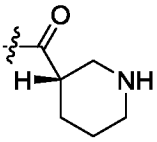
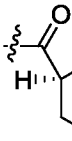
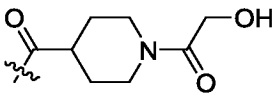
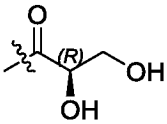
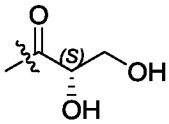
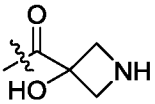
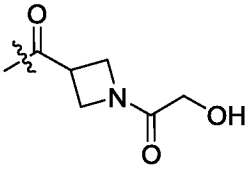
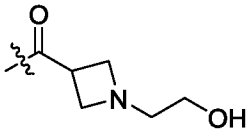
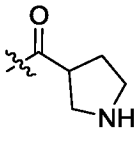
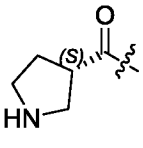
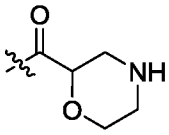
;

при этом

каждая из R_1 независимо является H, NH_2, OH, алкильной группой, гетероалкильной группой, циклоалкильной группой, или гетероциклоалкильной группой;

каждый из W независимо отсутствует, или является CH_2, C=O, или CH_2C=O; и

R_{10} и R_{11} каждая независимо является H, алкильной группой, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $(C{=}O)R_9$, SO_2R_9, арильной группой, гетероарильной группой, гетероциклической группой, или, альтернативным образом, R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

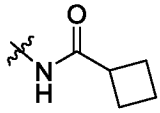
[0142] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_{10} и R_{11} каждую независимо выбирают из группы, состоящей из $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,  , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

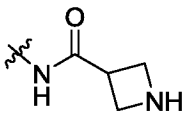
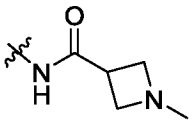
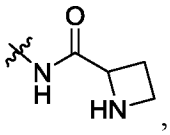
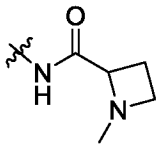
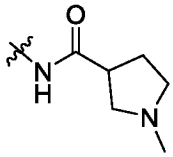
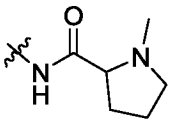
[0143] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 является числом от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 является числом от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_5 имеет значение 1.

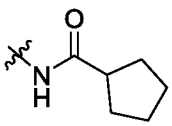
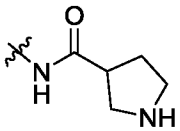
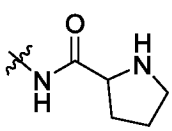
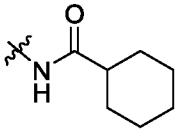
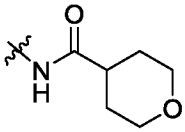
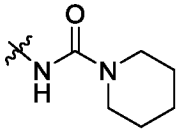
[0144] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 каждая является H или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 обе являются H. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 являются алкильной группой, такой как Me, Et, пропил, изопропил,

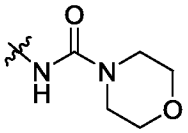
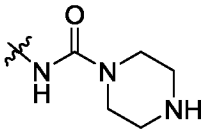
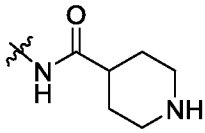
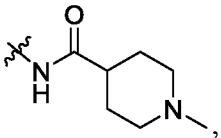
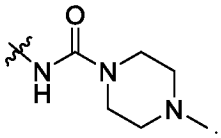
n-бутил, *iso*-бутил, или *sec*-бутил. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 являются H и алкильной группой, соответственно.

[0145] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_1 и R_2 являются $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 являются OR_a, или NR_aR_b. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_1 и R_2 являются NR_aR_b, такой как NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NMeEt, NEt_2, NHPr, NMePr, NEtPr, NH(*iso*-Pr), N(*iso*-Pr)$_2$, NHBu, или N(Bu)$_2$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_1 и R_2 являются OR_b, такой как OH, OMe, OEt, OPr, O-*iso*-Pr, OBu, O-*tert*-Bu, или O-*sec*-Bu.

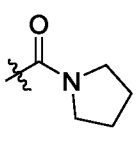
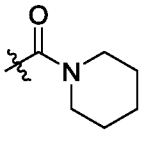
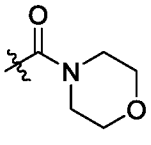
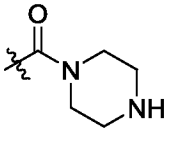
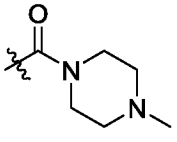
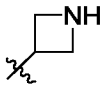
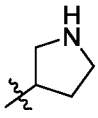
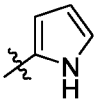
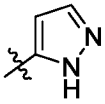
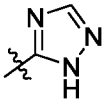
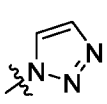
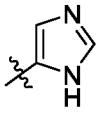
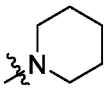
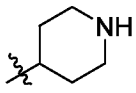
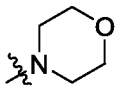
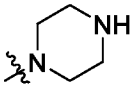
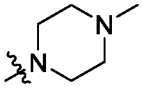
[0146] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 каждая независимо является H, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$. В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 каждая независимо являются H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me, или NMe(CO)Me. В других вариантах осуществления данного изобретения, R_1 и R_2 каждую независимо выбирают из группы, состоящей из H, Me, OH,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , и  .

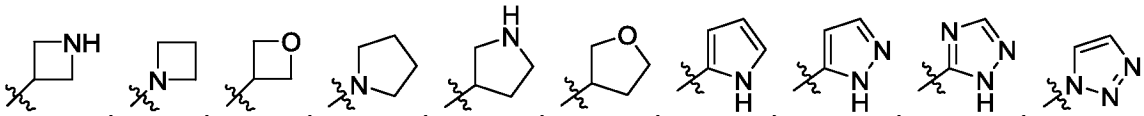
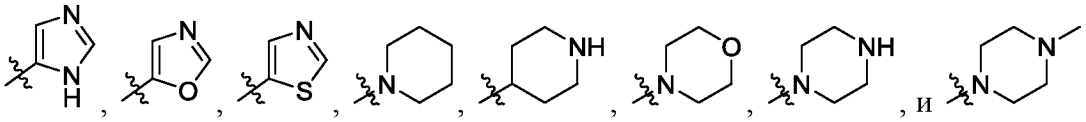
[0147] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_4 независимо является CN, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$. В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, R_4 является CN, NH_2, CH_2NH_2, $CH_2CH_2NH_2$, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me, NMe(CO)Me, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe_2$, CH_2CONMe_2, $CH_2NH(CO)Me$, или $CH_2NMe(CO)Me$. В других особенных вариантах осуществления данного изобретения, по

меньшей мере в одном случае R_4 является CH_2NH_2,  ,  ,  ,  , или  . В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_4 является возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S. В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_4 является гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  , , , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  , и  ; при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

[0148] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_5 является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF_3, OCF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C{=}O)R_b$, $(C{=}O)OR_b$, или SO_2R_a. В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_5 является $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$.

[0149] В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_5 является H, галогеном, алкильной группой, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, $CONH_2$, $CONHMe_2$, или $CONMe_2$. В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, R_5 является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, CN, CF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C{=}O)OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, оксогруппой, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$. В некоторых особенных

вариантах осуществления данного изобретения, R_5 является H, галогеном, алкильной группой, OR_a, NR_aR_b, или оксогруппой. В других особенных вариантах осуществления данного изобретения, R_5 является H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, *iso*-Pr, Bu, *iso*-Bu, *sec*-Bu, или *tert*-Bu. В других особенных вариантах осуществления данного изобретения, R_5 является OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NMeEt, NEt_2, или оксогруппой. В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_5 является H, галогеном, алкильной группой, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, $CONH_2$, $CONHMe_2$, или $CONMe_2$.

[0150] В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_5 является возможно замещенной гетероциклической группой содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере в одном случае R_5 является гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из   ; при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

[0151] В других вариантах осуществления данного изобретения, две R_5 группы вместе с атомом (атомами) углерода, с которыми они связаны, образуют 3-7-членную, возможно замещенную, насыщенную или ароматическую карбоциклическую или гетероциклическую группу.

[0152] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, каждая из R_6 и R_7 независимо являются H или алкильной группой. В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, CR_6R_7 является CH_2, CHMe, CMe_2, CHEt, или CEt_2. В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, CR_6R_7 является CH_2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере одна из R_6 и R_7 является замещенной арильной группой или возможно замещенной гетероарильной группой.

[0153] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_8 является H или алкильной группой. В других вариантах осуществления данного изобретения, R_8

является возможно замещенной гетероциклической группой. В других вариантах осуществления данного изобретения, две R_8 группы вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

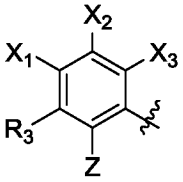
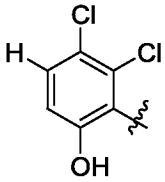
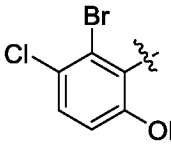
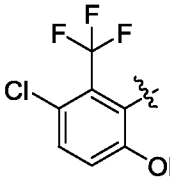
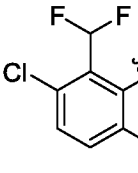
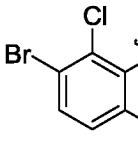
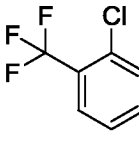
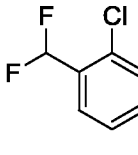
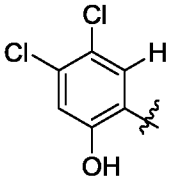
[0154] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, Z может являться OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C{=}O)R_a$. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z является OR_a. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z является OH, OMe, NH_2, NHMe, или NMe_2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, Z является OH.

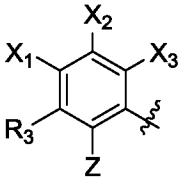
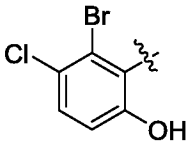
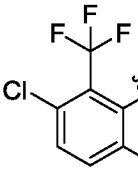
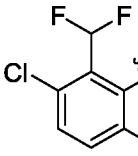
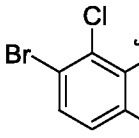
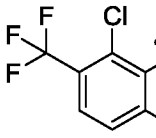
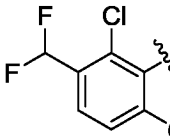
[0155] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_1 может являться H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является H или галогеном. В других вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является фторированной алкильной группой или алкильной группой. В других вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является циклоалкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3, или CF_2Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является H, F, или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 is F или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является H или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_1 является F.

[0156] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_2 может являться H, галогеном, фторированной алкильной группой, или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является H или галогеном. В других вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является фторированной алкильной группой или алкильной группой. В других вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является циклоалкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является H, F, Cl, Br, Me, CF_3, или CF_2Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является H, F, или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является F или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является H или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 является F.

[0157] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, X_3 является H, F, Cl, Br, фторированной алкильной группой, или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_3 является H или

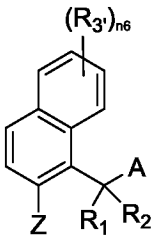
галогеном. В других вариантах осуществления данного изобретения, X_3 является фторированной алкильной группой или алкильной группой. В других вариантах осуществления данного изобретения, X_3 является циклоалкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_3 является H, F, Cl, или CF_3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_3 является H или Cl. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_3 является F или Cl.

[0158] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, структурная группа  обладает структурой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  , каждая из которых замещена группой R_3.

[0159] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, структурная группа  обладает структурой  ,  ,  ,  ,  , или  .

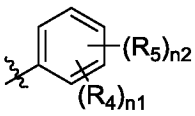
[0160] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу.

[0161] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение по Формуле I обладает структурой Формулы II,



II ;

при этом

каждый из A независимо является 

или гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5; каждая из $R_{3'}$ независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и n_6 независимо является числом от 0 до 6.

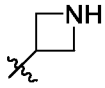
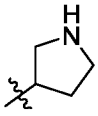
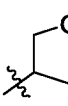
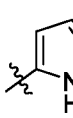
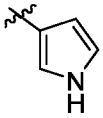
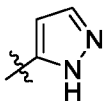
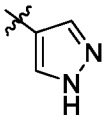
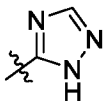
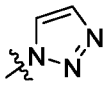
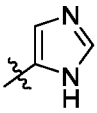
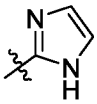
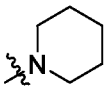
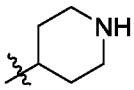
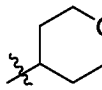
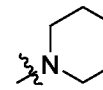
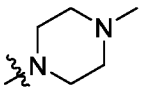
[0162] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае $R_{3'}$ является H или алкильной группой. Неограничивающие примеры алкильной группы включают Me, Et, пропил, изопропил, *n*-бутил, *iso*-бутил, или *sec*-бутил. В других вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае $R_{3'}$ является галогеном.

[0163] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_6 имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_6 имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_6 имеет значение 2. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_6 имеет значение 3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, n_6 имеет значение 4.

[0164] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, R_3 является H, галогеном, или алкильной группой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_3 является H. В других вариантах осуществления данного изобретения, R_3 является алкильной группой, такой как Me, Et, пропил, изопропил, *n*-бутил, *iso*-бутил, или *sec*-бутил. В других вариантах осуществления данного изобретения, R_3 является F, Cl или Br.

[0165] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, насыщенной гетероциклической группой, арильной группой, или гетероарильной группой.

[0166] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

[0167] В некоторых особенных вариантах осуществления данного изобретения, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо является H, Me, Et, Pr или гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  , и  ; при этом эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или (C=O)C_{1-4}алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

[0168] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединение Формулы I выбирают из группы, состоящей из соединений 1-75, как показано в Таблице 6 ниже.

[0169] В любом варианте осуществления данного изобретения, описанного в этом документе, соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 76-98, как показано в Таблице 7 ниже.

Сокращения

ACN	Ацетонитрил (АЦН)
Boc	*tert*-бутилоксикарбонил (БОК)
CDI	Карбонилдиимидазол (КДИ)
DCM	Дихлорметан (ДХМ)
DIBAL или DIBAL-H	Диизобутилалюминий гидрид (ДИБАЛ, ДИБАЛ-Г)
DIPA	Диизопропиламин (ДИПА)
DMAP	4-Диметиламинопиридин (ДМАП)
DMF	Диметил формамид (ДМФ)

EA	Этил ацетат (ЭА)
HATU	N-[(диметиламино)(3H-1,2,3-триазоло(4,4-b)пиридин-3-илокси)метилен]-N-метилметанаминий гексафторфосфат (ХАТУ)
IPA	Изопропиловый спирт (ИПС)
LDA	Литий диизопропиламид (ЛДА)
PE	Петролейный эфир (ПЭ)
PMB	4-метоксибензил (ПМБ)
TEA	Триэтиламин (ТЭА)
TFA	Трифторуксусная кислота (ТФА)
THF	Тетрагидрофуран (ТГФ)

Способы получения

[0170] Ниже приведены общие схемы синтеза для получения соединений по данному изобретению. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения способов получения, которые специалист в данной области может использовать для производства соединений по данному изобретению. Для специалиста в данной области будут очевидны различные способ синтеза. Кроме того, для получения желаемых соединений различные стадии синтеза могут производиться в различной последовательности. Все цитируемые здесь документы являются включенными во всей полноте посредством ссылки. Например, следующие реакции являются иллюстративными, но не ограничивающими в отношении получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в этом документе.

[0171] На схемах 1-5 ниже описаны способы синтеза, которые можно использовать для получения соединения по данному изобретению, например, соединений имеющих структуру согласно Формуле I или их прекурсоров. Различные модификации этих способов, ведущие к получению результатов, аналогичных результатам по данному изобретению, могут быть очевидны для специалиста в данной области. В приведенных ниже вариантах осуществления данного изобретения в качестве примеров описываются способы синтеза с использованием соединений, имеющих структуру согласно Формуле I или их прекурсоров. Общий способ синтеза, описанный на Схемах 1-5 и в примерах, описанных в экспериментальном разделе ниже, иллюстрируют способы, использованные для получения соединений, описанных в этом документе.

[0172] Соединения I-1 и I-2 как показано на Схеме 1 могут быть получены любым способом, известным в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 1, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры

защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для OH. Другие заместители также описаны в этом документе. Как показано на Схеме 1, соединения описанные в этом документе у которых Z содержит кислород и R_1 и R_2 обе являются H могут быть получены реакцией Сузуки между бензил бромидом I-1 и арильной или гетероарильной борной кислотой I-2. Эту реакцию можно катализировать катализатором, например, 1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладием, в присутствии основания, например, карбоната натрия. Можно использовать подходящие растворители включая воду и диоксан. Альтернативным образом, вместо борной кислоты I-2, можно использовать соответствующий пиннакол боронатный сложный эфир I-2. Реакция Сузуки приводит к получению соединения I-3a. Защитную группу в соединении I-3a затем можно удалить и возможно конвертировать полученное соединение со свободной фенольной OH группой в соединение Формулы I используя способы, известные в данной области.

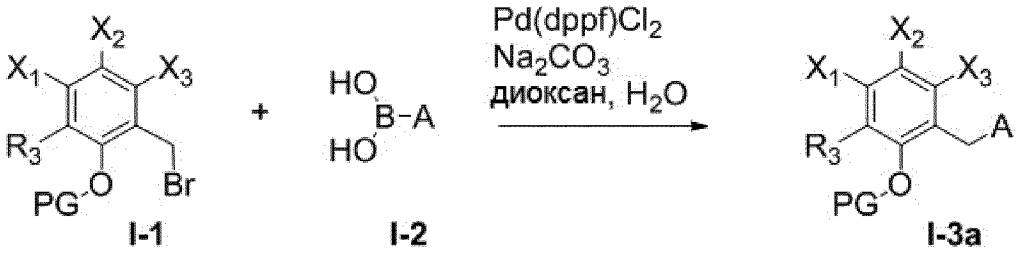


Схема 1

[0173] Соединения I-4, I-5, I-7 и I-11 как показано на Схеме 2 могут быть получены любым способом, известным в данной области и/или являются коммерчески доступными. Как показано на Схеме 2, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другие алкоксикарбонильные группы, диалкиламинокарбонил, или другие защитные группы, известные в данной области как подходящие для применения в качестве защитных групп для OH. Другие заместители описаны в этом документе. Как показано на Схеме 2, соединения описанные в этом документе в которых Z содержит кислород и R_1 содержит O или N могут быть получены способами, описанными в этом документе. Бромбензол I-4 обрабатывают или *n*-бутил литием, с образованием соответствующего литий-органического соединения, или реагентом Гриньяра, таким как изопропил магний бромид, с получением арильного реагента Гриньяра. Полученный металлоорганический реагент может реагировать с арильным или гетероарильным альдегидом I-5 с получением спирта I-6a или с амидом Вайнреба I-7 с получением кетона I-8a. I-8a можно также получить из I-6a путем

окисления с помощью окислительного агента, например, реагента Десса-Мартина. Соединения в которых R_1 содержит азот, могут быть получены путем реакции кетона I-8a с *t*-бутил сульфинимидом и кислотой Льюиса, такой как тетраэтоксид титана, с получением сульфинилимина I-9, который затем можно восстановить до сульфинимида I-10a с помощью восстаносительного агента, например, боргидрида натрия или DIBAL. Альтернативным образом, металлоорганический реагент, полученный из I-4 как было описано выше может реагировать с сульфинилимином I-11, полученным из альдегида I-5 используя способы, известные в данной области, с прямым образованием I-10a. Удаление сульфинильной группы с помощью HCl в растворителе, например, диоксане, приводит ку получению соответствующего первичного амина, который может быть далее модифицирован способами, известными в данной области. Защитная группа в соединениях I-6a и I-10a может затем быть удалена, и полученной соединение со свободной фенольной OH группой может быть конвертировано в соединение Формулы I используя способы, известные в данной области.

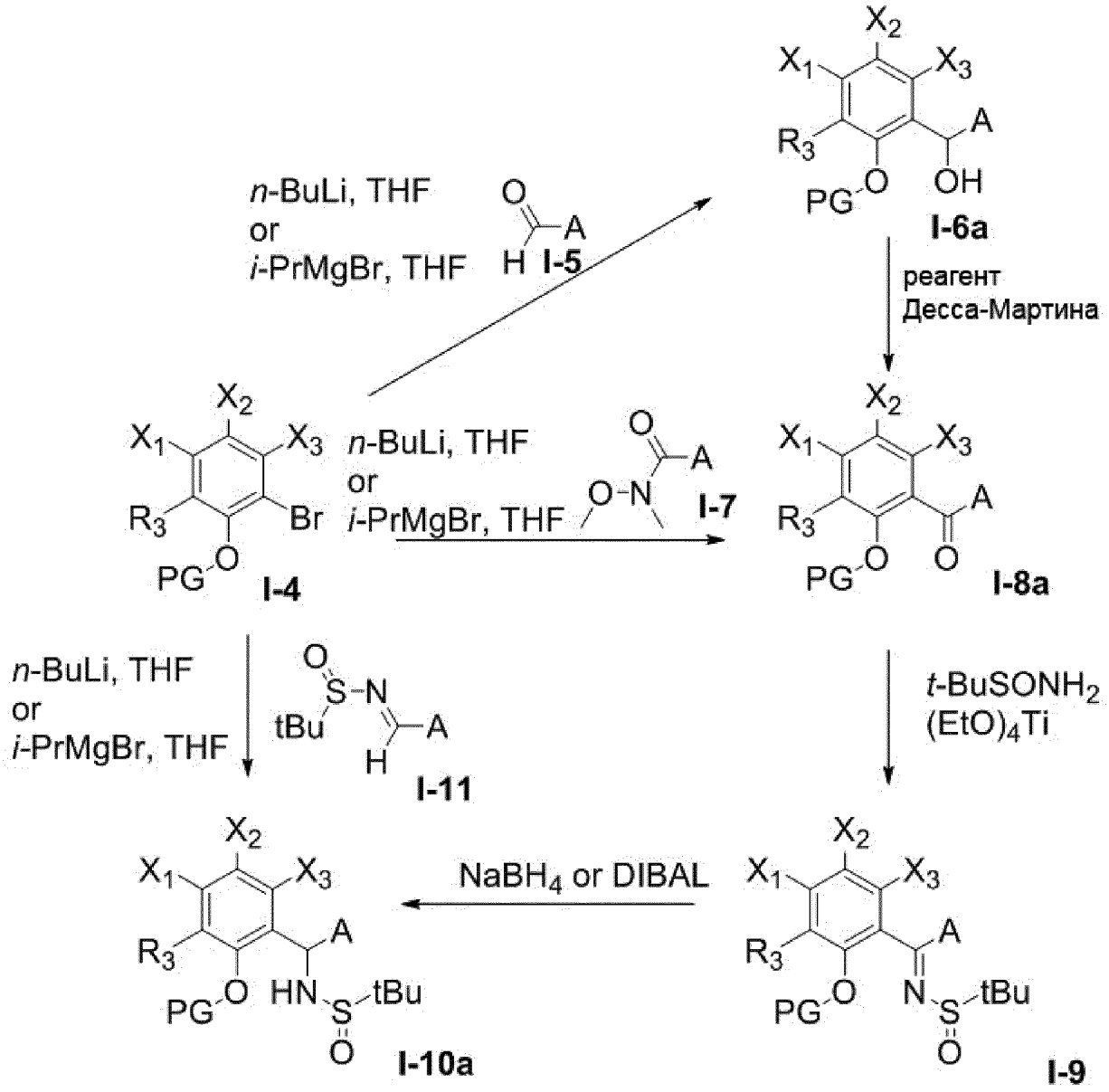


Схема 2

[0174] Соединения I-5 и I-12 как показано на Схеме 3 могут быть получены любым способом, известным в данной области и/или являются коммерчески доступными. Заместители на Схеме 3 описаны в этом документе. Прямой путь синтеза соединений, описанных в этом документе, в которых R_1 содержит N, показан на Схеме 3. Трехкомпонентную реакцию фенола I-12, ароматического альдегида I-5 и ацетамида проводят с помощью нагревания всех трех компонентов с трихлоридом алюминия без растворителя с получением ацетамида I-10b. В случае соединений, описанных в этом документе, в которых R_3 является H, может быть получена смесь региоизомеров, которую можно разделить с помощью хроматографии или другими способами, известными в данной области. Гидролиз ацетамида с помощью соляной кислоты приводит к получению амина I-10c.

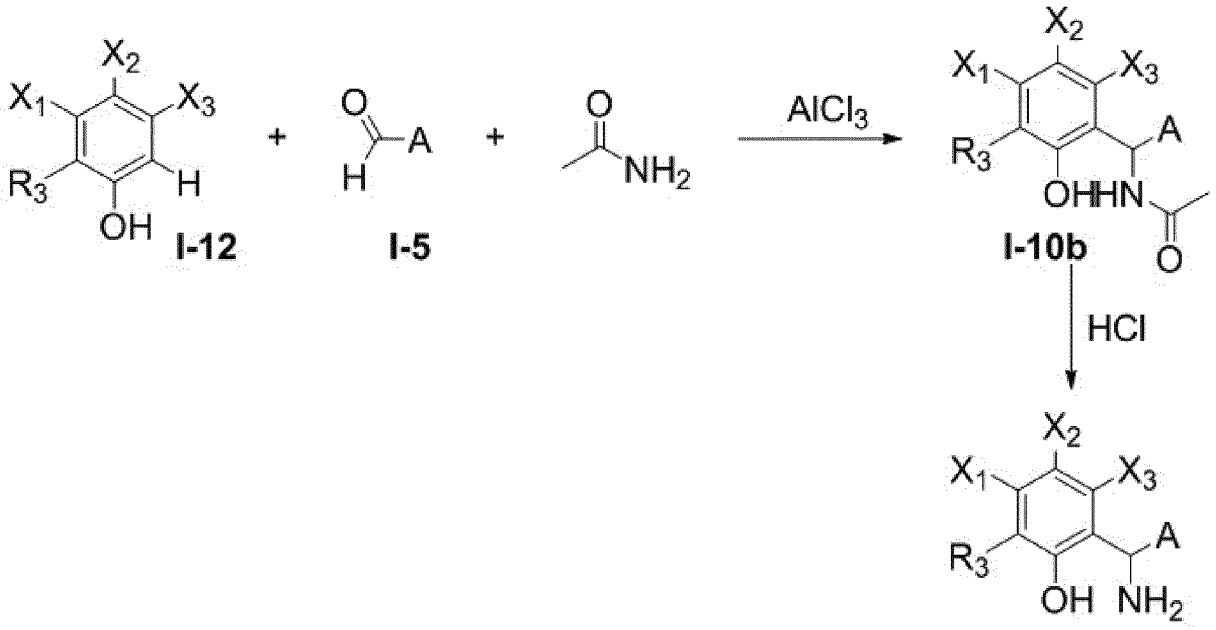


Схема 3

[0175] Соединения I-5 и I-13 как показано на Схеме 4 могут быть получены любым способом, известным специалисту в данной области и/или являются коммерчески доступными. Заместители на Схеме 4 соответствуют описанным в этом документе. Альтернативны способ активации бензольного кольца начинается с диэтил карбамата I-13 (Схема 4). Орто литиирование соединения I-13 с таким основанием как LDA в растворителе таком как ТГФ с последующей реакцией с арильным или гетероарильным альдегидом I-5 дает спирт I-6b. Спирт I-6b может быть конвертирован в I-3b путем восстановления триэтилсиланом и кислотой Льюиса, такой как BF_3 этерат. Окисление I-6b в кетон I-8b с помощью окислительного агента, такого как агент Десса-Мартина или MnO_2 приводит к соединениям, в которых R_1 является алкильной группой, арильной группой или гетероарильной группой. Реакция I-8b с литиевым реагентом или реагентом Гриньяра дает спирт I-14, который затем можно восстановить до I-16 триэтилсиланом и BF_3-Et_2O. Алкильная группа на R_1 может также быть введена с помощью реакции Виттига соединения I-8b с фосфораном (например, R_1PPh_3) или фосфониевой солью и основанием, таким как *t*-бутоксид калия. Гидрогенирование полученного алкена I-15 над оксидом платины в растворителе, таком как метанол, приводит к получению соединения I-16.

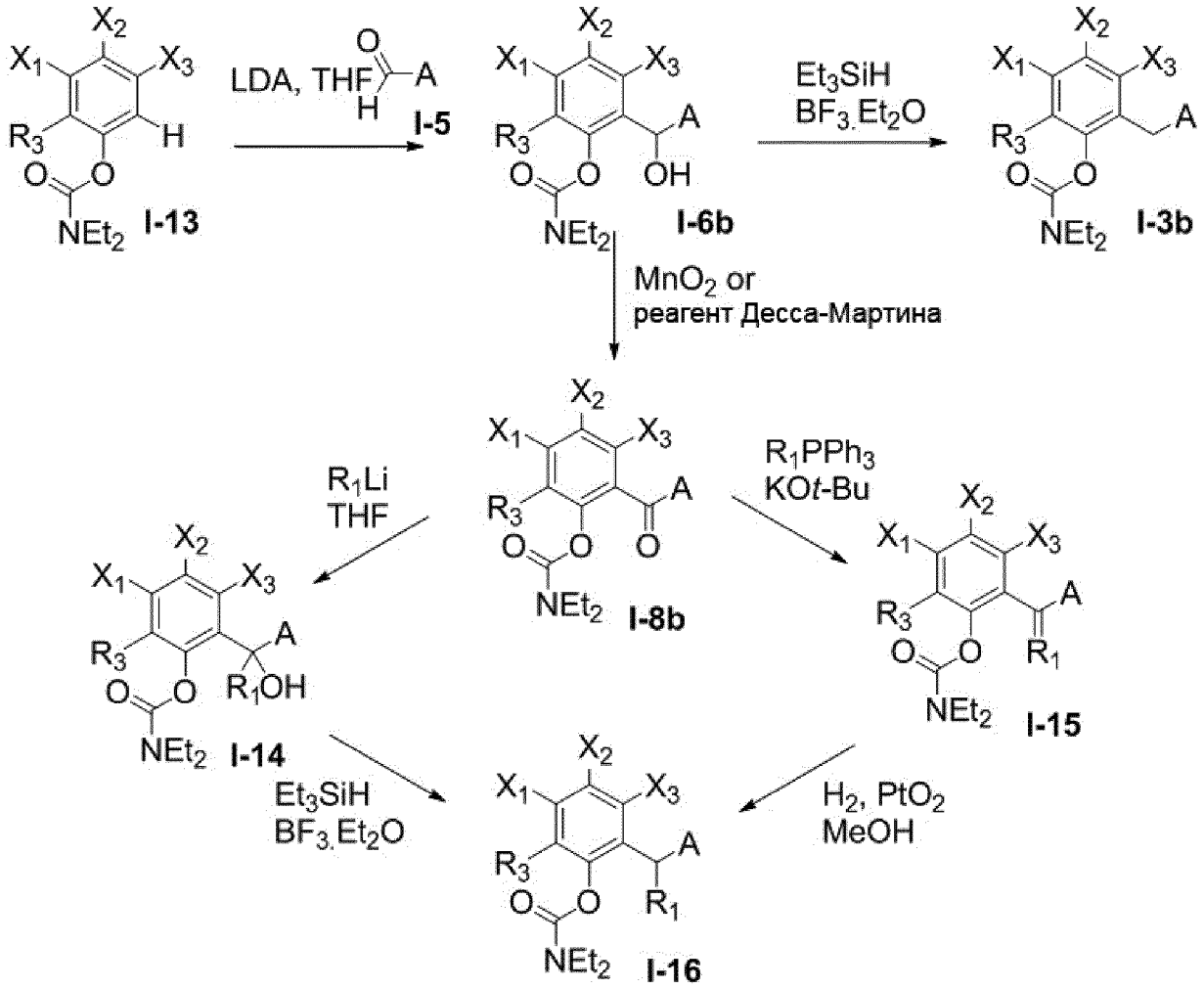


Схема 4

[0176] Заместители на Схеме 5 соответствуют описанным в этом документе. Соединения, в которых Z содержит азот, могут быть получены из соответствующего фенола, как показано на Схеме 5. Фенолкетон I-8c, полученный снятием защитной группы у I-8a или I-8b, превращается в трифторметансульфонат I-17 путем реакции с трифлатным ангидридом и пиридазином в растворителе, таком как DCM. Нагревание I-17 с амином, таким как 4-метоксибензиламин, в диоксане, приводит к получению PMB-защищенного амина I-18. Удаление PMB группы с помощью ТФА приводит к получению амина I-19. Кетогруппу в I-19 можно восстановить до гидроксильной группы, используя способы, известные в данной области, с получением соединения Формулы I.

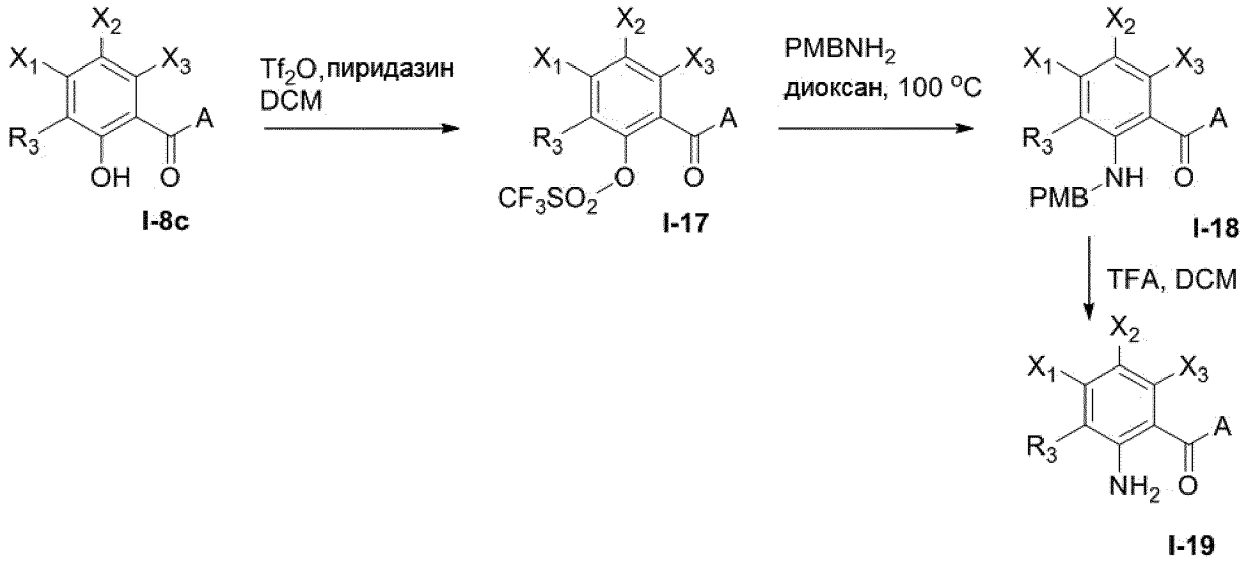


Схема 5

[0177] Реакции, описанные на Схемах 1-5 можно проводить в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают, не ограничиваясь этим, ацетонитрил, метанол, этанол, дихлорметан, ДМФ, ТГФ, MTBE, или толуол. Реакции, описанные на Схемах 1-5, можно проводить в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота или аргона, или такую реакцию можно проводить в запечатанном сосуде. Реакционную смесь можно нагревать в микроволновой печи или нагревать до повышенной температуры. Подходящие повышенные температуры включают, не ограничиваясь этим, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 °C или выше, или же может использоваться температура кипения выбранного растворителя. Альтернативным образом, реакционную смесь можно охлаждать в охлаждающей бане до температуры ниже комнатной температуры, например, 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78, или -90 °C. Реакционную смесь можно обрабатывать удаляя растворитель или отделять фазу органического растворителя с использованием одной или нескольких водных фаз, каждая из которых может содержать NaCl, $NaHCO_3$, или NH_4Cl. Растворитель из органической фазы можно удалить с помощью вакуумного упаривания, и образованный осадок можно очистить с помощью колонки на силикагеле или жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC).

Фармацевтические композиции

[0178] Данное изобретение также описывает фармацевтическую композицию, включающую по меньшей мере одно из соединений, описанных в этом документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0179] В другом аспекте, данное изобретение описывает фармацевтическую композицию, включающую по меньшей мере одно соединение, выбираемое из группы, состоящей из соединений Формулы I, как описано в этом документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0180] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, композиция представлена в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композицию можно вводить субъекту любым подходящим способом, включая, без ограничений, оральное и парентеральное введение.

[0181] Фраза “фармацевтически приемлемый носитель” при употреблении в этом документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или энкапсулирующий материал, вовлеченный в перенос или транспортировку рассматриваемого фармацевтического агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть “приемлемым” в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции, и отсутствия вреда для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу, и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; такие носители как кокосовое масло и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масо, сезамное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбитол, маннитол и полиэтилен гликоль; сложные эфиры, такие как этил олеат и этил лаурат; агар; буферные агенты, такие как магний гидроксид и алюминий гидроксид; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые субстанции, применяемые в фармацевтических составах. Термин “носитель” обозначает органический или неорганический ингредиент, натурального или искусственного происхождения, с которым комбинируют активный ингредиент для облегчения его применения. Компоненты фармацевтических композиций также способны смешиваться с соединениями по данному изобретению и друг с другом таким образом, чтобы отсутствовало такое взаимодействие, которое способно существенно ухудшить желаемую фармацевтическую эффективность.

[0182] Как было указано выше, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения фармацевтические агенты могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемый соли. Термин “фармацевтически приемлемая соль”, в этом отношении относится к относительно нетоксичной неорганической и органической соли присоединения кислоты соединения по данному изобретению. Такие соли могут быть получены *in situ* во время финального выделения и очищения соединения по данному изобретению или в результате отдельной реакции очищенного соединения по данному изобретению в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой, и выделения образовавшейся соли. Примеры солей включают гидробромид, гидрохлорид, сульфат, бисульфат, фосфат, нитрат, ацетат, валерат, олеат, пальмитат, стеарат, лаурат, бензоат, лактат, фосфат, тозилат, цитрат, малеат, фумарат, сукцинат, тартрат, нафтилат, мезилат, глюкогептонат, лактобионат, лаурилсульфонат и подобные. (См., например, Berge *et al.*, (1977) “Pharmaceutical Соли”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.)

[0183] Фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, образованные от нетоксичных органических и неорганических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли происходящие от неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная, и им подобные; соли, происходящие от органических кислот, такие как уксусная, бутионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глютаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая, и им подобные.

[0184] В других случаях, соединения по данному изобретению могут содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, быть способными к формированию фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин “фармацевтически приемлемая соль” в подобных случаях относится к относительно нетоксичным неорганическим и органическим солям присоединения основания соединений по данному изобретению. Такие соли могут быть получены *in situ* во время финального выделения и очищения соединения по данному изобретению или в результате отдельной реакции очищенного соединения по данному изобретению в его свободной кислотной форме с подходящем основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с

аммонием, или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия, и им подобные. Примеры органических аминов, подходящих для образования солей присоединения основания включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин, и им подобные. (См, например, Berge *et al.*, supra.)

[0185] Увлажняющие агенты, эмульгаторы и лубриканты, такие как натрия лаурил сульфат, магния стеарат и полиэтилен оксид-полибутилен оксид сополимер, а также красители, агенты высвобождения, покрывающие агенты, подсластители, ароматические и вкусовые агенты, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

[0186] Составы по данному изобретению включают подходящие для орального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального применения. Составы могут обычно быть представлены в единичных лекарственных формах и могут быть изготовлены любыми способами, хорошо известными в данной области фармацевтики. Количество активного ингредиента, который может быть комбинирован с носителем для получения единичной лекарственной формы будет зависеть от субъекта лечения и способа введения медикамента. Количество активного ингредиента, который может быть комбинирован с носителем для получения единичной лекарственной формы будет в целом соответствовать тому количеству соединения, которое производит терапевтический эффект. В целом, из 100%, это количество будет находиться в интервале от приблизительно 1% до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительным образом от приблизительно 5% до приблизительно 70%, наиболее предпочтительным образом от приблизительно 10% до приблизительно 30%.

[0187] Способы получения таких составов или композиций включают стадию объединения соединения по данному изобретению с носителем и, возможно, одним или несколькими дополнительными ингредиентами. В целом, составы получают путем однородного и равномерного объединения соединения по данному изобретению с жидкими носителями, или мелко измельченными твердыми носителями, или и теми и другими, с последующим, при необходимости, приданием необходимой формы.

[0188] Составы по данному изобретению, подходящие для орального введения, могут быть в форме капсул, крахмальных капсул, драже, таблеток, леденцов (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в

форме жидкой эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле, или в форме эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и гуммиарабик) и/или в форме жидкостей для полоскания рта и подобных, в каждом случае с содержанием определенного количества соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по данному изобретению может также вводиться в форме болюса, электуария или пасты.

[0189] В твердой лекарственной форме по данному изобретению для орального введения (капсулы, таблетки, драже, порошки, гранулы и подобные), активный ингредиент смешан с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или любым из следующих: наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол, и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинил пирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; увлажнители, такие как глицерол; дезинтеграторы, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и натрия крахмал гликолят; замедлители раствора, такие как парафин; ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; увлажнители, такие как например цетиловый спирт, глицерол моностеарат и полиэтилен оксид-полибутилен оксид сополимер; абсорбенты, такие как каолин и бетонитовая глина; лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтилен гликоли, натрия лаурил сульфат и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и драже, фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также служить в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких носителей, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и им подобные.

[0190] Таблетка может быть сделана путем компрессии или сплавления, возможно с использованием одного или нескольких дополнительных ингредиентов. Компрессированные таблетки могут быть изготовлены с применением связующего вещества (например, желатина или гидроксибутилметилцеллюлозы), лубриканта, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, натрия крахмал гликолята или сшитой натрия карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или дисперсионного агента. Сплавленные таблетки могут быть изготовлены сплавлением в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[0191] Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций по данному изобретению, такие как драже, капсулы, и гранулы, могут быть с рифленой поверхностью или иметь покрытие или оболочку, такую как энтеросолюбильное покрытие или другие покрытия, хорошо известные в области создания фармацевтических составов. Составы могут быть такими, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента с использованием, например, гидроксибутилметилцеллюлозы в разных пропорциях для получения желательного профиля высвобождения, или других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут также быть стерилизованы с помощью, например, фильтрования через фильтр, удерживающий бактерии, или путем инкорпорированя стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции непосредственно перед применением. Такие композиции могут также возможно содержать замутняющие агенты и могут является такими композициями, которые высвобождают активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно на определенных участках пищеварительного тракта, возможно замедленным образом. Примеры композиций, которые можно использовать, включают полимерные субстанции и воски. Активный ингредиент также может быть в микроинкапсулированной форме, при необходимости, с одним или несколькими из вышеописанных носителей.

[0192] Жидкие лекарственные формы для орального введения соединений по данному изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активному ингредиенту жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в этой области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбнат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в особенности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, жмыховое, оливковое, касторовое и сезамовое масло), глицерол, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот с сорбитаном, а также их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут быть использованы уиклодекстрины, например гидроксибутил-β-циклодекстрин.

[0193] Помимо инертных разбавителей, композиции для орального введение также могут включать такие добавки, как увлажнители, эмульсификаторы и суспендирующие агенты, подслащивающие, ароматические, окрашивающие и консервирующие агенты.

[0194] Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитола и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, алюминий метагидроксид, бетонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

[0195] Лекарственные формы для местного и трансдермального введения соединения по данному изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферными растворами или пропеллентами, которые могут являться необходимыми.

[0196] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению по данному изобретению, носители, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бетониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[0197] Порошки и спреи могут содержать в дополнение к соединению по данному изобретению, такие носители как лактоза, тальк, кремниевая кислота, алюминий гидроксид, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих субстанций. Спреи могут, кроме того, содержать пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан.

[0198] Кожные пластыри имею преимущество в обеспечении контролируемого введения в организм соединения по данному изобретению. Такие лекарственные формы можно приготовить путем растворения или дисперсии фармацевтических агентов в подходящей среде. Для повышения проникания фармацевтических агентов сквозь кожу могут использоваться усилители абсорбции. Скорость такого проникания можно контролировать либо с помощью контролирующей скорость высвобождения мембраны, либо диспергируя соединение в полимерную матрицу или гель.

[0199] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и им подобные также входят в объем данного изобретения.

[0200] Фармацевтические композиции по данному изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или несколько соединений по данному изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть превращены в стерильные растворы или дисперсии для инъекций или непосредственно

перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные агенты, бактериостаты, растворяемые материалы, которые делают состав изотоническим относительно состава крови целевого пациента, или суспендирующе или загустительные агенты.

[0201] В некоторых случаях для продления действия медикамента желательно замедлить его абсорбцию из подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь при использовании жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, обладающего плохой растворимостью в воде. Скорость абсорбции медикамента в этом случае будет зависеть от скорости растворения, которая в свою очередь может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативным образом, замеленной абсорбции парентерально введенного медикамента можно достичь с помощью растворения медикамента в масляном носителе. Одна из стратегий по депонированю инъекций включает использование полиэтилен оксид-полипропилен оксидных сополимеров, при этом носитель является жидким при комнатной температуре, и твердым при температуре тела.

[0202] Депозитные инъекционные формы создают формируя микрокапсулированные матрицы целевого соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолиды. В зависимости от соотношения медикамента и полимера и природы использованного полимера, можно контролировать скорость высвобождения медикамента. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают полиортоэфиры и полиангидриды. Депозитные инъекционные составы также можно приготовить с помощью улавливания медикамента в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[0203] Когда соединения по данному изобретению вводят в качестве фармацевтических препаратов людям или животным, их можно вводить *per se* или в виде фармацевтических композиций, включающих, например от 0,1% до 99,5% (более предпочтительным образом от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0204] Соединения и фармацевтические композиции по данному изобретению можно использовать в комбинированной терапии, то есть соединения и фармацевтические композиции можно вводить одновременно, до или после одной или нескольких других терапевтических или медицинских процедур. Для применения конкретной терапевтической комбинации (медикаментозной или процедурной) в комбинированном режиме необходимо принимать во внимание совместимость желаемых медикаментов и/или процедур и терапевтический эффект, которого желательно достичь. Также

желательно, чтобы используемые терапевтические способы могли привести к желаемому эффекту в отношении одной и той же болезни (например, соединение данное изобретение можно вводить одновременно другими противораковыми агентами).

[0205] Соединения по данному изобретению можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, местно, орально или любым другим приемлемым способом. Соединения можно применять для лечения артритных заболеваний у млекопитающих (например, у людей, домашнего скота и домашних животных), беговых лошадей, птиц, ящериц и у любых других существ, которые способны переносить такие соединения.

[0206] Данное изобретение также описывает фармацевтический набор или пакет, включающую один или несколько контейнеров, наполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций по данному изобретению. Такой контейнер может включать уведомление от государственного органа, регулирующего производство, применение или продажу фармацевтических или биологических продуктов, которое отражает одобрение этого органа в отношении производства, применения или продажи для использования человеком.

Введение субъекту

[0207] В другом аспекте, данное изобретение описывает способ лечения заболевания у млекопитающего нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбираемого из группы, состоящей из соединений Формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, при этом заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), воспалительных заболеваний, гастроэнторологических заболеваний, метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний почек.

[0208] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, онкологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака мозга, рака груди, рака шейки матки, хориоидкарциномы, рака кишечника, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, внутриэпителиальной неоплазмы, лейкемии, лимфомы,рака печени, рака легких, меланомы, нейробластомы, рака полости рта, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака прямой кишки, рака почек, саркомы, рака кожи, рака яичек и рака щитовидной железы.

[0209] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, воспалительное заболевание является воспалительным заболеванием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, гастроэнтерологическое заболевание является воспалительным заболеванием кишечника, таким как болезнь Крона или язвенный колит.

[0210] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, иммунологическое заболевание является отторжением трансплантата или аутоиммунным заболеванием (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет 1 типа). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание центральной нервной системы (ЦНС) является болезнью Альцгеймера.

[0211] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, метаболическое заболевание является ожирением или сахарным диабетом II типа. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

[0212] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, млекопитающим является человек.

[0213] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1 типа, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, воспалительного заболевания желудка, ожирения, сахарного диабета 2 типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинаций.

[0214] В другом аспекте, описывается способ блокировки калиевых каналов Kv1.3 у млекопитающего, нуждающегося в этом, включая введение млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0215] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, соединения, описанные в этом документе, являются селективными при блокировании калиевых каналов Kv1.3, с минимальной или отсутствующей нецелевой ингибиторной активностью в отношении других калиевых каналов или в отношении кальциевых и натриевых

каналов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, не блокируют каналы hERG, и тем самым обладают желаемыми профилями сердечно-сосудистой безопасности.

[0216] Некоторые аспекты данного изобретения включают введение эффективного количества композицию субъекту для получения специфического результата. Таким образом, композиции с маленькими молекулами, которые можно применять в соответствии со способами по данному изобретению, могут быть созданы любыми способами, подходящими для фармацевтического применения.

[0217] Составы по данному изобретению вводятся в фармацевтически приемлемые растворы, которые могут в установленном порядке содержать фармацевтически приемлемые концентрации солей, буферных агенты, консервантов, совместимых носителей, разбавителей, и возможно также других терапевтических ингредиентов.

[0218] Для использования в лечении, эффективное количество соединения может быть введено субъекту любым способом, позволяющим соединению попасть в соответствующие целевые клетки. “Введение” фармацевтической композиции по данному изобретению может осуществляться любым способом, известным специалисту в этой области. Конкретные пути введения включают, не ограничиваясь этим, оральный, трансдермальный (например, с помощью пластыря), парентеральную инъекцию (подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутрибрюшинную, субарахноидальную, и т.д.), или мукозальный (интраназальный, интратрахеальный, ингаляционный, интраректальный, интравагинальный, и т.д.). Инъекцию можно производить в виде разовой дозы или продолжительной инфузии.

[0219] Например, фармацевтические композиции по данному изобретению часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Их также можно вводить интраназально, путем ингаляции, местно, орально или в виде имплантата, и даже ректально или вагинально. Подходящими жидкими или твердыми формами фармацевтических составов являются, например, водные или солевые растворы для инъекции или ингаляции, микроинкапсулированные, включенные в кохлеаты, нанесенные на микроскопические частицы золота, содержащиеся в липосомах, небулизированные, аэрозольные, пеллеты для кожной имплантации, или нанесенные на острые объекты для вцарапывания в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с оболочкой, (микрокапсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или составы с проактивным высвобождением активного соединения, в которых при необходимости содержатся такие носители, добавки и/или вспомогательные вещества, как дезинтегранты, связующие

агенты, агенты для создания покрытия, агенты, вызывающие набухание, лубриканты, ароматизаторы, подсластители или солюбилизатры, как было описано выше. Такие фармацевтические композиции являются подходящими для применения в различных системах доставки медикаментов. Для краткого обзора современных способов введения медикаментов см. источник Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, который является включенным в этот документ посредством ссылки.

[0220] Концентрация соединений, включенных в композиции, применяемые согласно способам по данному изобретению, находится в интервале от приблизительно 1 нмоль до приблизительно 100 мкмоль. Считается, что эффективные дозировки находятся в интервале от приблизительно 10 пикомоль/кг до приблизительно 100 пикомоль/кг.

[0221] Фармацевтические композиции предпочтительным образом изготавливают и вводят в виде единичных доз. Жидкими единичными дозами являются бутылочки или ампулы для инъекций или иного парентерального введения. Твердыми единичными дозами являются таблетки, капсулы, порошки, и суппозитории. Для лечения пациента, в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (например, профилактической или терапевтической), природы и тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента, могут быть необходимы различные дозы. Введение нужной дозы можно производить как в виде однократного введения в форме индивидуальной единичной дозы, так и в виде нескольких меньших доз. Повторное и многократное введение единичных доз с определенными интервалами в течение дней, недель или месяцев также предусмотрено данным изобретением.

[0222] Композиции могут вводить как *per se* (в чистой форме), так и в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в области медицины такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но для получения фармацевтически приемлемых солей можно использовать фармацевтически неприемлемые соли. Такие соли включают, не ограничиваясь этим, полученные от следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, форсфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, р-толуолсульфоновой, виннокаменной, лимонной, метансульфоновой, муравьиной, малоновой, янтарной, нафтален-2-сульфоновой, и бензенсульфоновой. Также такие соли могут быть получены в виде солей щелочных и щелочноземельных металлов, таких как соли натрия, калия или кальция с карбоксильной кислотной группой.

[0223] Подходящие буферные агенты включают уксусную кислоту и соль (1-2% м/об); лимонную кислоту и соль (1-3% м/об); борную кислоту и соль (0,5-2,5% м/об); и фосфорную кислоту и соль (0,8-2% м/об). Подходящие консерванты включают

бензалконий хлорид (0,003-0,03% м/об); хлорбутанол (0,3-0,9% м/об); парабены (0,01-0,25% м/об); и тимеросал (0,004-0,02% м/об).

[0224] Композиции, подходящие для парентерального введения, включают стерильные водные составы, которые могут являться изотоническими относительно крови пациента. Среди приемлемых носителей и растворителей находятся вода, раствор Рингера, фосфатный буферный солевой раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла также являются стандартными в качестве растворяющих или суспендирующих сред. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- и диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая, также находят применение при изготовлении инъекционных составов. Составы носителей, подходящих для подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутривенного, и прочих введений можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA.

[0225] Соединения по данному изобретению могут также быть введены в виде смесей двух и более таких соединений. Смесь может также включать одну или несколько добавок в дополнение к комбинации соединений.

[0226] Возможны различные пути введения. Конкретный выбранный режим будет зависеть от выбранного соединения, возраста, пола и общего состояния здоровья субъекта, конкретного заболевания, нуждающегося в лечении, и дозировки, необходимой для терапевтической эффективности. Способы по данному изобретению, в целом, можно применять в рамках любого режима введения, являющегося медицински приемлемым, что означает любой режим, приводящий к эффективному уровню ответа и не вызывающий клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения были рассмотрены выше.

[0227] Композиции могут быть представлены в виде единичных лекарственных форм и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в данной области фармацевтики. Все способы включают стадию объединения соединений с носителем, который включает один или несколько вспомогательных ингредиентов. В целом, композиции готовят путем однородного и равномерного объединения соединений с жидким носителем, мелкоизмельченным твердым носителем, или обоими, с последующим, при необходимости, приданием необходимой формы готовому продукту.

[0228] Другие системы введения могут включать системы с модифицированным высвобождением, замедленным высвобождением или пролонгированным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторного введения соединения,

повышая удобство для субъекта и врача. Специалисту в данной области известно и доступно много типов систем замеленного высвобождения. Они включают системы на полимерной основе, такой как поли(лактид-гликолиды), кополиоксалаты, поликапролактоны, полиэстерамиды, полиортоэфиры, полигидроксимасляную кислоту и полиангидриды. Микрокапсулы из вышеупомянутых полимеров, содержащие медикаменты, были описаны например в патенте США № 5,075,109. Системы введения также включают неполимерные системы, например липиды, включая стеролы, такие как холестерол, сложные эфиры холестерола и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; системы высвобождения на основе гидрогеля; силастиковые системы; пептидные системы; восковые покрытия; компрессированные таблетки с применением связующих веществ и носителей; частично сплавленные имплантаты и подобные. Конкретные примеры включают, не ограничиваясь этим: (a) эрозионные системы, в которых агент по данному изобретению содержится в форме внутри матрицы, как было описано в патенте США № 4,452,775, 4,675,189, и 5,736,152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент высвобождается с контролируемой скоростью из полимера, как было описано в патентах США №№ 3,854,480, 5,133,974, и 5,407,686. Кроме того, можно использовать инструментальные системы введения с участием насосов, некоторые их которых адаптированы для их имплантации.

Анализы эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0229] В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, тестировали на их активность против калиевых каналов Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, тестировали на их электрофизиологичность в отношении калиевых каналов Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соединения, описанные в этом документе, тестировали на их hERG электрофизиологичность.

Эквиваленты

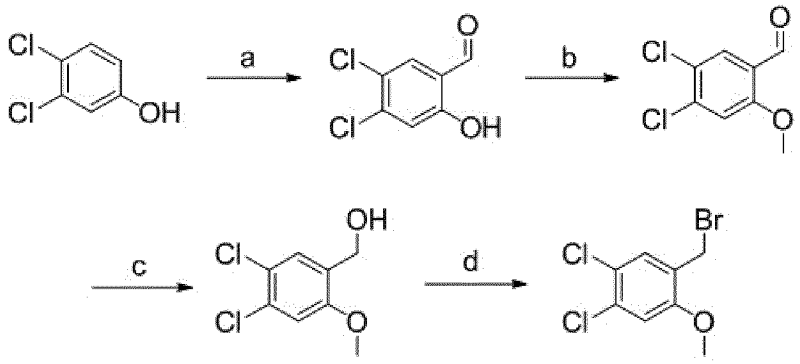
[0230] Репрезентативные примеры, приведенные ниже, призваны проиллюстрировать данное изобретение, но не имеют целью и не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения. Из полного объема этого документа, включая нижеприведенные примеры и процитированные в этом документе ссылки на

научные и патентные литературные источники, для специалиста в данной области будут очевидны различные модификации данного изобретения и иные варианты его реализации, в дополнение к показанным и описанным в этом документе. Необходимо учитывать, что содержание процитированных источников является включенным в этот документ посредством ссылки для иллюстрации уровня техники. Нижеприведенные примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения на примерах и указания, которые можно адаптировать для применения данного изобретения в различных вариантах его реализации и их эквивалентах.

Примеры

[0231] В примерах 1-5 описываются различные промежуточные соединения, используемые в синтезе типичных соединений Формулы I, описанных в этом документе.

Пример 1. Промежуточное соединение 1 (1-(Бромметил)-4,5-дихлор-2-метоксибензол)



Промежуточное соединение 1

[0232] Стадия а:

[0233] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (50,00 г, 306,75 ммоль) в метансульфоновой кислоте (35 мл) при комнатной температуре добавили гексаметилтетрамин (47,50 г, 337,40 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при температуре 110 ^{o}C в течение 30 минут. Реакционному раствору позволили остыть до комнатной температуры и и погасили водой (500 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 500 мл) и и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ДХМ (10/1) с получением 4,5-дихлор-2-гидроксибензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета (13,50 г, 23%): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,96 (s, 1H), 9,84 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 (s, 1H).

[0234] Стадия б:

[0235] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-гидроксибензальдегида (10,00 г, 52,35 ммоль) и K_2CO_3 (21,70 г, 157,06 ммоль) в ДМФ (100 мл) при комнатной температуре добавили CH_3I (11,10 г, 78,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30 ^oC в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 200 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 200 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (10,30 г, 96%): ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,32 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

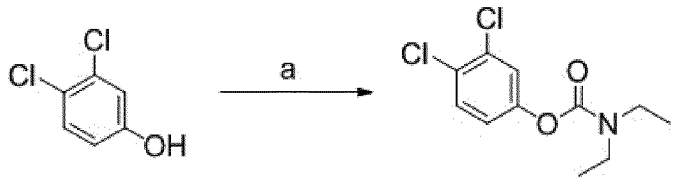
[0236] Стадия в:

[0237] К раствору 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегида (5,00 г, 24,39 ммоль) в EtOH (40 мл) и ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (1,80 г, 48,88 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, полученный раствор погасили водой (1 мл) при комнатной температуре и разбавили добавлением вспомогательного растворителя ЕА (80 мл) и воды (100 мл). Отделенный водный слой экстрагировали с помощью ЕА (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 80 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола в виде твердого вещества желтого цвета (5,0. г, без очистки), который использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

[0238] Стадия г:

[0239] К перемешиваемому раствору (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола (5,00 г, 24,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) при комнатной температуре добавили PBr_3 (13,10 г, 48,30 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, полученный раствор погасили водой (80 мл). Водный слой экстрагировали с помощью ЕА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 80 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (4/1) с получением промежуточного соединения 1 (1-(бромметил)-4,5-дихлор-2-метоксибензол) в виде масла светло-желтого цвета (5,00 г, 69%): ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Пример 2. Промежуточное соединение 2 (**3,4-Дихлорфенил *N,N*-диэтилкарбамат)**

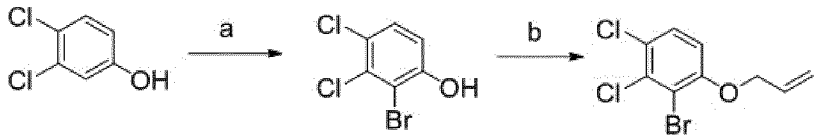


Промежуточное соединение 2

[0240] Стадия а:

[0241] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (50,00 г, 306,75 ммоль),ДМАП (74,95 г, 613,50 ммоль) и Et_3N (62,08 г, 613,50 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили диэтилкарбамоил хлорид (62,39 г, 460,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь разбавили водой (300 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью ЕА (3 х 500 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 х 200 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (40/1) с получением промежуточного соединения 2 (3,4-дихлорфенил *N,N*-диэтилкарбамат) в виде масла желтого цвета (72,00 г, 80%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 262, 264 (3 : 2), найдено 262, 264 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 3,42 (dq, *J* = 14,2, 7,2 Гц, 4H), 1,24 (dt, *J* = 14,8, 7,2 Гц, 6H).

Пример 3. Промежуточное соединение 3 (2-Бром-3,4-дихлор-1-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)



Промежуточное соединение 3

[0242] Стадия а:

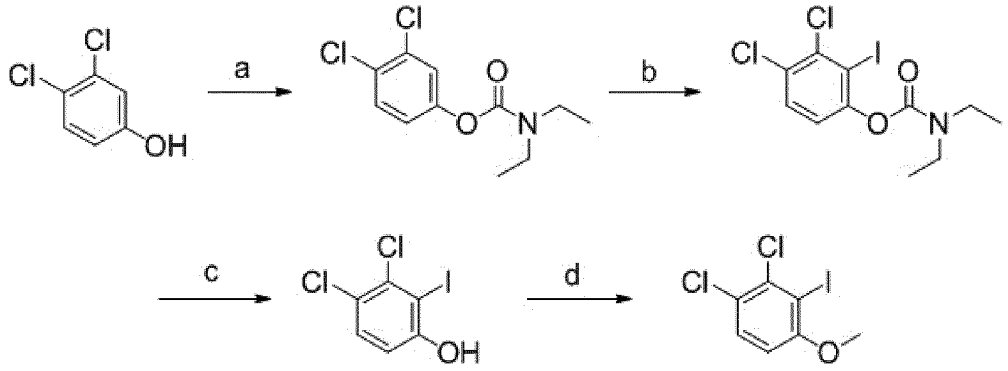
[0243] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (100,00 г, 613,49 ммоль) в ДХМ (1000 мл) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота добавили Br_2 (98,04 г, 613,49 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (500 мл) при температуре 0 °C. Полученную

смесь экстрагировали с помощью ЕА (6 х 400 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 х 400 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением смеси 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола в виде масла желтого цвета. Неочищенный продукт использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

[0244] Стадия б:

[0245] К перемешиваемому раствору смеси 2-бром-4,5-дихлорфенола и 2-бром-3,4-дихлорфенола (50,00 г, 206,71 ммоль) и K_2CO_3 (57,14 г, 413,41 ммоль) в ДМФ (500 мл) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили 3-бромпроп-1-ен (37,51 г, 310,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40 ^oC в инертной атмосфере азота. Полученную смесь разбавили водой (1,5 л) и экстрагировали с помощью ЕА (3 х 0,5 л). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (4 х 0,5 л), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ с получением промежуточного соединения 3 (2-бром-3,4-дихлор-1-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)в виде масла светло-желтого цвета(4,00 г, 6%): ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,50 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 4,2 Гц, 1H).

Пример 4. Промежуточное соединение 4 (1,2-Дихлор-3-йод-4-метоксибензол)



Промежуточное соединение 4

[0246] Стадия а:

[0247] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (50,00 г, 306,75 ммоль),ДМАП (74,95 г, 613,50 ммоль) и Et_3N (62,08 г, 613,50 ммоль) в ДХМ (500 мл) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили диэтилкарбамоил хлорид (62,39 г, 460,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при

комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь разбавили водой (300 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 500 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 200 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (40/1) с получением 3,4-дихлорфенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде масла желтого цвета (72,00 г, 80%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 262, 264 (3 : 2), найдено 262, 264 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 3,42 (dq, *J* = 14,2, 7,2 Гц, 4H), 1,24 (dt, *J* = 14,8, 7,2 Гц, 6H).

[0248] Стадия б:

[0249] К раствору DIPA (42,46 г, 419,64 ммоль) в ТГФ (400 мл) по каплям в течение 0,5 ч при -78 °C в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (29,32 г, 457,79 ммоль, 2,5 М в гексане). После перемешивания в течение 20 минут при температуре -78 °C, к полученному раствору добавили раствор 3,4-дихлорфенил *N,N*-диэтилкарбамата (100,00 г, 381,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям в течение 20 минут при температуре -78 °C. После добавления, полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч при -78 °C в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси добавили раствор I_2 (101,67 г, 400,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям в течение 0,5 ч при -78 °C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при -78 °C. Полученную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора Na_2SO_3 (300 мл) при температуре -78 °C и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 500 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 200 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (40/1) с получением 3,4-дихлор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (117,00 г, 79%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{11}H_{12}Cl_2INO_2$ $[M + H]^+$: 388, 390 (3 : 2), найдено 388, 390 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 3,55 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,42 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H).

[0250] Стадия в:

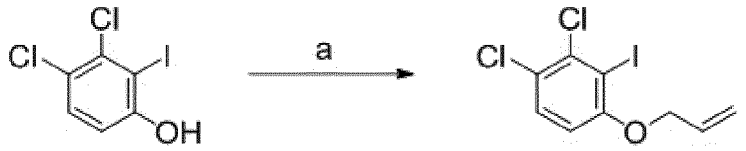
[0251] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-йодфенил *N,N*-диэтилкарбамата (65,80 г, 169,58 ммоль) в MeOH (100 мл) добавили раствор NaOH (67,82 г, 1695,75 ммоль) в H_2O (200 мл) при температуре 0 °C. Полученной смеси позволили нагреться до температуры 50 °C и перемешивали в течение 10 ч. Значение pH раствора

отрегулировали до 6~7 с помощью водного раствора HCl (1 *N*). Реакционную смесь разбавили водой (400 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью EA (3 x 400 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 100 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (40/1) с получением 3,4-дихлор-2-йодфенола в виде масла желтого цвета (47,00 г, 96%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H).

[0252] Стадия г:

[0253] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-йодфенола (100,00 г, 346,15 ммоль) в ДМФ (300 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили CH_3I (73,70 г, 519,23 ммоль) и K_2CO_3 (95,68 г, 692,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь разбавили водой (500 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью EA (3 x 600 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 1000 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (20/1) с получением промежуточного соединения 4 (1,2-дихлор-3-йод-4-метоксибензол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (88,00 г, 84%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

Пример 5. Промежуточное соединение 5 (1,2-Дихлор-3-йод-4-(проп-2-ен-1-илокси)бензол)



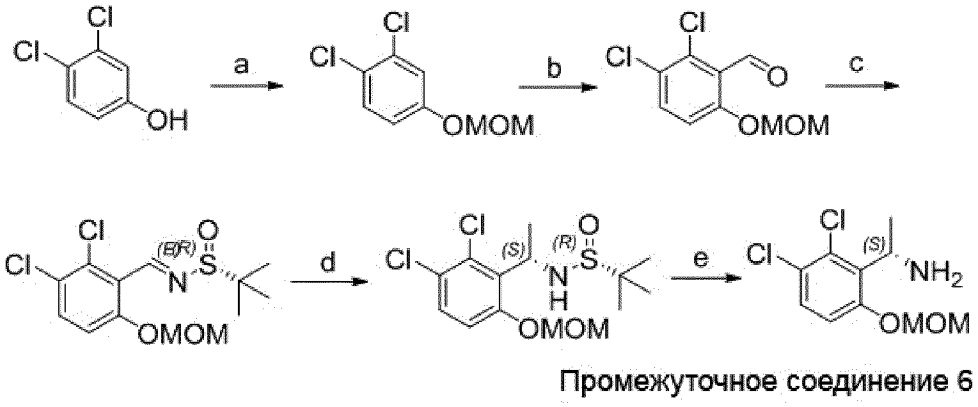
Промежуточное соединение 5

[0254] Стадия а:

[0255] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-йодфенола (25,00 г, 86,54 ммоль) и K_2CO_3 (35,88 г, 259,61 ммоль) в ДМФ (100 мл) по каплям при комнатной температуре добавили 3-бромпроп-1-ен (15,70 г, 129,81 ммоль). Полученной смеси позволили нагреться до температуры 40 °C и перемешивали в течение 4 ч в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавили водой (300 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью EA (3 x 500 мл).

Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 500 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением промежуточного соединения 5 (1,2-дихлор-3-йод-4-(проп-2-ен-1-илокси)бензол) в виде твердого вещества желтого цвета (16,00 г, 50%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,49 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,17-6,00 (m, 1H), 5,54 (dt, *J* = 17,3, 1,7 Гц, 1H), 5,31 (dt, *J* = 10,7, 1,7 Гц, 1H), 4,65 (dd, *J* = 4,0, 2,3 Гц, 2H).

Пример 6. Промежуточное соединение 6 ((1*S*)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этанамин)



[0256] Стадия а:

[0257] К перемешиваемой смеси 3,4-дихлорфенола (100 г, 0,61 моль) и K_2CO_3 (254 г, 1,84 моль) в ДМФ (1 л) по каплям при температуре 0 °C добавили MOM-Cl (61,2 г, 0,92 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, разбавили водой (1 л) и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 1 л). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 1 л) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (100/1) с получением 1,2-дихлор-4-(метоксиметокси)бензола в виде бесцветного масла (118 г, 93%):^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

[0258] Стадия б:

[0259] К перемешиваемому раствору 1,2-дихлор-4-(метоксиметокси)бензола (30,0 г, 0,14 моль) в ТГФ (400 мл) по каплям в течение 30 минут при температуре -78 °C в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (58,0 мл, 0,14 моль, 2,5 *M* в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °C затем ДМФ (21,2 г, 0,29 моль)

добавили по каплям в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали при -78 °C в течение еще 1 ч, погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (500 мл) при температуре 0 °C и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 500 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 500 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (12/1) с получением 2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)бензальдегида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (26,5 г, 78%):^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 10,49 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

[0260] Стадия в:

[0261] К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)бензальдегида (5,00 г, 21,3 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,87 г, 31,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили $Ti(OEt)_4$ (14,6 г, 63,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, погасили с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и отфильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью ЕА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента используя ПЭ/ЕА (3/1) с получением (*R*)-*N*-[[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла светло-желтого цвета (5,60 г, 70%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_3S$ $[M + H]^+$: 338, 338 (3 : 2) найдено 338, 338 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,33 (s, 9H).

[0262] Стадия г:

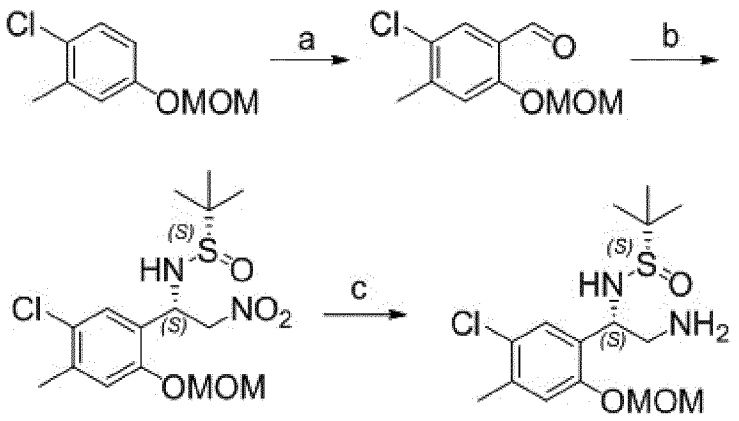
[0263] К перемешиваемому раствору (*R*)-*N*-[(1*E*)-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]метилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,00 г, 5,91 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота добавили CH_3MgBr (17,7 мл, 17,7 ммоль, 1 *M* в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 60 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, в качестве элюента используя 53% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-[2,3-дихлор-6-

(метоксиметокси)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла желтого цвета (1,20 г, 57%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{21}Cl_2NO_3S$ $[M + H]^+$: 354, 356 (3 : 2) найдено 354, 356 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, *J* = 9,7 Гц, 2H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,73 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,21 (s, 9H).

[0264] Стадия д:

[0265] К перемешиваемому раствору (*R*)-*N*-[(*1S*)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,20 г, 3,39 ммоль) в MeOH (9 мл) добавили водный раствор HCl (2 *N*, 3,00 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 17% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением промежуточного соединения 6 ((1*S*)-1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этанамин) в виде масла светло-желтого цвета (0,600 г, 49%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{10}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 250, 252 (3 : 2) найдено 250, 252 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,78 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 1,51 (dd, *J* = 7,0, 0,6 Гц, 3H).

Пример 7. Промежуточное соединение 7 ((*S*)-*N*-[(*1S*)-2-амино-1-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид)



Промежуточное соединение 7

[0266] Стадия а:

[0267] К перемешиваемому раствору 1-хлор-4-(метоксиметокси)-2-метилбензола (25,0 г, 0,13 моль) в ТГФ (300 мл) по каплям при температуре -78 °C в течение 30 минут в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (53,6 мл, 0,13 моль, 2,5 *M* в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч затем по каплям в течение 20 минут при температуре -78 °C добавили ДМФ (19,6 г, 0,27 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (300 мл) при

температуре 0 °C и экстрагировали с помощью EA (3 x 300 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 300 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента используя ПЭ/EA (12/1) с получением 5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилбензальдегида в виде твердого вещества желтого цвета (21,0 г, 73%): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

[0268] Стадия б:

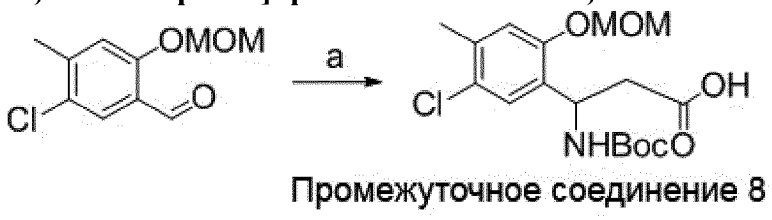
[0269] К перемешиваемому раствору 5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилбензальдегида (3,00 г, 14,0 ммоль) и (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,54 г, 21,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили Ti(O*i*-Pr)$_4$ (11,9 г, 41,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 часов, погасили с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и отфильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EA (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении, и смешали с CH_3NO_2 (30 мл) и K_2CO_3 (19,3 г, 140 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 60 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, в качестве элюента используя 60% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением (*S*)-*N*-[(1*S*)-1-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]-2-нитроэтил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла желтого цвета (5,00 г, 94%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{23}ClN_2O_5S$ $[M + H]^+$: 379, 381 (3 : 1) найдено 379, 381 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,28-5,23 (m, 2H), 4,96 (dd, *J* = 12,8, 6,4 Гц, 1H), 4,90-4,77 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

[0270] Стадия в:

[0271] К перемешиваемому раствору (*S*)-*N*-[(*1S*)-1-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]-2-нитроэтил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,00 г, 13,2 ммоль) в AcOH (50 мл) добавили Zn (13,0 г, 198 ммоль) по частям при температуре 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и отфильтровали. Отфильтрованный осадок промыли с помощью EA (3 x 30 мл) и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 45% АЦН в воде (плюс 10 mM NH_4HCO_3)с получением

промежуточного соединения 7 ((*S*)-*N*-[(1*S*)-2-амино-1-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид) в виде масла желтого цвета (2,60 г, 56,47%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{25}ClN_2O_3S$ $[M + H]^+$: 349, 351 (3 : 1) найдено 349, 351 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,06-4,98 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Пример 8. Промежуточное соединение 8 (3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-3-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]пропионовая кислота)

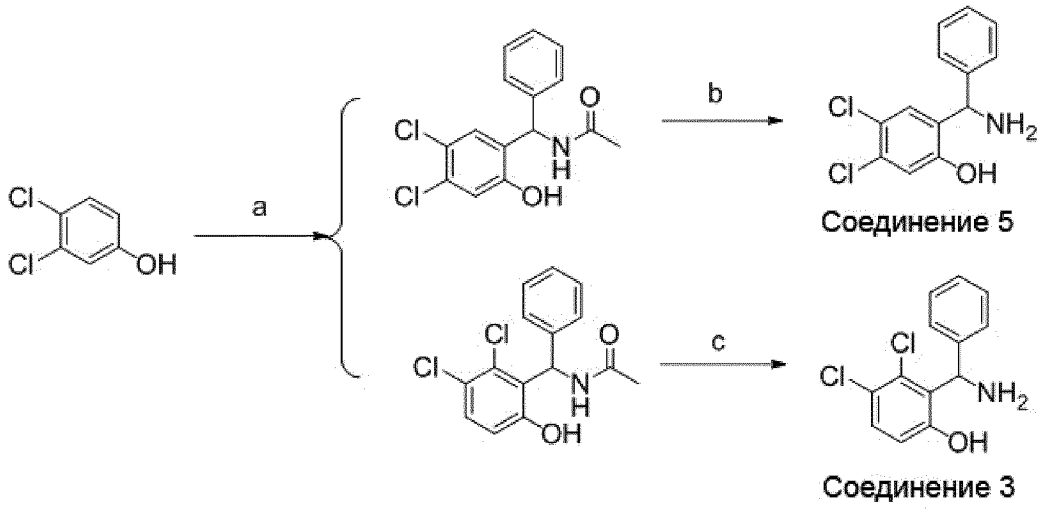


[0272] Стадия a:

[0273] К раствору 5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилбензальдегида (0,300 г, 1,40 ммоль) в EtOH (6 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили малоновую кислоту (0,160 г, 1,54 ммоль) и $AcONH_4$ (0,220 г, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 8 ч и подщелочили с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ до значения pH 8. Boc_2O (0,300 г, 1,38 ммоль) добавили к смеси, перемешивали в течение 2 часов и экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, в качестве элюента используя 30% АЦН в воде (плюс 20 mM NH_4HCO_3) с получением промежуточного соединения 8 (3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-3-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]пропионовая кислота) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,130 г, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{24}ClNO_6$ $[M + H]^+$: 374, 376 (3 : 1) найдено 374, 376 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H), 5,19-5,08 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

[0274] Примеры 9-66 описывают получение типичных соединений по Формуле I, описанных в этом документе.

Пример 9. Соединение 3 (2-[амино(фенил)метил]-3,4-дихлорфенол) и Соединение 5 (2-[амино(фенил)метил]-4,5-дихлорфенол)



[0275] Стадия а:

[0276] К смеси 3, 4-дихлорфенола (1,00 г, 6,13 ммоль), бензальдегида (0,65 г, 6,13 ммоль) и ацетамида (0,44 г, 7,36 ммоль) добавили $AlCl_3$ (0,13 г, 0,90 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (5 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/2) с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(фенил)метил]ацетамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,35 г, 18%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 310, 312 (3 : 2), найдено 310, 312 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,33 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,92 (s, 3H) и *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(фенил)метил]ацетамидав виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,25 г, 13%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 310, 312 (3 : 2), найдено 310, 312 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 8,30 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,33-7,26 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 3H), 6,86 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 1,98 (s, 3H).

[0277] Стадия б:

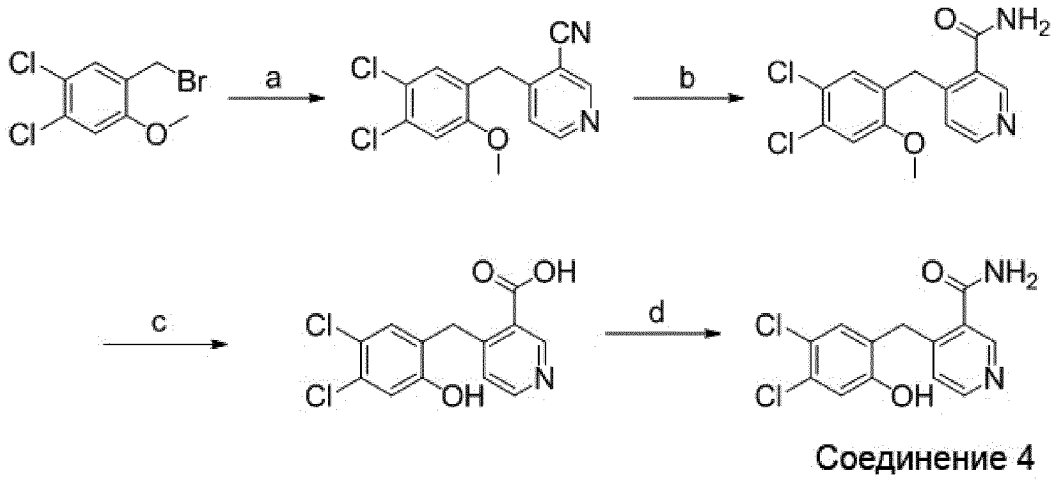
[0278] Раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(фенил)метил]ацетамида (42 мг, 0,14 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 3 мл) перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью Pre-HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза А: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от

55% B до 74% B в течение 6,5 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 5,85 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 5 (2-[амино(фенил)метил]-4,5-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (7,9 мг, 21%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO$ [M + ч - 17]$^+$: 251, 253 (3 : 2), найдено 251, 253 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45-7,34 (m, 4H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,35 (s, 1H).

[0279] Стадия в:

[0280] Раствор *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(фенил)метил]ацетамида (0,25 г, 0,81 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 8 мл) перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью Pre-HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 55% B до 74% B в течение 6,50 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 5,85 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 3 (2-[амино(фенил)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (120 мг, 53%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO$ [M + ч - 17]$^+$: 251, 253 (3 : 2), найдено 251, 253 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,51-7,42 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H).

Пример 10. Соединение 4 (4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид)



[0281] Стадия а:

[0282] Смесь 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-карбонитрила (0,20 г, 0,89 ммоль), промежуточного соединения 1 (0,20 г, 0,74 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (86 мг, 0,07 ммоль) и Na_2CO_3 (0,24 г, 2,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали

в течение 2 часов при температуре 80 °C в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4.После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/EA (2/1) с получением 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиридин-3-карбонитрила в виде твердого вещества грязно-белого цвета (82 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 293, 295 (3 : 2), найдено 293, 295 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

[0283] Стадия б:

[0284] Смесь 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиридин-3-карбонитрила (82 мг, 0,28 ммоль), H_2O_2 (95 мг, 2,80 ммоль, 30% в воде) и NaOH (11 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4.После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (12/1) с получением 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (63 мг, 69%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

[0285] Стадия в:

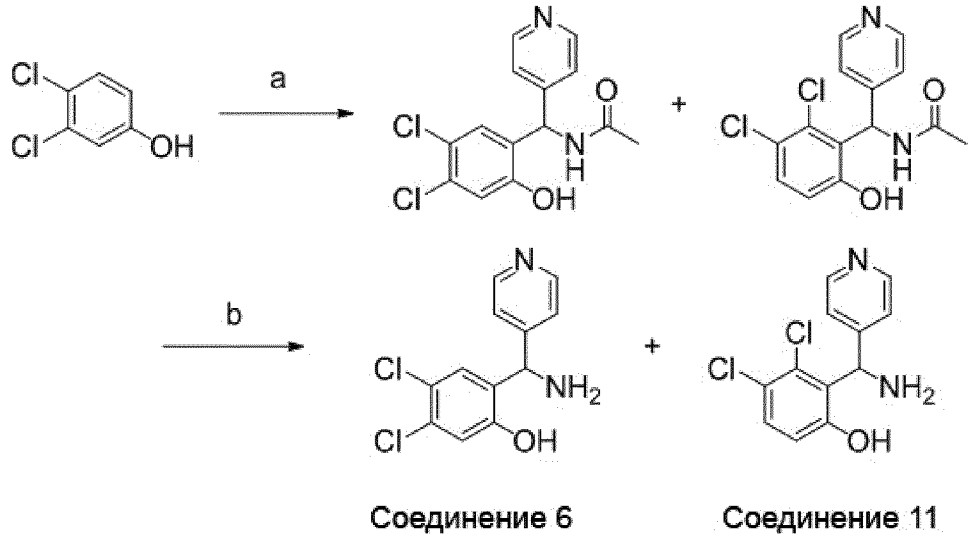
[0286] Раствор 4-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамида (30 мг, 0,10 ммоль) в водном растворе HI (57%, 1,5 мл) перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили водой (5 мл) и нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (20 мл) до значения pH 7. Смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4.После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением 4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиридин-3-карбоксильной кислоты в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20 мг, 70%):

LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_9Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$ 298, 300 (3 : 2), найдено 298, 300 (3 : 2).

[0287] Стадия г:

[0288] К перемешиваемому раствору 4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиридин-3-карбоксильной кислоты (20 мг, 0,07 ммоль), HATU (51 мг, 0,13 ммоль) и TEA (13 мг, 0,13 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили NH_3(0,34 мл, 0,14 ммоль, 0,4 М в 1,4-диоксане) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью MeOH (0,5 мл). Полученный растворочистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 27% B до 48% B в течение 9 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 7,10 минут. Объединенные фракции, содержащие желаемый продукт, упарили при пониженном давлении с получением Соединения 4 (4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиридин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (2 мг, 10%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 297, 299 (3 : 2), найдено 297, 299 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,17 (s, 2H).

Пример 11. Соединение 6 (2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол**); и Соединение 11 (**2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол**)**



[0289] Стадия а:

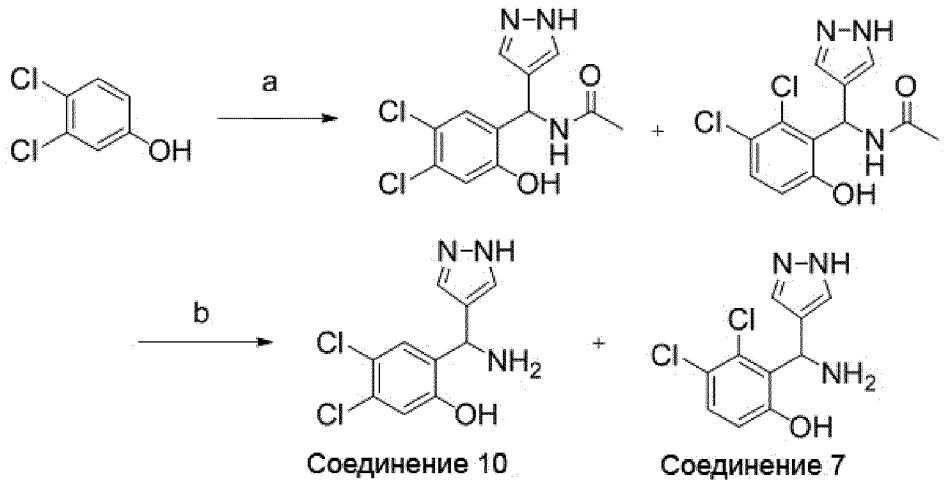
[0290] К смеси 3, 4-дихлорфенола (2,00 г, 12,27 ммоль), пиридин-4-карбальдегида (13,14 г, 12,27 моль) и ацетамида (0,87 г, 14,72 моль) добавили $AlCl_3$ (0,25 г, 1,80 ммоль)

при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (5 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очистили с помощью Pre-TLC, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением смеси *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида и *N*-[(2, 3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (0,12 г, 3%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2).

[0291] Стадия б:

[0292] Раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида и *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида (0,12 г, 0,39 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 3 мл) перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью Pre-HPLC при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 27% B до 67% B в течение 9 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: RT_1: 7,67 минут; RT_2: 8,43 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт при 7,67 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 6 (2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (8,5 мг, 6%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 269, 271 (3 : 2), найдено 269, 271 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,49 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,24 (s, 1H). Фракции, содержащие желаемый продукт при 8,43 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 11 (2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (28,5 мг, 20%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 269, 271 (3 : 2), найдено 269, 271 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,58-8,47 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,07 (br, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,66 (s, 1H).

Пример 12. Соединение 7 (2-[амино(1*H*-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол**); и Соединение 10 (**2-[амино(1*H*-пиразол-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол**)**



[0293] Стадия а:

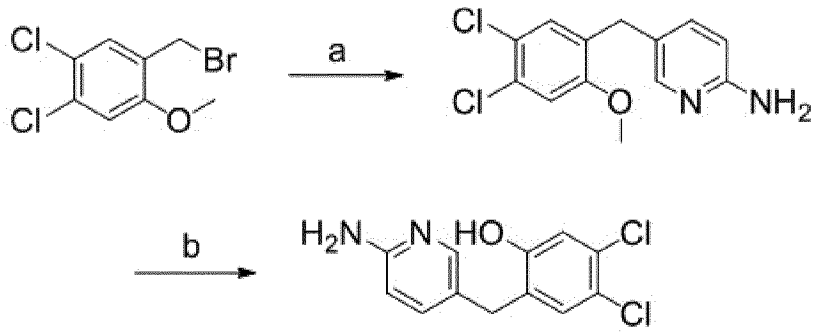
[0294] К смеси 3,4-дихлорфенола (1,00 г, 6,13 моль), 1*H*-пиразол-4-карбальдегида (0,59 г, 6,13 моль) и ацетамида (0,43 г, 7,36 моль) при комнатной температуре добавили $AlCl_3$ (0,13 г, 0,90 ммоль). Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (5 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/2) с получением смеси *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1*H*-пиразол-4-ил)метил]ацетамида и *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(*1*H-пиразол-4-ил)метил]ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета (1,00 г, 54%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 300, 302 (3 : 2), найдено 300, 302 (3 : 2).

[0295] Стадия б:

[0296] Раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(1*H*-пиразол-4-ил)метил]ацетамида и *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(1*H*-пиразол-4-ил)метил]ацетамида (0,50 г, 1,67 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 10 мл) перемешивали при 100 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью Pre-HPLC при следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C_{18} OBD Column, 19 мм x 100 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 12% B до 28% B в течение 12 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: RT_1: 8,05 минут; RT_2: 10,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт при 8,05 минут собрали и упарили

при пониженном давлении с получением Соединения 10 (2-[амино(1*H*-пиразол-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (56,4 мг, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{10}H_9Cl_2N_3O$ [M + ч - 17]$^+$: 241, 243 (3 : 2), найдено 241, 243 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,74 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,75 (s, 1H). Фракции, содержащие желаемый продукт при 10,25 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 7 (2-[амино(1*H*-пиразол-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (102,4 мг, 17%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{10}H_9Cl_2N_3O$ [M + ч - 17]$^+$ 241, 243 (3 : 2), найдено 241, 243 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,79 (s, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,11 (s, 1H).

Пример 13. Соединение 8 (2-[(6-аминопиридин-3-ил)метил]-4,5-дихлорфенол)



Соединение 8

[0297] Стадия а:

[0298] К раствору промежуточного соединения 1 (0,30 г, 1,11 ммоль) и 5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амина (0,29 г, 1,33 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1 мл) добавили Na_2CO_3 (0,35 г, 3,33 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (81 мг, 0,11 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали с помощью азота три раза. После перемешивания в течение 2 часов при температуре 80 °C в инертной атмосфере азота, полученную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 40% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением 5-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиридин-2-амина в виде твердого вещества коричневого цвета (0,24 г, 68%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 283, 285 (3 : 2), найдено 283, 285; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (s, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 2H).

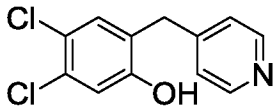
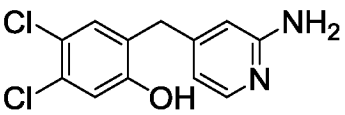
[0299] Стадия б:

[0300] К раствору 5-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]пиридин-2-амина (0,12 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота

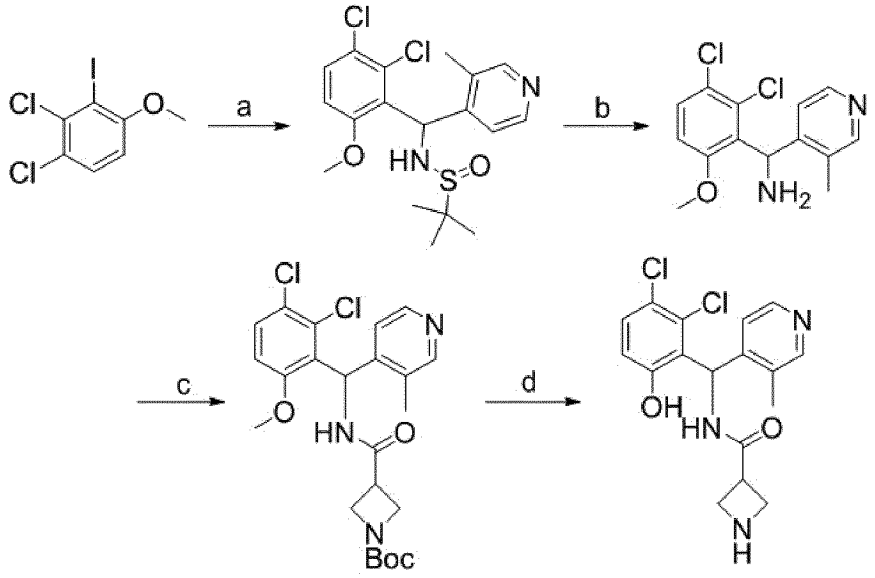
добавили BBr_3 (0,42 г, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь погасили с помощью ледяной волы (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 80% B в течение 9 минут, детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,74 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 8 (2-[(6-аминопиридин-3-ил)метил]-4,5-дихлорфенол) в виде твердого вещества коричневого цвета (26,2 мг, 22%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$ 269, 271 (3 : 2), найдено 269, 271 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39-7,09 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,35 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,77 (s, 2H), 3,59 (s, 2H).

[0301] Соединения в Таблице 1 ниже получили способом, аналогичным описанному способу получению Соединения 8, начиная с Промежуточного соединения 1 и соответствующих борных кислот, которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 1

Номер соединения	**Структура**	**Химическое название**	**MS: $(M + H)^+$&^{1}H ЯМР**
1		2-[(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 254, 256 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,49-8,35 (m, 2H), 7,347,28 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,97 (s, 2H).
2		2-[(2-аминопиридин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 269, 271 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,51-10,33 (m, 1H), 7,82 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 7,66 (brs, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,87 (s, 2H).

Пример 14. Соединение 9 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(3-метилпиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид)



Соединение 9

[0302] Стадия а:

[0303] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4 (0,81 г, 2,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям при температуре -78 °С в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (1,3 мл, 3,25 ммоль, 2,5 М в гексане). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси добавили 2-метил-*N*-[(1*Z*)-(3-метилпиридин-4-ил)метилиден]пропан-2-сульфинамид (0,40 г, 1,78 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям в течение 5 минут при температуре -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при -78 °С. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (50 мл) при температуре -78 °С. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 х 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 х 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 50% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(3-метилпиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла светло-желтого цвета (0,80 г, 90%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 401, 403 (3 : 2), найдено 401, 403 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,63 (dd, *J* = 9,0, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 1,1 Гц, 9H).

[0304] Стадия б:

[0305] К перемешиваемому раствору *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(3-метилпиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,25 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) по каплям при комнатной температуре добавили водный раствор HCl (4 *N*, 1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении с получением 1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)метанамина в виде масла светло-желтого цвета (0,50 г, без очистки), который использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 297, 299 (3 : 2), найдено 297, 299 (3 : 2).

[0306] Стадия в:

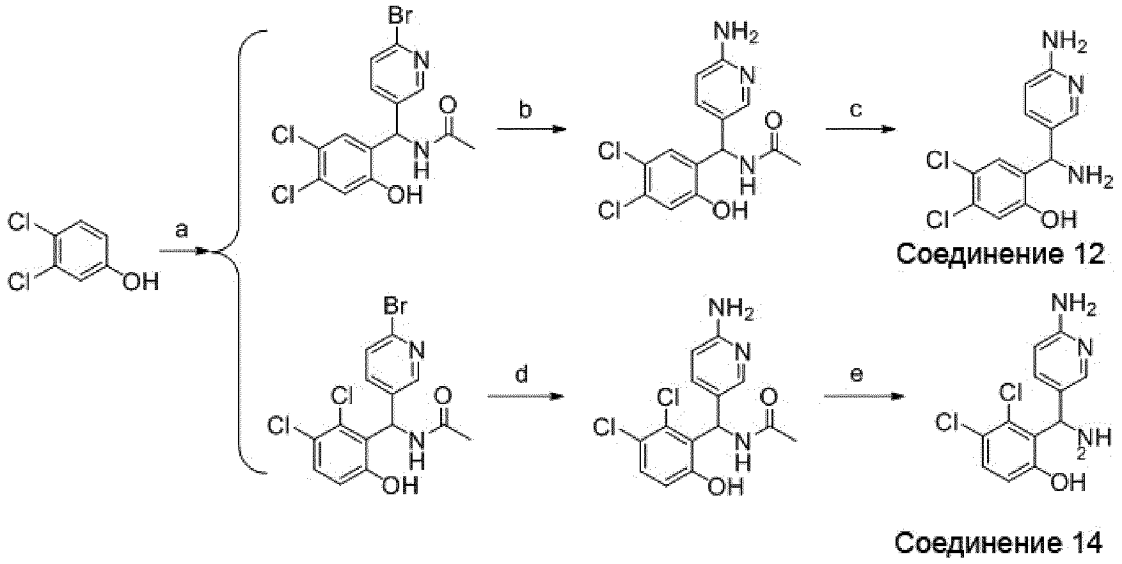
[0307] К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоксильной кислоты (0,51 г, 2,52 ммоль) и HATU (1,28 г, 3,37 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили 1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-(3-метилпиридин-4-ил)метанамин (0,37 г, 1,25 ммоль) и TEA (0,51 г, 5,05 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор погасили водой (30 мл) при комнатной температуре и экстрагировали с помощью EA (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 50% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(3-метилпиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,46 г, 57% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 480, 482 (3 : 2), найдено 480, 482 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73-8,57 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 4,20-4,09 (m, 3H), 4,04 (dd, *J* = 16,2, 9,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[0308] Стадия г:

[0309] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(3-метилпиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили BBr_3 (0,31 г, 1,25 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 40 °C в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили с помощью MeOH (3 мл) при температуре 0 °C. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная

фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 33% В в течение 7 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 6,63 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 9 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(3-метилпиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества фиолетового цвета (4 мг, 2%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ [M + H]$^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (s, 2H), 7,97 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,38-4,22 (m, 3H), 4,16 (dd, *J* = 10,9, 6,8 Гц, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Пример 15. Соединение 12 (2-[амино(6-аминопиридин-3-ил)метил]-4,5-дихлорфенол); и Соединение 14 (2-[амино(6-аминопиридин-3-ил)метил]-3,4-дихлорфенол)



[0310] Стадия а:

[0311] Смесь 3,4-дихлорфенола (0,50 г, 3,07 ммоль), 6-бромпиридин-3-карбальдегида (0,57 г, 3,07 ммоль), ацетамида (0,22 г, 3,68 ммоль) и $AlCl_3$ (61 мг, 0,46 ммоль) перемешивали в течение 1,5 ч при 110 °C в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (5 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/2) с получением *N*-[(6-бромпиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета (0,13 г, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{11}BrCl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1), найдено 389, 391, 393 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,4 Гц,

1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,56-7,41 (m, 2H), 6,92-6,79 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). И *N*-((6-бромпиридин-3-ил)(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил)ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета (0,17 г, 12%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{11}BrCl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 389, 391, 393 (2 : 3 : 1), найдено 389, 391, 393 (2 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,32-8,24 (m, 1H), 7,67-7,46 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,30 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H).

[0312] Стадия б:

[0313] Дегазированную смесь *N*-[(6-бромпиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,13 г, 0,33 ммоль), трифторацетамида (75 мг, 0,67 ммоль), метил[2-(метиламино)этил]амина (88 мг, 1,00 ммоль), CuI (6 мг, 0,03 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,33 мг, 1,00 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали в течение 2 часов при температуре 80 °C в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (v/v=10/1, 3 x 20 мл). Затем объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением *N*-[(6-аминопиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета (32 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2), найдено 326, 328 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,90 (s, 2H), 1,90 (s, 3H).

[0314] Стадия в:

[0315] Раствор *N*-[(6-аминопиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида (31 мг, 0,10 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 2 мл) перемешивали в течение 4 ч при 80 °C. Реакционный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 27% B до 49% B в течение 6,5 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 5,73 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 12 (2-[амино(6-аминопиридин-3-ил)метил]-4,5-дихлорфенол) в виде твердого вещества желтого цвета (8,9 мг, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для

$C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 2), найдено 284, 286 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H).

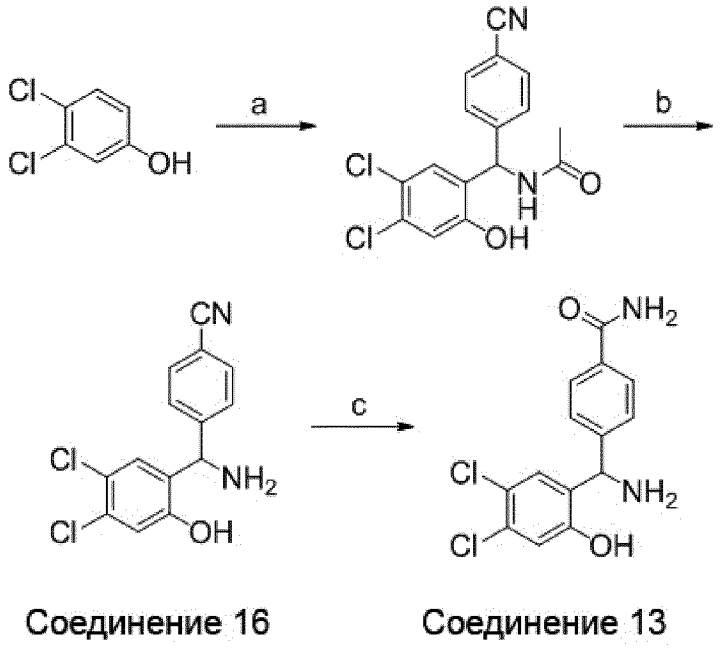
[0316] Стадия г:

[0317] Дегазированную смесь *N*-[(6-бромпиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,17 г, 0,43 ммоль), трифторацетамида (98 мг, 0,88 ммоль), метил[2-(метиламино)этил]амина (0,12 г, 1,31 ммоль), CuI (8 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,43 г, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при температуре 80 °C в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ/MeOH (v/v=10/1, 3 x 20 мл). Затем объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением *N*-((6-аминопиридин-3-ил)(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил)ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета (38 мг, 23%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2), найдено 326, 328 (3 : 2).

[0318] Стадия д:

[0319] Раствор *N*-[(6-аминопиридин-3-ил)(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]ацетамида (38 мг, 0,12 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 2 мл) перемешивали в течение 4 ч при 80 °C. Реакционный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 6% B до 58% B в течение 9 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 9,12 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 14 (2-[амино(6-аминопиридин-3-ил)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (17 мг, 52%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 2), найдено 284, 286 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H).

Пример 16. Соединение 13 (4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]бензамид); и Соединение 16 (4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]бензонитрил)



[0320] Стадия а:

[0321] Смесь 3,4-дихлорфенола (1,50 г, 9,20 ммоль), 4-формилбензонитрила (1,20 г, 9,20 ммоль), ацетамида (0,65 г, 11,04 ммоль) и $AlCl_3$ (0,18 г, 1,38 ммоль) перемешивали при 110 °C в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (5 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/4) с получением *N*-[(4-cyanoфенил) (4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил] ацетамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,36 г, 12%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 335, 337 (3 : 2), найдено 335, 337 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,51 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,38 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 1,94 (s, 3H).

[0322] Стадия б:

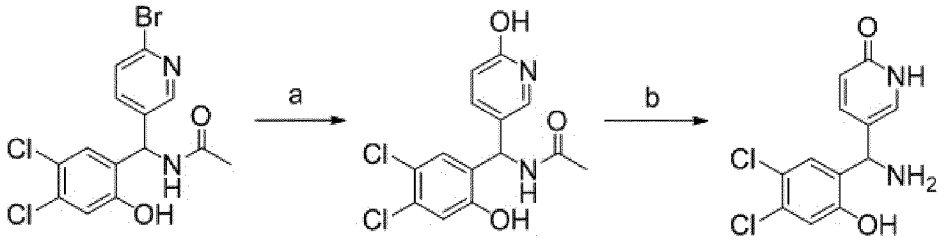
[0323] Раствор *N*-[(4-цианофенил) (4, 5-дихлор-2-гидроксифенил) метил] ацетамида (0,36 г, 1,07 моль) в водном растворе HCl (6 *N*, 15 мл) перемешивали при 100 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 45% АЦН в воде с 20 ммоль/л NH_4HCO_3 с получением Соединения 16 (4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]бензонитрил) в виде

твердого вещества грязно-белого цвета (0,14 г, 45%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{10}Cl_2N_2O$ [M + ч - 17]$^+$: 276, 278 (3 : 2), найдено 276, 278 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,31 (s, 1H)

[0324] Стадия в:

[0325] К перемешиваемой смеси 4-[амино (4, 5-дихлор-2-гидроксифенил) метил] бензонитрила (50 мг, 0,17 ммоль) и K_2CO_3 (47 мг, 0,34 ммоль) в ДМСО (3 мл) при температуре 0 °C добавили H_2O_2 (23 мг, 0,68 ммоль, 30% в воде). Затем реакционную смесь постепенно охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут. Полученную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% B до 43% B в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,43 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 13 (4-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]бензамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (15,9 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ [M + ч - 17]$^+$: 294, 296 (3 : 2), найдено 294, 296 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,40 (s, 1H).

Пример 17. Соединение 15 (5-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-1,2-дигидропиридин-2-он)



Соединение 15

[0326] Стадия а:

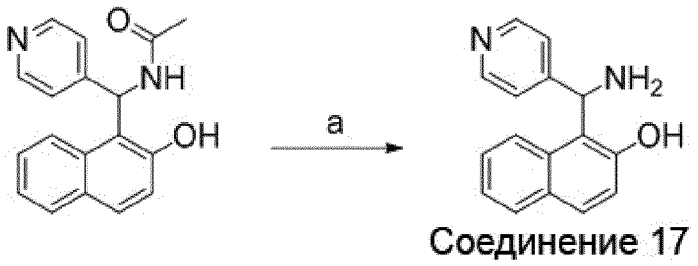
[0327] Дегазированную смесь N-[(6-бромпиридин-3-ил)(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]ацетамида (0,51 г, 1,32 ммоль), (E)-N-

(фенилметилиден)гидроксиламина (0,21 г, 1,71 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,12 г, 0,13 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при температуре 80 °C в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и вылили в воду (30 мл). Смесь экстрагировали с помощью со-растворителя ДХМ/MeOH (v/v=10/1, 3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метил]ацетамида в виде масла светло-желтого цвета (0,26 г, 59%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 327, 329 (3 : 2), найдено 327, 329 (3 : 2).

[0328] Стадия б:

[0329] Раствор *N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(6-гидроксипиридин-3-ил)метил]ацетамида (65 мг, 0,20 ммоль) в водном растворе HCl (6 *N*, 2 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80 °C в инертной атмосфере азота. Реакционный раствор упарили при пониженном давлении, остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% B до 68% B в течение 6,5 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 5,07 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 15 (5-[амино(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-1,2-дигидропиридин-2-он) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20 мг, 35%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + ч - 17]^+$: 268, 270 (3 : 2), найдено 268, 270 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,64 (dd, *J* = 9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H).

Пример 18. Соединение 17 (1-[амино(пиридин-4-ил)метил]нафтален-2-ол)



[0330] Стадия а:

[0331] Раствор *N*-[(2-гидроксинафтален-1-ил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида (50 мг, 0,17 ммоль) в концентрированной HCl (0,6 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100 °C в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, реакционный раствор разбавили водой (20 мл) при комнатной температуре и отрегулировали значение pH до 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (8/1) с получением Соединения 17 (1-[амино(пиридин-4-ил)метил]нафтален-2-ол) в виде твердого вещества желтого цвета(1,5 мг, 3%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{14}N_2O$ [M + H]$^+$: 251 найдено 251; ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46-8,40 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,81-7,70 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,18 (s, 1H).

Пример 19. Соединение 19 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид); и
Соединение 20 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид**)**

[0332] Стадия a:

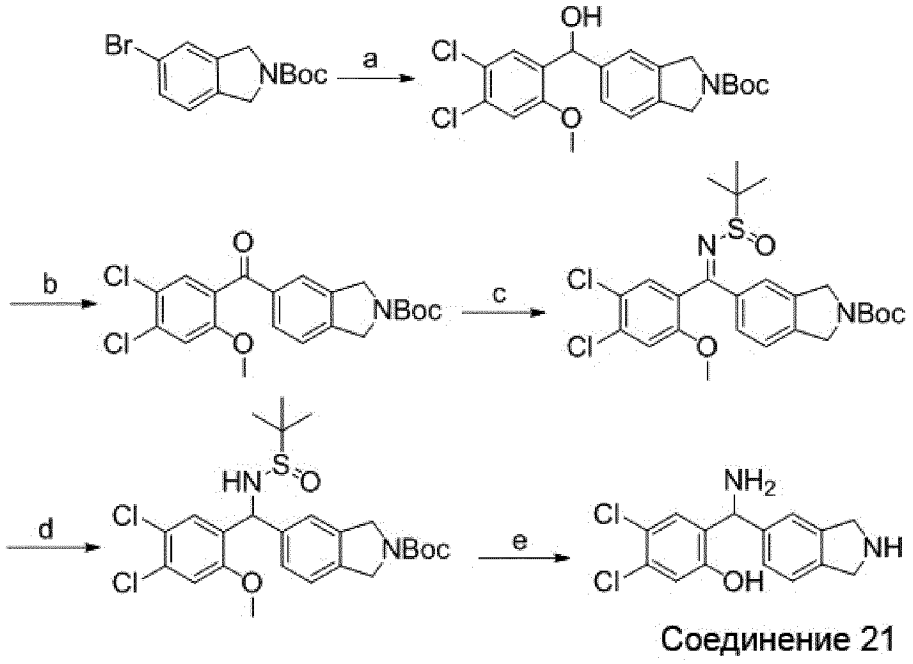
[0333] К смеси 3, 4-дихлорфенола (2,00 г, 12,27 ммоль), пиридин-4-карбальдегида (13,14 г, 12,27 моль) и ацетамида (0,87 г, 14,72 моль) добавили $AlCl_3$ (0,25 г, 1,84 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь погасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (5 x 50 мл). Комбинированные органические слои высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от

28% B до 35% B в течение 7 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: Rt_1: 5,00 минут, Rt_2: 5,18 минут.

[0334] Более ранние фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 20 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета(50 мг, 1,31%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M+H]^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,79-8,69 (m, 2H), 8,57 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95-7,83 (m, 3H), 6,93-6,88 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

[0335] Более поздние фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 19 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (22 мг, 0,6%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,54-8,39 (m, 2H), 7,36-7,20 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,07 (s, 3H).

Пример 20. Соединение 21 (2-[амино(2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил)метил]-4,5-дихлорфенол**)**



[0336] Стадия a:

[0337] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 5-бром-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата (0,87 г, 2,93 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям при температуре -75 °C в инертной атмосфере аргона добавили *n*-BuLi (1,2 мл, 2,93 ммоль, 2,5 M в гексане). К этому раствору добавили 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегид (0,50 г, 2,44 ммоль) по каплям в течение 30 минут при температуре -75 °C. Реакционную смесь перемешивали в

течение 1 ч при -75 °C в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл) при температуре -75 °C и разбавили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (2 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 70% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 5-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,64 г, 55%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{21}H_{23}Cl_2NO_4$ [M + ч - 56]$^+$: 368, 370 (3 : 2), найдено 368, 370 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (s, 1H), 7,30-7,16 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,67-4,56 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

[0338] Стадия б:

[0339] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 5-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)(гидрокси)метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата (0,64 г, 1,51 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавили реагент Десса-Мартина (0,96 г, 2,26 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (5 мл) при комнатной температуре и разбавили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (2 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (2 x 30 мл) солевого раствора (2 x 30 мл) и затем и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 80% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 5-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,56 г, 79%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{21}H_{21}Cl_2NO_4$ [M + ч -15]$^+$: 407, 409 (3 : 2), найдено 407, 409 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 17,0, 8,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,79-4,66 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

[0340] Стадия в:

[0341] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 5-(4,5-дихлор-2-метоксибензоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата (0,56 г, 1,33 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (0,91 г, 3,98 ммоль) в ТГФ (10 мл) по частям при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили 2-метилпропан-2-сульфинамид (0,24 г, 1,99 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 70 °C в инертной атмосфере азота. После охлаждения до комнатной

температуры, полученный раствор погасили водой (30 мл) и отфильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 5-[(1*E*)-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,69 г, без очистки), который использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 525, 527 (3 : 2), найдено 525, 527 (3 : 2).

[0342] Стадия г:

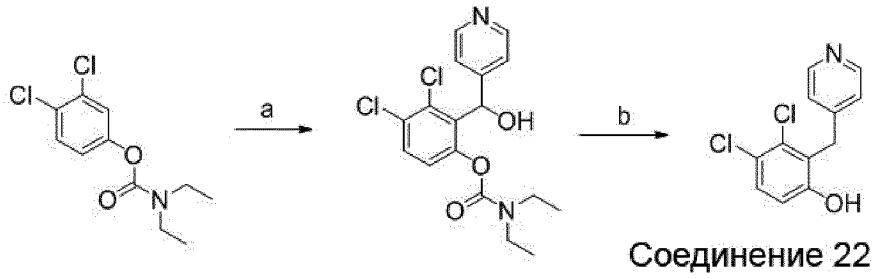
[0343] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 5-[(1*E*)-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата (0,69 г, 1,31 ммоль) в MeOH (5 мл) по частям при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (0,20 г, 5,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью воды (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 50% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 5-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,40 г, 51% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_4S$ $[M + H]^+$: 527, 529 (3 : 2), найдено 527, 529 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74-4,54 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,30 (s, 9H).

[0344] Стадия д:

[0345] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 5-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]метил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-2-карбоксилата (80 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) по каплям при комнатной температуре добавили BBr_3 (0,30 г, 1,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (5 мл) при комнатной температуре. Смесь нейтрализовали до значения pH 9 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученный раствор упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость

потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 50% B в течение 6,5 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,83 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 21 (2-[амино(2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил)метил]-4,5-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (33 мг, 49%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311 (3 : 2), найдено 309, 311 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,58-7,48 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,67 (s, 4H).

Пример 21. Соединение 22 (3,4-дихлор-2-[(пиридин-4-ил)метил]фенол**)**



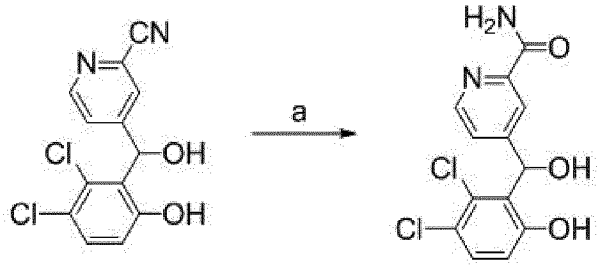
[0346] Стадия a:

[0347] К перемешиваемому раствору DIPA (1,16 г, 11,44 моль) в ТГФ (10 мл) при температуре -78 °C в инертной атмосфере аргона добавили *n*-BuLi (4,58 мл, 11,45 ммоль, 2,5 M в гексане). Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Затем к этому раствору добавили раствор промежуточного соединения 2 (2,00 г, 7,63 ммоль) в ТГФ (15 мл) и перемешивали в течение 1 ч при -65 °C. Затем добавили раствор пиридин-4-карбальдегида (0,98 г, 9,16 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученному раствору позволили медленно в течение 1 ч нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили водой (5 мл) при комнатной температуре и разбавили водой (80 мл). Отделенный водный слой экстрагировали с помощью EA (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (15/1) с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 27% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением 3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенил *N,N*-диэтилкарбамата в виде твердого вещества желтого цвета (1,10 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 369, 371 (3 : 2), найдено 369, 371 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (s, 1H), 8,72-8,37 (m, 2H), 7,60-7,28 (m, 2H), 7,20 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,54-3,05 (m, 4H), 1,44-0,92 (m, 6H).

[0348] Стадия б:

[0349] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенил *N*,*N*-диэтилкарбамата (0,20 г, 0,540 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили Et_3SiH (0,63 г, 5,42 моль) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (0,77 г, 5,42 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 50 °C в течение 16 ч. Реакцию погасили с помощью MeOH (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) в следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 60% B в течение 6 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 4,70 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 22 (3,4-дихлор-2-[(пиридин-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (43,9 мг, 22%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_9Cl_2NO$ $[M + H]^+$: 254, 256 (3 : 2), найдено 254, 256 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,69-8,65 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H).

Пример 22. Соединение 23 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси) метил]пиридин-2-карбоксамид)



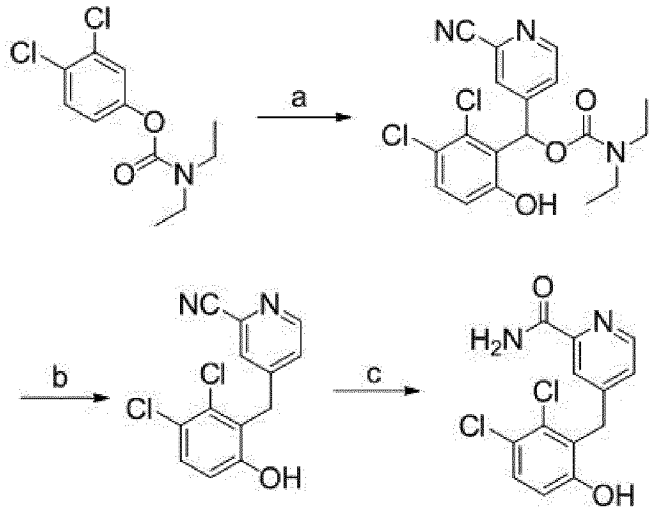
Соединение 23

[0350] Стадия а:

[0351] Раствор 4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-карбонитрила (0,20 г, 0,68 ммоль) и NaOH (0,27 г, 6,78 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость

потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 28% B в течение 10 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,21 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 23 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (40,3 мг, 14%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 313, 315 (3 : 2), найдено 313, 315 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)δ 8,59 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H).

Пример 23. Соединение 24 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамид**)**



Соединение 24

[0352] Стадия a:

[0353] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (1,00 г, 3,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) при температуре -78 °C в инертной атмосфере аргона добавили LDA (2,3 мл, 4,58 ммоль, 2 M в ТГФ/гексане). Реакцию перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. Затем добавили раствор 4-формилпиридин-2-карбонитрила (0,60 г, 4,58 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакцию перемешивали при температуре от -78 °C до -65 °C в течение 1 ч. Реакцию погасили водой (1 мл) и разбавили добавлением со-растворителя ЕА (50 мл) и вода (50 мл). Отделившийся водный раствор экстрагировали с помощью ЕА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (3/1) с получением (2-цианопиридин-4-ил)(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил *N*,*N*-диэтилкарбамата в виде

твердого вещества желтого цвета (0,70 г, 46%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{17}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 394, 396 (3 : 2), найдено 394, 396 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,67 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,53-3,17 (m, 4H), 1,23-1,00 (m, 6H).

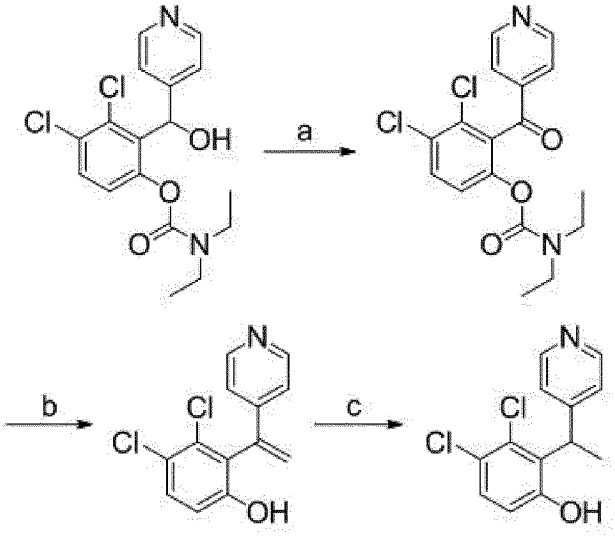
[0354] Стадия б:

[0355] К перемешиваемому раствору (2-цианопиридин-4-ил)(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил *N*,*N*-диэтилкарбамата (0,25 г, 0,63 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили Et_3SiH (0,74 г, 6,34 ммоль) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,35 г, 9,51 ммоль). Реакцию перемешивали при 50 °C в течение 3 ч в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь разбавили со-растворителем ЕА (30 мл) и водой (30 мл). Отделившийся водный раствор экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением 4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбонитрила в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,15 г, 59%):LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_8Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 279, 281 (3 : 2), найдено 279, 281 (3 : 2); $^{1\,ч}$ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H).

[0356] Стадия в:

[0357] К перемешиваемому раствору 4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбонитрила (0,13 г, 0,47 ммоль) и NaOH (37 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили H_2O_2 (31,7 мг, 0,93 ммоль, 30% в воде) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора Na_2SO_3 (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 45% В до 70% В в течение 6 минут; детектор: 254/210 нм; время удерживания: 4,90 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 24 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил]пиридин-2-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (72 мг, 52%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 297, 299 (3 : 2), найдено 297, 299 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H).

Пример 24. Соединение 25 (3,4-дихлор-2-[1-(пиридин-4-ил)этил]фенол**)**



[0358] Стадия а:

[0359] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенил N,N-диэтилкарбамата (0,30 г, 0,81 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавили CrO_3 (0,24 г, 2,43 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавили с ЕА (30 мл) и водой (30 мл). Отделившийся водный раствор экстрагировали с помощью ЕА (3 х 30 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (3 х 20 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенил *N*,*N*-диэтилкарбамата в виде масла светло-желтого цвета (0,15 г, 50%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 367, 369 (3 : 2), найдено 367, 369; ^{1}ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 4,9 Гц, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3,18 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,08 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 1,06-0,89 (m, 6H).

[0360] Стадия б:

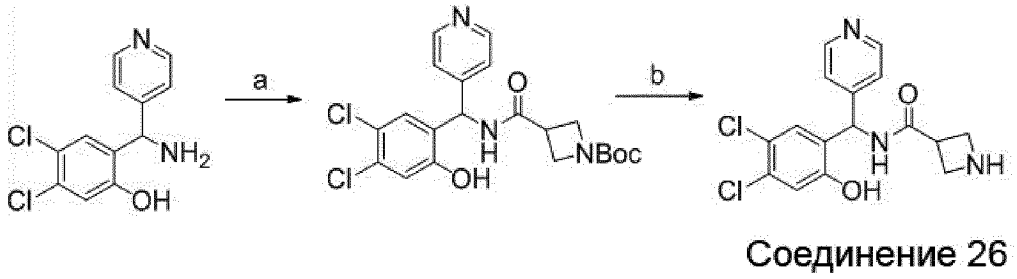
[0361] К перемешиваемой смеси метилтрифенилфосфоний бромида (0,52 г, 1,46 ммоль) в ТГФ (10 мл) при температуре 0 °C в инертной атмосфере аргона добавили *t*-BuOK (0,21 г, 1,87 ммоль). Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 15 минут. Затем к раствору добавили 3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенил*N*,*N*-диэтилкарбамат (0,23 г, 0,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C до комнатной температуры дополнительно 1 ч. Реакционную смесь погасили водой (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии,

используя в качестве элюента 21% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением 3,4-дихлор-2-[1-(пиридин-4-ил)этенил]фенола в виде масла светло-желтого цвета (70 мг, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_9Cl_2NO$ $[M + H]^+$: 266, 268 (3 : 2), найдено 266, 268 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,89 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,8 Гц, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H).

[0362] Стадия в:

[0363] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-[1-(пиридин-4-ил)этенил]фенола (70 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (2 мл) добавили PtO_2 (60 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере водорода(1,5 атм). Полученную смесь отфильтровали и фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 55% B до 70% B в течение 6 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 5,57 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 25 (3,4-дихлор-2-[1-(пиридин-4-ил)этил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (21,5 мг, 30%). LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO$ $[M + H]^+$: 268, 270 (3 : 2), найдено 268, 270 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44-8,33 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 4,99 (q, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,76 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Пример 25. Соединение 26 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид)



[0364] Стадия а:

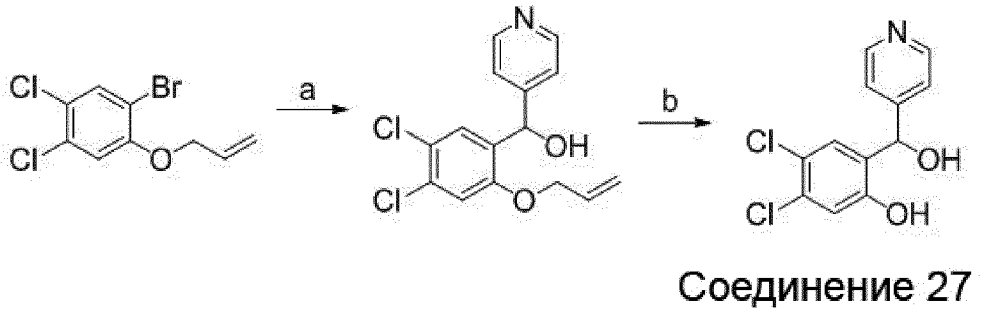
[0365] К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоксильной кислоты (81 мг, 0,40 ммоль) и CDI (65 мг, 0,40 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-4,5-дихлорфенол (Соединение 6) (90 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов

при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (5 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 50% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 3-[[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета(27 мг, 14%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 452, 454 (3 : 2), найдено 452, 454 (3 : 2).

[0366] Стадия б:

[0367] Смесь *tert*-бутил 3-[[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (26 мг, 0,06 ммоль) и ТФА (1 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 5% В до 40% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,11 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 26 (*N*-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (9,1 мг, 25%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2$$[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2), найдено 352, 354 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,70 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,33-4,23 (m, 3H), 4,20 (dd, J = 10,8, 6,8 Гц, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H).

Пример 26. Соединение 27 (4,5-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенол**)**



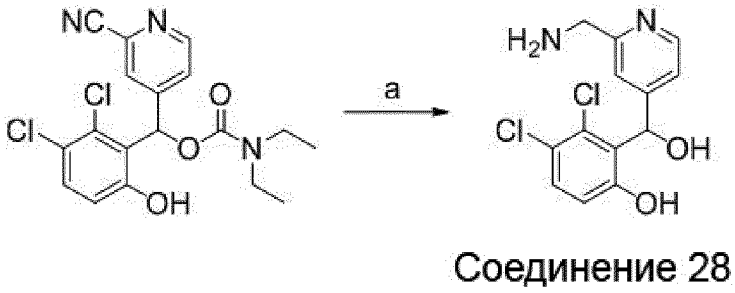
[0368] Стадия а:

[0369] К перемешиваемому раствору 1-бром-4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)бензол (0,20 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (5 мл) при температуре -20 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (0,43 мл, 0,86 ммоль, 2 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре -20 °C в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси по каплям в течение 10 минут при температуре -20 °C добавили раствор пиридин-4-карбальдегида (0,15 г, 1,42 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 60% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением [4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метанола в виде масла светло-желтого цвета (0,15 г, 68%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 310, 312 (3 : 2), найдено 310, 312 (3 : 2).

[0370] Стадия б:

[0371] К перемешиваемому раствору $Pd(PPh_3)_4$ (12 мг, 0,01 ммоль) и[4,5-дихлор-2-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метанола (0,33 г, 1,06 ммоль) в ТГФ (5 мл)) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили $NaBH_4$ (80 мг, 2,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (1 мл). Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 30% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,22 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 27 (4,5-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (100 мг, 35%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_9Cl_2NO_2[M + H]^+$: 270, 272 (3 : 2), найдено 270, 272 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 8,07 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,25 (s, 1H).

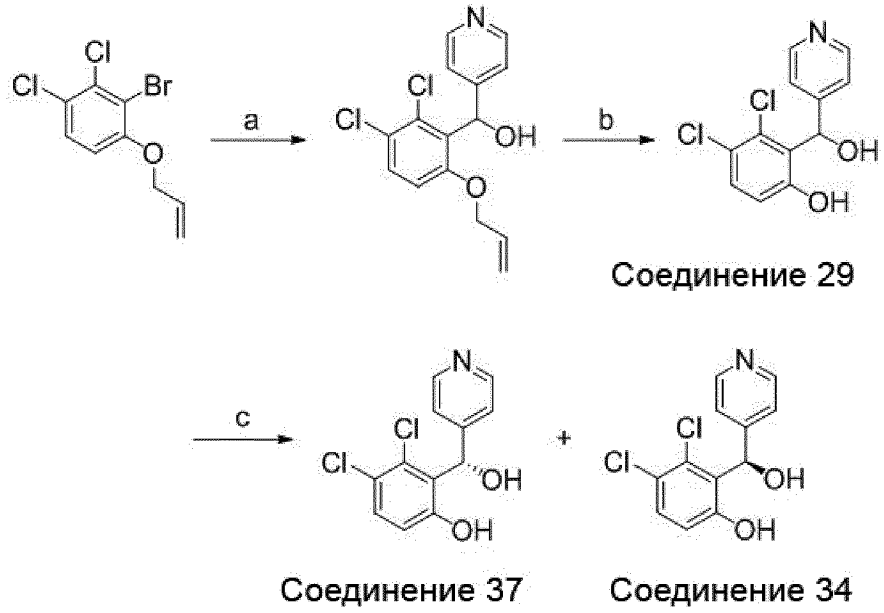
Пример 27. Соединение 28 (2-[[2-(аминометил)пиридин-4-ил](гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол**)**



[0372] Стадия а:

[0373] К перемешиваемому раствору (2-цианопиридин-4-ил)(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)метил *N*,*N*-диэтилкарбамат (0,1 г, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили DIBAl-H (2,5 мл, 2,53 ммоль, 1 М в толуол) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 70 ^{o}C в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью водного раствора HCl (2 *N*, 20 мл) и разбавили добавлением EA (3 x 20 мл). Органический раствор экстрагировали с помощью водного HCl (2 *N*, 2 x 20 мл). Объединенные органические слои упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% B до 35% B в течение 6 минут; детектор: UV: 210 нм; время удерживания: 4,77 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 28 (2-[[2-(аминометил)пиридин-4-ил](гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (27,5 мг, 26%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 299, 301(3 : 2), найдено 299, 301 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,26 (s, 2H).

Пример 28. Соединение 29 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенол); Соединение 37 (3,4-дихлор-2-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенол изомер 1); и Соединение 34 (3,4-дихлор-2-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенол изомер 2)



[0374] Абсолютные конфигурации Соединения 34 и 37 были присвоены произвольно.

[0375] Стадия а:

[0376] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,50 г, 1,77 ммоль) в ТГФ (6 мл) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере аргона добавили *i*-PrMgCl (1,3 мл, 2,66 ммоль, 2М в ТГФ). После перемешивания в течение 0,5 ч при температуре 0 °C, пиридин-4-карбальдегид (0,28 г, 2,66 ммоль) добавили при температуре 0 °C. Затем реакцию перемешивали при 0 °C дополнительно 1 ч. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Затем комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метанола в виде твердого вещества желтого цвета (0,26 г, 44%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 310, 312 (3 : 2), найдено 310, 312 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,47-8,39 (m, 2H), 7,49 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,39 (dt, *J* = 4,8, 1,2 Гц, 2H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,89-5,70 (m, 1H), 5,26-5,11 (m, 2H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H).

[0377] Стадия б:

[0378] К перемешиваемому раствору $Pd(PPh_3)_4$ (19 мг, 0,02 ммоль) и [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метанола (0,26 г, 0,84 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили $NaBH_4$ (63 мг, 1,67 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (2 мл). Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 10% B до 55% B в течение 5,5 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 4,90 минут. Объединенные фракции, содержащие желаемый продукт, упарили при пониженном давлении с получением Соединения 29 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенол) (0,15 г, 66%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 270, 272 (3 : 2), найдено 270, 272 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74-8,68 (m, 2H), 7,98 (dt, *J* = 5,3, 1,1 Гц, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H).

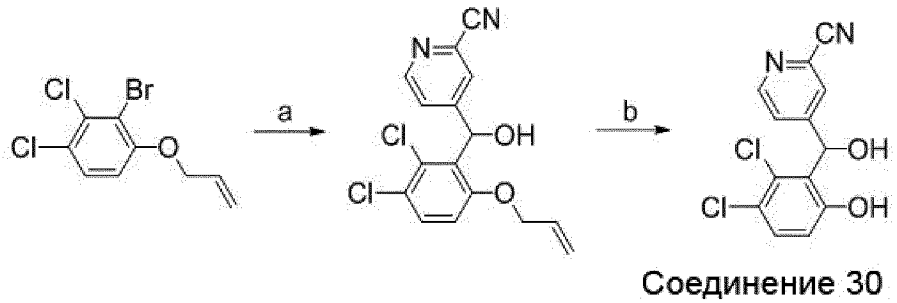
[0379] Стадия в:

[0380] The 3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-4-ил)метил]фенол (0,15 г, 0,41 ммоль) разделили с помощью Prep-Chiral HPLC при следующих условиях: колонка: Chiralpak IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: Hex (плюс 0,1% ТФА), мобильная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B в течение 22 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 13,78 минут; RT_2: 17,75 минут; Temperature: 25 °C.

[0381] Более ранний энантиомер, элюируемый через 13,78 минут был получен и идентифицирован как Соединение 37 (3,4-дихлор-2-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенол изомер 1) в виде твердого вещества фиолетового цвета (47 мг, 31%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 270, 272 (3 : 2), найдено 270, 272 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 7,98 (dd, *J* = 6,3, 1,4 Гц, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H).

[0382] Более поздний энантиомер, элюируемый через 17,75 минут был получен и идентифицирован как Соединение 34 (3,4-дихлор-2-(гидрокси(пиридин-4-ил)метил)фенол изомер 2) в виде твердого вещества фиолетового цвета (55,7 мг, 37%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 270, 272 (3 : 2), найдено 270, 272 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74-8,68 (m, 2H), 7,98 (dt, *J* = 5,5, 1,1 Гц, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H).

Пример 29. Соединение 30 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-карбонитрил)



[0383] Стадия а:

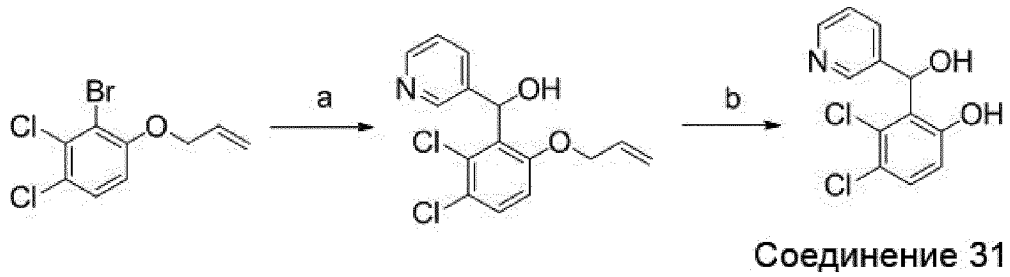
[0384] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,80 г, 2,84 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям при температуре -10 °С в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgBr (1,7 мл, 3,40 ммоль, 2 М в ТГФ). После перемешивания в течение 1 ч, к реакционному раствору при температуре -10 °С по каплям добавили раствор 4-формилпиридин-2-карбонитрила (0,45 г, 3,40 ммоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при температуре -10 °С в течение 1 ч. Полученный раствор погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 х 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 х 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением 4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиридин-2-карбонитрила в виде масла желтого цвета (0,48 г, 50%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 335, 337 (3 : 2), найдено 335, 337 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76-8,61 (m, 1H), 7,68 (dt, *J* = 1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,86-5,68 (m, 1H), 5,40-5,27 (m, 1H), 5,21 (dd, *J* = 17,3, 1,6 Гц, 1H), 4,62-4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 12,3, 5,6 Гц, 1H).

[0385] Стадия б:

[0386] К перемешиваемой смеси 4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиридин-2-карбонитрил (0,13 г, 0,39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (45 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили $NaBH_4$ (29 мг, 0,78 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре, реакционную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (15 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3 х 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 х 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток

очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 52% B до 57% B в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,21 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 30 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-карбонитрил) в виде твердого вещества розового цвета (5,3 мг, 5%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_8Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 295, 297 (3 : 2), найдено 295, 297 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67-8,56 (m, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H).

Пример 30. Соединение 31 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-3-ил)метил]фенол**)**



[0387] Стадия a:

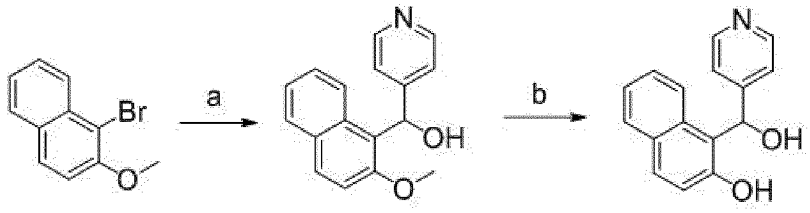
[0388] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,50 г, 1,77 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям при температуре -30 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (1,07 мл, 2,13 ммоль, 2 M в ТГФ) и перемешивали в течение 30 минут. К вышеописанной смеси по каплям при температуре -30 °C в инертной атмосфере азота добавили раствор пиридин-3-карбальдегида (0,38 г, 3,55 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученному раствору позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 60% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-3-ил)метанола в виде масла желтого цвета(0,50 г, 91%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 310, 312 (3 : 2), найдено 310, 312 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,83-8,66 (m, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,2, 5,7 Гц, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,02 (d, *J*

= 9,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,94-5,75 (m, 1H), 5,27-5,14 (m, 2H), 4,56 (dd, *J* = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 12,7, 5,8 Гц, 1H).

[0389] Стадия б:

[0390] К перемешиваемому раствору $Pd(PPh_3)_4$ (13 мг, 0,01 ммоль) и [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-3-ил)метанола (0,35 г, 1,13 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили $NaBH_4$ (64 мг, 1,69 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 25% B в течение 6 минут; детектор: UV 210 нм; время удерживания: 5,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 31 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиридин-3-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,17 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 270, 272 (3 : 2), найдено 270, 272 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,87 (dd, *J* = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 8,75-8,68 (m, 1H), 8,43-8,38 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H).

Пример 31. Соединение 32 (1-[гидроксил(пиридин-4-ил)метил]нафтален-2-ол)



Соединение 32

[0391] Стадия а:

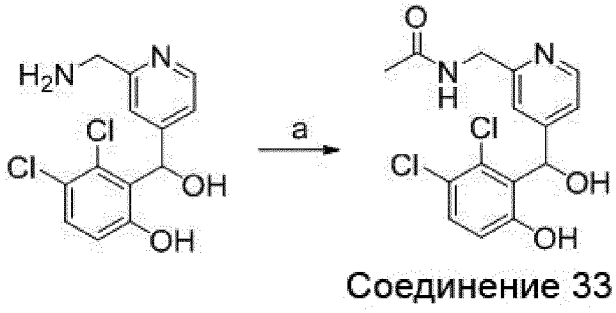
[0392] К раствору 1-бром-2-метоксинафталена (0,50 г, 2,11 ммоль) в ТГФ (8 мл), по каплям при температуре -65 °C в инертной атмосфере азотадобавили *n*-BuLi (0,9 мл, 2,25 ммоль, 2,5 M в гексане). Реакцию перемешивали при -65 °C в течение 0,5 ч. Затем пиридин-4-карбальдегид (0,27 г, 2,53 ммоль) добавили при температуре -65 °C. Реакцию перемешивали при -65 °C в течение 0,5 ч, и затем нагрели до комнатной температуры в течение 0,5 ч. После перемешивания в течение дополнительных 0,5 ч при комнатной температуре, реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 20 мл). Органические фазы объединили и

высушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровали и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 40% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением (2-метоксинафтален-1-ил)(пиридин-4-ил)метанол в виде светло-коричневого масла (0,32 г, 57%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{15}NO_2$ $[M + H]^+$: 266, найдено 266; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 2H), 8,12-7,75 (m, 5H), 7,61-7,27 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 3,89 (s, 3H).

[0393] Стадия б:

[0394] К перемешиваемому раствору (2-метоксинафтален-1-ил)(пиридин-4-ил)метанола (0,10 г, 0,38 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили BBr_3 (0,5 мл, 5,29 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (8 мл) и затем смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 19 мм x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 18% B до 20% B в течение 6 минут; детектор: UV 210 нм; время удерживания: 4,98 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 32 (1-[гидроксил(пиридин-4-ил)метил]нафтален-2-ол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (44 мг, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{13}NO_2$ $[M + H]^+$: 252, найдено 252; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,73-8,52 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,83-7,69 (m, 4H), 7,32-7,15 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,72-6,50 (br, 1H).

Пример 32. Соединение 33 (*N*-([4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-ил]метил)ацетамид)

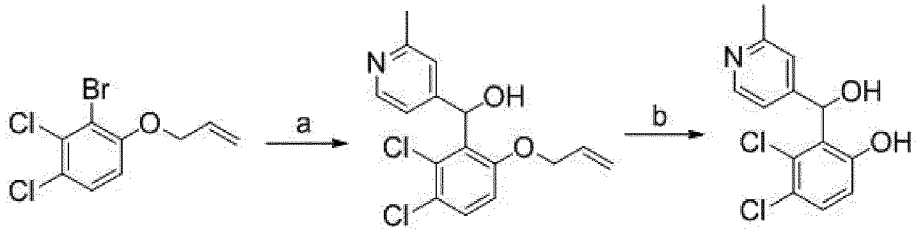


[0395] Стадия а:

[0396] К перемешиваемому раствору 2-[[2-(аминометил)пиридин-4-ил](гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенола (90 мг, 0,30 ммоль) и Ac_2O (61 мг, 0,60 ммоль) в MeOH (1 мл) добавили Et_3N (61 мг, 0,60 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток растворили в MeOH (1 мл), и затем добавили раствор NaOH (84 мг, 2,11 ммоль) в воде (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 18% B до 23% B в течение 6 минут; детектор: UV: 210 нм; время удерживания: 5,13 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 33 (*N*-([4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-ил]метил)ацетамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (47,3 мг, 31%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 341, 343 (3 : 2), найдено 341, 343(3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,58 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

Пример 33. Соединение 35 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(2-метилпиридин-4-ил)метил]фенол**)**



Соединение 35

[0397] Стадия a:

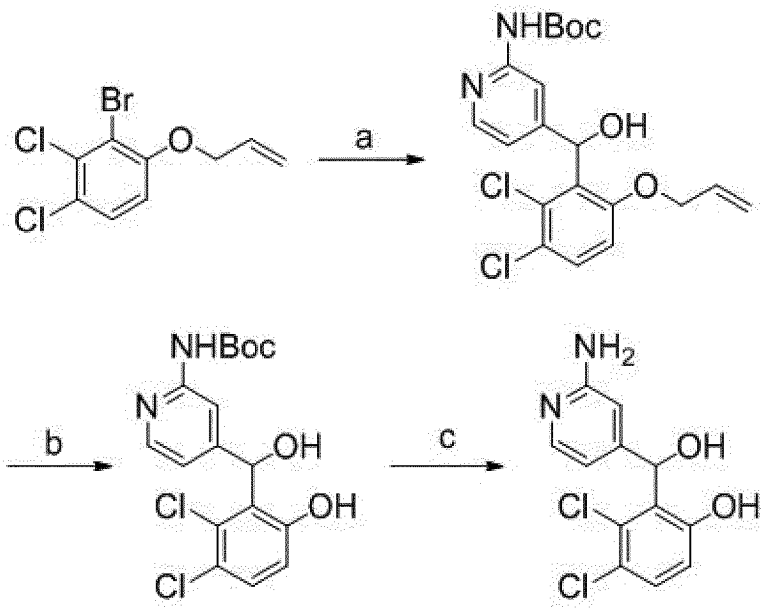
[0398] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,50 г, 1,77 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям при температуре -25 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (1,35 мл, 2,70 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -25 °C в инертной атмосфере азота. Затем добавили 2-метилпиридин-4-карбальдегид (0,32 г, 2,66 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (2/1) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](2-

метилпиридин-4-ил)метанол в виде твердого вещества желтого цвета (0,40 г, 70%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 324, 326 (3 : 2), найдено 324, 326 (3 : 2).

[0399] Стадия б:

[0400] К перемешиваемому раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](2-метилпиридин-4-ил)метанола (0,40 г, 1,23 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (29 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили $NaBH_4$ (70 мг, 1,85 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент:10% B до 50% B в течение 5,5 минут; детектор: UV: 254/210 нм; время удерживания: 5,23 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 35 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(2-метилпиридин-4-ил)метил]фенол)в виде твердого вещества грязно-белого цвета(0,20 г, 59%):LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 2), найдено 284, 286 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,84 (dd, *J* = 6,3, 1,8 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H).

Пример 34. Соединение 36 (2-[(2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол**)**



Соединение 36

[0401] Стадия а:

[0402] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,50 г, 1,77 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям при температуре -20 °C в инертной атмосфере азота добавили*i*-PrMgCl (1,1 мл, 2,12 ммоль, 2 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре -20 °C в инертной атмосфере азота. К этому раствору добавили *tert*-бутил *N*-(4-формилпиридин-2-ил)карбамат (0,59 г, 2,66 ммоль) при температуре -20 °C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (2/1) с получением *tert*-бутил *N*-(4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиридин-2-ил)карбамата в виде твердого вещества желтого цвета(0,30 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 425, 427 (3 : 2), найдено 425, 427 (3 : 2).

[0403] Стадия б:

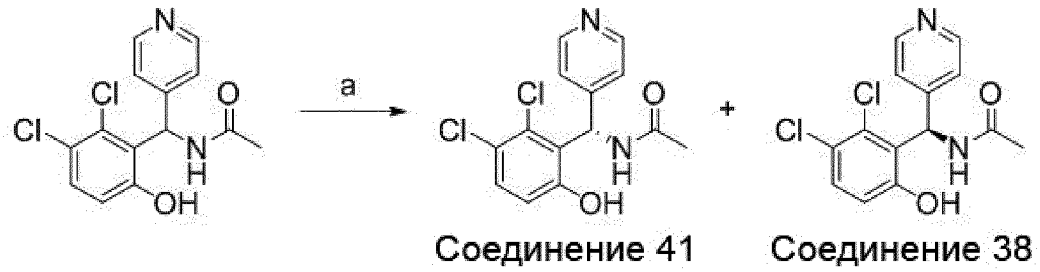
[0404] К перемешиваемому раствору $Pd(PPh_3)_4$ (8 мг, 0,01 ммоль) и *tert*-бутил *N*-(4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиридин-2-ил)карбамата (0,30 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили $NaBH_4$ (32 мг, 0,85 ммоль). Полученную смесь погасили водой (1 мл) и упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил *N*-[4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-ил]карбамат в виде твердого вещества коричневого цвета (0,20 г, без очистки), который использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H^+]^+$: 385, 387 (3 : 2), найдено 385, 387 (3 : 2).

[0405] Стадия в:

[0406] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил *N*-[4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]пиридин-2-ил]карбамата (0,20 г, 0,52 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили ТФА (0,5 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 22% В до 25% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,23

минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 36 (2-[(2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (99,4 мг, 32% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 285, 287 (3 : 2), найдено 285, 287 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)δ 7,73 (dd, *J* = 6,8, 0,7 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,87-6,77 (m, 2H), 6,45 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H).

Пример 35. Соединение 38 (N-((2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил)ацетамид изомер 2**); и**
Соединение 41 (N-((2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил)ацетамид изомер 1**)**



[0407] Абсолютные конфигурации Соединения 38 и 41 были присвоены произвольно.

[0408] Стадия a:

[0409] К смеси 3,4-дихлорфенола (12,00 г, 73,62 ммоль), пиридин-4-карбальдегида (7,89 г, 73,62 моль) и ацетамида (5,22 г, 88,34 ммоль) добавили $AlCl_3$ (1,79 г, 11,04 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 110 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Реакционную смесь очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ДХМ/MeOH (10/1) с получением сырого продукта. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC): колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 40% B в течение 6,5 минут; детектор: UV 210/254 нм; время удерживания: 5,00 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамида в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,30 г, 0,96%): LCMS (ESI) рассчитано для

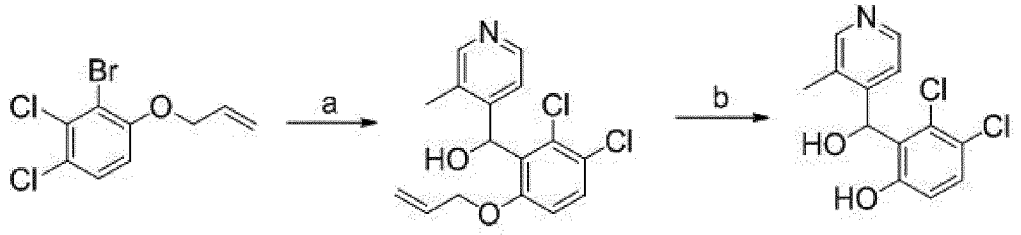
$C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,70 (s, 1H), 8,74-8,66 (m, 2H), 8,57 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Гц, 2H), 2,05 (s, 3H).

[0410] *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]ацетамид (40 мг, 0,09 ммоль) разделили с помощью С помощью препаративной хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep Chiral HPLC) при следующих условиях: колонка: Chiralpak IG, 20 x 250 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: Hex (с 8 ммоль/л $NH_3 \cdot MeOH$), мобильная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 7% B до 7% B в течение 33 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 23,95 минут; RT_2: 27,02 минут; температура: 25 °C.

[0411] Более ранний энантиомер, элюируемый через 23,95 минут был идентифицирован как Соединение 41 (*N*-((2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил)ацетамид изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (11,6 мг, 40%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48-8,42 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H).

[0412] Более поздний энантиомер, элюируемый через 27,02 минут был идентифицирован как Соединение 38 (*N*-((2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил)ацетамид изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (9,6 мг, 33%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53-8,47 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H).

Пример 36. Соединение 39 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол**)**



Соединение 39

[0413] Стадия a:

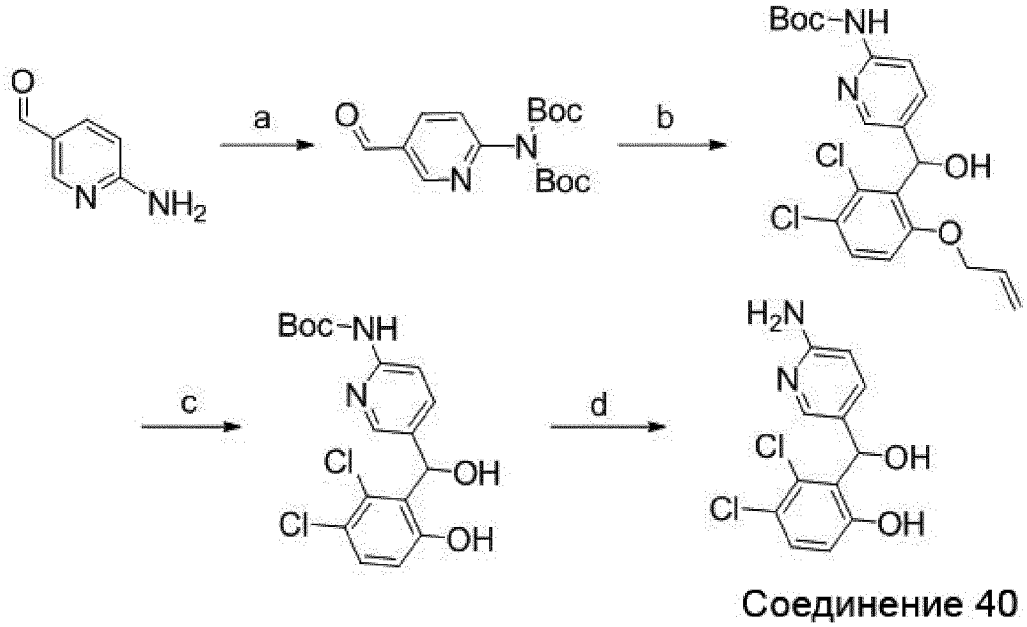
[0414] К раствору промежуточного соединения 3(0,50 г, 2,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили *i*-PrMgCl (1,07 мл, 2,13 ммоль, 2 M в ТГФ) при температуре 0 °C и перемешивали в течение 30 минут в инертной атмосфере азота. Затем раствор 3-метилпиридин-4-карбальдегида (0,26 г, 2,13 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили по каплям при

температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (8/1) с получением[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](3-метилпиридин-4-ил)метанол в виде желтого масла (0,48 г, 75%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 324, 326 (3 : 2), найдено 324, 326 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$)δ 8,41-8,37 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,17 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,86-5,72 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 13,9, 9,1 Гц, 2H), 4,58-4,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

[0415] Стадия б:

[0416] К перемешиваемому раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](3-метилпиридин-4-ил)метанола (0,48 г, 1,48 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 г, 0,15 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили $NaBH_4$ (0,17 г, 4,44 ммоль) по частям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали с помощью ЕА (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратной флеш-хроматографии при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 60% В в течение 8 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 39 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (178,6 мг, 29%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 2), найдено 284, 286 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,67 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

Пример 37. Соединение 40 (2-[(6-аминопиридин-3-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол**)**



[0417] Стадия а:

[0418] К перемешиваемому раствору 6-аминопиридин-3-карбальдегида (0,40 г, 3,28 ммоль) и ДМАП (40 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили Boc_2O (0,86 г, 3,93 ммоль) и Et_3N (0,40 г, 3,93 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением *tert*-бутил *N*-[(*tert*-бутокси)карбонил]-*N*-(5-формилпиридин-2-ил)карбамата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,56 г, 47%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{22}N_2O_5$ $[M + H]^+$: 323 найдено 323.

[0419] Стадия б:

[0420] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,13 г, 0,46 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили *i*-PrMgCl (0,28 мл, 0,56 ммоль, 2 М в ТГФ) по каплям при температуре -20 °C в инертной атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре -20 °C в инертной атмосфере аргона. К вышеописанной смеси добавили раствор *tert*-бутил *N*-[(*tert*-бутокси)карбонил]-*N*-(5-формилпиридин-2-ил)карбамат (0,44 г, 1,38 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям при температуре -20 °C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч

при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением *tert*-бутил (5-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиридин-2-ил)карбамата в виде масла светло-желтого цвета (80 мг, 41%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4$ $[M + H^+]^+$: 425, 427 (3 : 2), найдено 425, 427 (3 : 2).

[0421] Стадия в:

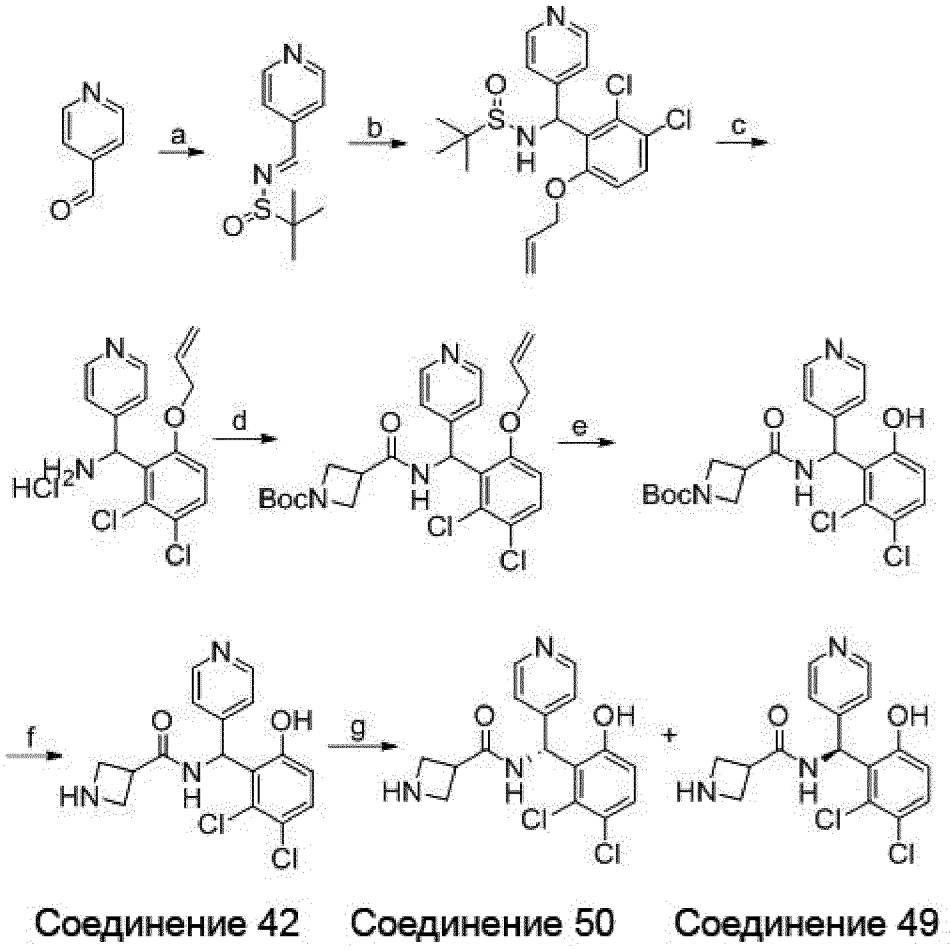
[0422] К перемешиваемой смеси *tert*-бутил (5-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]пиридин-2-ил)карбамата (80 мг, 0,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили $NaBH_4$ (14 мг, 0,38 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл). Полученную смесь упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил (5-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)карбамата в виде желтого масла (80 мг, без очистки), который использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2), найдено 385, 387 (3 : 2).

[0423] Стадия г:

[0424] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (5-((2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил)пиридин-2-ил)карбамата (80 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ТФА (1 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 22% В до 27% В в течение 6 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,13 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 40 (2-[(6-аминопиридин-3-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета(43 мг, 57% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 285, 287 (3 : 2), найдено 285,

287 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)δ 7,87 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H).

Пример 38. Соединение 42 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид**);**
Соединение 50 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид изомер 1**); и**
Соединение 49 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид изомер 2**)**



[0425] Абсолютные конфигурации Соединения 49 и 50 были присвоены произвольно.

[0426] Стадия a:

[0427] К перемешиваемому раствору пиридин-4-карбальдегида (5,00 г, 46,68 ммоль) и $Ti(OEt)_4$ (31,90 г, 140,04 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавили 2-метилпропан-2-сульфинамид (11,30 г, 93,36 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 70 ^oC в инертной атмосфере азота. Смесь медленно охладили до комнатной температуры. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь отфильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью EA (3 x 100 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при

пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением 2-метил-*N*-[(1*E*)-(пиридин-4-ил)метилиден]пропан-2-сульфинамида в виде масла светло-желтого цвета (7,00 г, 64%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{10}H_{14}N_2OS$ $[M + H]^+$: 211 найдено 211; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 8,62 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,75-7,69 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

[0428] Стадия б:

[0429] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (2,10 г, 7,45 моль) в ТГФ (20 мл) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере аргона добавили *i*-PrMgCl (6,2 мл, 12,38 ммоль, 2 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре 0 °C в инертной атмосфере аргона. К вышеописанной смеси по каплям в течение 10 минут при температуре 0 °C добавили 2-метил-*N*-[(1*E*)-(пиридин-4-ил)метилиден]пропан-2-сульфинамид (1,30 г, 6,19 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением *N*-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла светло-желтого цвета (1,00 г, 35%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 413, 415 (3 : 2), найдено 413, 415 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58-8,52 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,31 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,31-4,99 (m, 2H), 4,56-4,35 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

[0430] Стадия в:

[0431] К перемешиваемому раствору *N*-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,00 г, 2,42 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) по каплям при комнатной температуре добавили водный раствор HCl (6 *N*, 5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении с получением 1-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(пиридин-4-ил)метанамин гидрохлорида в виде твердого вещества желтого цвета (0,80 г, без очистки), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 309, 311 (3 : 2), найдено 309, 311 (3 : 2).

[0432] Стадия г:

[0433] К перемешиваемому раствору 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоксильной кислоты (0,62 г, 3,10 ммоль) и HATU (1,97 г, 5,17 ммоль) в ДМФ (10 мл) при комнатной температуре добавили 1-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(пиридин-4-ил)метанамина гидрохлорид (0,80 г, 2,33 ммоль) и ТЕА (0,79 г, 7,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением *tert*-бутил 3-([[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]карбамоил)азетидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,60 г, 50% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 492, 494 (3 : 2), найдено 492, 494 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59-8,46 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 7,06 (dt, *J* = 4,7, 1,0 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,80-5,71 m, 1H), 5,30-5,22 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 17,3 Гц, 1H), 4,50 (dd, *J* = 12,5, 5,8 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J* = 12,5, 5,2 Гц, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

[0434] Стадия д:

[0435] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-([[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,61 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (70 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (46 мг, 1,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении с получением *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,30 г, без очистки), который использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 452, 454 (3 : 2), найдено 452, 454 (3 : 2).

[0436] Стадия е:

[0437] Раствор *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,66 ммоль) и ТФА (1,5 мл) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной

жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19 x 150 мм; мобильная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 8% B до 28% B в течение 12 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 10,25 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 42 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (83,5 мг, 38% по итогу двух стадий): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2), найдено 352, 354 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (dd, *J* = 4,8, 2,0 Гц, 2H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H).

[0438] Стадия ж:

[0439] *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид (81 мг, 0,23 ммоль) разделили с помощью Prep Chiral-HPLC при следующих условиях: колонка: Chiralpak IG UL001, 20 x 250 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: HEX/ДХМ 3/1, мобильная фаза B: EtOH (плюс 0,2% IPA); скорость потока: 20 мл/мин; градиент: 7% B до 7% B в течение 33 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 10,90 минут; RT_2: 15,66 минут; температура: 25 °C.

[0440] Более ранний энантиомер, элюируемый через 10,90 минут был получен и идентифицирован как Соединение 50 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (19,3 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2), найдено 352, 354 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47-8,41 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 9,4, 7,2 Гц, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,83-3,71 (m, 1H).

[0441] Более поздний энантиомер, элюируемый через 15,66 минут был получен и идентифицирован как Соединение 49 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамид изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (19,7 мг, 24%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 352, 354 (3 : 2), найдено 352, 354 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47-8,41 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,02-3,84 (m, 3H), 3,84-3,71 (m, 1H).

Пример 39. Соединение 43 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол изомер 2**); и Соединение 46 (**3,4-дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол изомер 1**)**

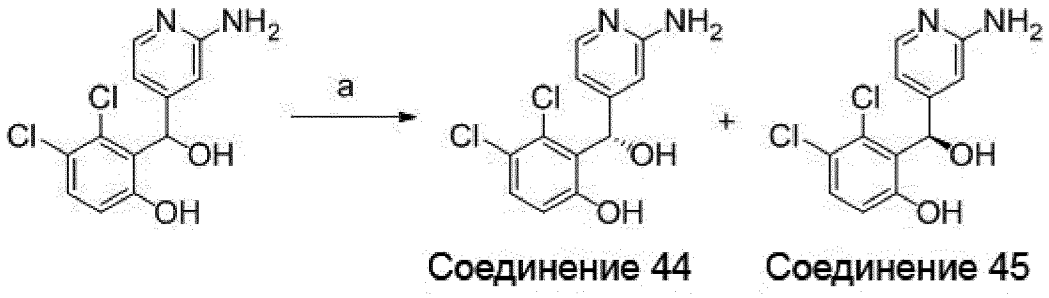
[0442] Абсолютные конфигурации Соединениям 43 и 46 были присвоены произвольно.

[0443] Стадия а:

[0444] 3,4-Дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол(0,18 г, 0,45 ммоль) разделили с помощью препаративной хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep Chiral HPLC) при следующих условиях: колонка: Phenomenx Lux 5 μ Целлюлозу-3, 5 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза A: Hex (плюс 0,1% ТФА), мобильная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 20% B в течение 21 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 7,27 минут; RT_2: 12,71 минут; температура: 25 °C. Более ранний энантиомер, элюируемый через 7,27 минут был получен и идентифицирован как Соединение 46 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (69 мг, 38%):LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 2), найдено 284, 286 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,68 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 8,53 (d, *J* = 14,8 Гц, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

[0445] Более поздний энантиомер, элюируемый через 12,71 минут был получен и идентифицирован как Соединение 43 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(3-метилпиридин-4-ил)метил]фенол изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (75,8 мг, 42%):LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 2), найдено 284, 286 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,68 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 8,57-8,46 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

Пример 40. Соединение 44 (2-[(2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол изомер 1**); и**
Соединение 45 (2-[(2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол изомер 2**)**



[0446] Абсолютные конфигурации Соединениям 44 и 45 были присвоены произвольно.

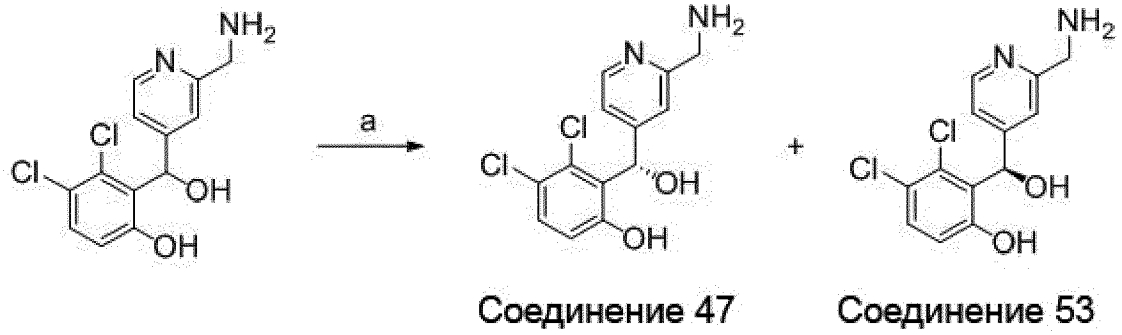
[0447] Стадия a:

[0448] 2-[(2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол (96 мг, 0,24 ммоль) разделили с помощью Prep Chiral-HPLC при следующих условиях: колонка: Chiralpak IF, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза A: Hex (плюс 0,1% ТФА), мобильная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B в течение 15 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 8,29 минут; RT_2: 10,44 минут; температура: 25 °C.

[0449] Более ранний энантиомер, элюируемый через 8,29 минут был получен и идентифицирован как Соединение 44 (2[((2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол изомер 1)в виде твердого вещества фиолетового цвета (31 мг, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 285, 287 (3 : 2), найдено 285, 287 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)δ 7,73 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,87-6,76 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H).

[0450] Более поздний энантиомер, элюируемый через 10,44 минут был получен и идентифицирован как Соединение 45 (2-[(2-аминопиридин-4-ил)(гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол изомер 2) в виде твердого вещества фиолетового цвета (30 мг, 31%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 285, 287 (3 : 2), найдено 285, 287 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,73 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,87-6,76 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 1,3 Гц, 1H).

Пример 41. Соединение 47 (2-((2-(аминометил)пиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-3,4-дихлорфенол изомер 1); и
Соединение 53 (2-((2-(аминометил)пиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-3,4-дихлорфенол изомер 2)



[0451] Абсолютные конфигурации Соединениям 47 и 53 были присвоены произвольно.

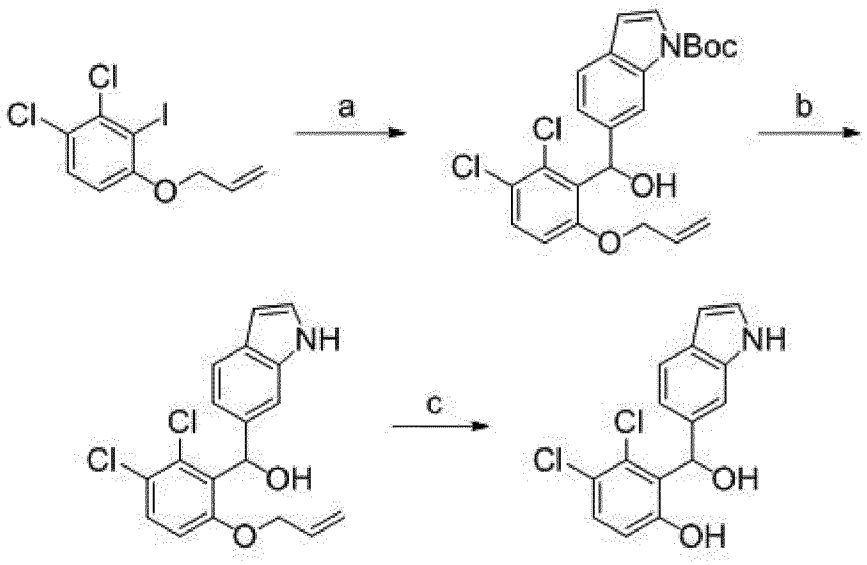
[0452] Стадия a:

[0453] 2-[[2-(аминометил)пиридин-4-ил](гидрокси)метил]-3,4-дихлорфенол (25 мг, 0,06 ммоль) разделили с помощью С помощью препаративной хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep Chiral HPLC) при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AD-H, 2,0 см I.D x 25 см; мобильная фаза A:Hex (плюс 0,1% ТФА), мобильная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 10% B в течение 18 минут; детектор: UV: 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 8,56 минут; RT_2: 14,42 минут.

[0454] Более ранний энантиомер, элюируемый через 8,56 минут был получен и идентифицирован как Соединение 47 (2-((2-(аминометил)пиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-3,4-дихлорфенол изомер 1) в виде твердого вещества фиолетового цвета (8,2 мг, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + 1]^+$: 299, 301 (3 : 2), найдено 299, 301 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,26 (s, 2H).

[0455] Более поздний энантиомер, элюируемый через 14,42 минут был получен и идентифицирован как Соединение 53 (2-((2-(аминометил)пиридин-4-ил)(гидрокси)метил)-3,4-дихлорфенол изомер 2) в виде твердого вещества фиолетового цвета (8 мг, 32%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + 1]^+$: 299, 301 (3 : 2), найдено 299, 301 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 8,56 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,26 (s, 2H).

Пример 42. Соединение 48 (4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-6-ил)метил]фенол**)**



Соединение 48

[0456] Стадия а:

[0457] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (0,20 г, 0,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) при температуре -15 °С в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (0,34 мл, 0,67 ммоль, 2 М в ТГФ). К вышеописанной смеси при температуре -15 °С добавили раствор *tert*-бутил 6-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,19 г, 0,79 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь разбавили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (2 х 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 х 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (4/1) с получением *tert*-бутил 6-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]-1*H*-индол-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета(0,24 г, 88%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{23}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + Na]^+$: 470, 472 (3 : 2), найдено 470, 472 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, *J* = 15,1, 8,6 Гц, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,8 Гц, 1H), 5,84-5,70 (m, 1H), 5,22-5,07 (m, 2H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 1H), 1,60 (s, 9H).

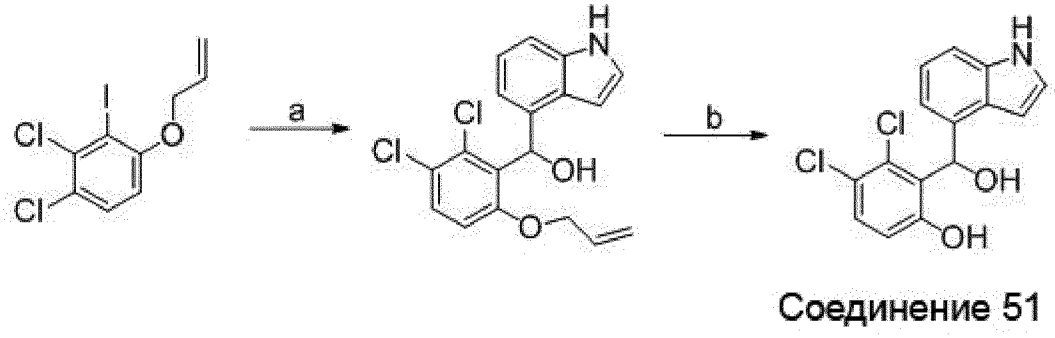
[0458] Стадия б:

[0459] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 6-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,24 г, 0,54 ммоль) в MeOH (3 мл, 0,01 ммоль) при комнатной температуре добавили раствор K_2CO_3 (0,59 г, 4,28 ммоль) в H_2O (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 75 ^oC. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-6-ил)метанола в виде масла желтого цвета (0,16 г, 84%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2$ [M + ч - 18]$^+$: 330, 332(3 : 2), найдено 330, 332 (3 : 2).

[0460] Стадия в:

[0461] К перемешиваемому раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-6-ил)метанола (0,12 г, 0,34 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили $NaBH_4$ (16 мг, 0,41 ммоль). Реакцию погасили водой (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C_{18} Column 30 x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33% B до 60% B в течение 7 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,55 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 48 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-6-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (60 мг, 56%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$ [M + ч - 18]$^+$: 290, 292 (3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H).

Пример 43. Соединение 51 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1H-индол-4-ил)метил]фенол)



[0462] Стадия а:

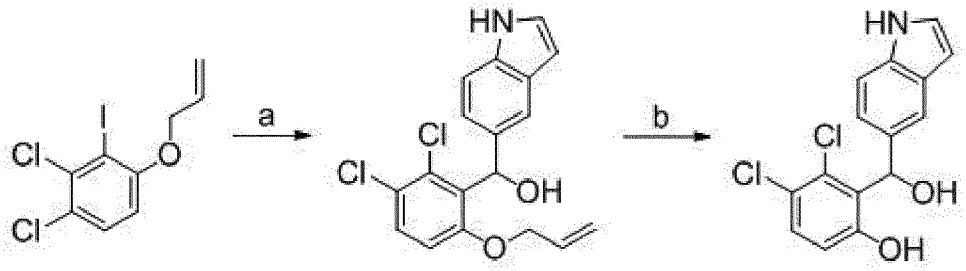
[0463] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (0,20 г, 0,61 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (0,36 мл, 0,73 ммоль, 2 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Затем к полученной смеси добавили 1*H*-индол-4-карбальдегид (71 мг, 0,49 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-4-ил)метанола в виде масла светло-желтого цвета(60 мг, 22%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + Na]^+$: 370, 372(3 : 2), найдено 370, 372 (3 : 2).

[0464] Стадия б:

[0465] К перемешиваемой смеси [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-4-ил)метанол (60 мг, 0,17 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,002 ммоль) в ТГФ (1 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (13 мг, 0,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (3 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column 19 x 250 мм, 10 мкм; мобильная фаза А: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 50% В до 60% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,98 минут. Фракции, содержащие

желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 51 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества фиолетового цвета (16,8 мг, 30%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$ $[M - H]^+$: 306, 308(3 : 2), найдено 306, 308 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,35 (t, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,29 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H).

Пример 44. Соединение 52 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-5-ил)метил]фенол**)**



[0466] Стадия а:

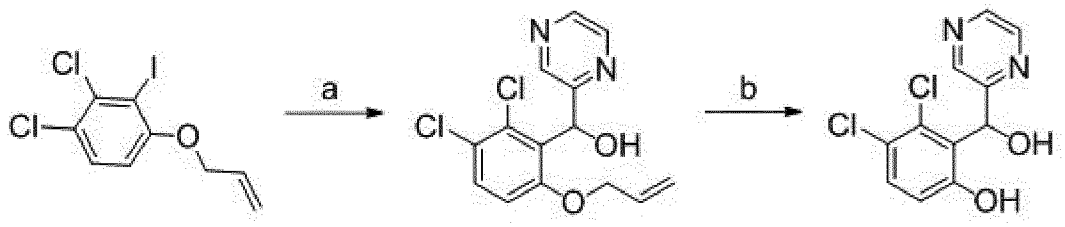
[0467] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (0,36 г, 1,10 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили *i*-PrMgCl (0,83 мл, 1,65 ммоль, 2 М в ТГФ) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Затем к полученной смеси добавили 1*H*-индол-5-карбальдегид (0,20 г, 1,38 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-5-ил)метанол в виде масла светло-желтого цвета (50 мг, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2$ $[M + Na]^+$: 370, 372(3 : 2), найдено 370, 372 (3 : 2).

[0468] Стадия б:

[0469] К перемешиваемой смеси [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-5-ил)метанол (50 мг, 0,14 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (2 мг, 0,001 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавили $NaBH_4$ (11 мг, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (3 мл)

при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Неочищенный продукт очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column 30 x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,1% FA), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 50% B до 60% B в течение 7 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 5,88 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 52 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-5-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества фиолетового цвета (12 мг, 26%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$ [M + ч -18]$^+$: 290, 292(3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,52 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* = 12,3, 8,6 Гц, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,47-6,39 (m, 2H).

Пример 45. Соединение 54 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиразин-2-ил)метил]фенол**)**



Соединение 54

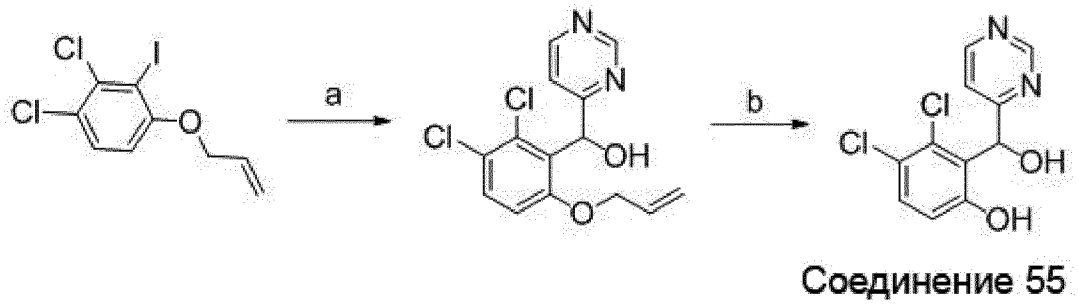
[0470] Стадия а:

[0471] К раствору промежуточного соединения 5 (0,30 г, 0,91 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили *i*-PrMgCl (0,5 мл, 1,00 ммоль, 2 M в ТГФ) по каплям при температуре -10 - 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем по каплям при температуре 0 °C добавили раствор пиразин-2-карбальдегида (0,15 г, 1,39 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч, затем дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 0,5 ч. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл), и затем смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 20 мл). Органические фазы объединили, высушили над Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/2) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиразин-2-ил)метанола в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,12 г, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2).

[0472] Стадия б:

[0473] К раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиразин-2-ил)метанол (0,10 г, 0,32 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (19 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (24 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (1 мл), и затем смесь упарили. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,1% FA), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 31% B до 39% B в течение 5 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 4,10 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 54 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиразин-2-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества светло-розового цвета(11 мг, 10%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 271, 273 (3 : 2), найдено 271, 273 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,49 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H).

Пример 46. Соединение 55 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиримидин-4-ил)метил]фенол**)**



[0474] Стадия a:

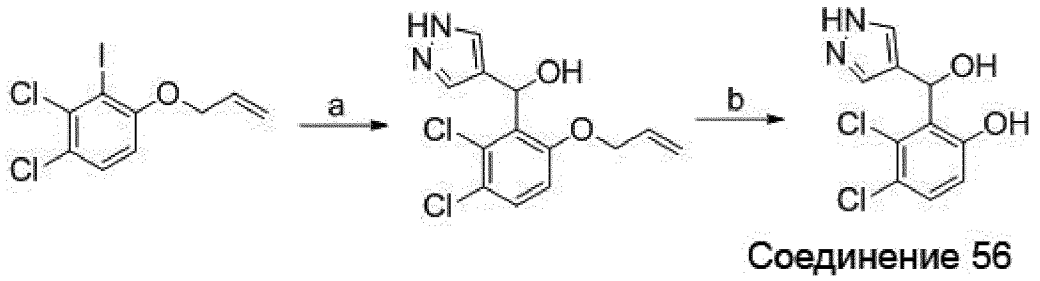
[0475] К раствору промежуточного соединения 5 (0,30 г, 0,91 ммоль) в ТГФ (3 мл), по каплям при температуре -10 - 0 °C в инертной атмосфере азотадобавили *i*-PrMgCl (0,5 мл, 1,00 ммоль, 2 *M* в ТГФ). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем раствор пиримидин-4-карбальдегида (0,15 г, 1,39 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили по каплям при температуре 0 °C. Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч и затем позволили нагреться до комнатной температуры в течение 0,5 ч. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл), и затем смесь экстрагировали с помощью EA (2 x 10 мл). Органические фазы объединили, высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/2) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиримидин-4-ил)метанола в виде

твердого вещества грязно-белого цвета (0,12 г, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 311, 313 (3 : 2), найдено 311, 313 (3 : 2).

[0476] Стадия б:

[0477] К раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиримидин-4-ил)метанола (0,12 г, 0,39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили $NaBH_4$ (29 мг, 0,77 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (1 мл), и затем смесь упарили. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Prep Column, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,1% FA), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 31% B до 39% B в течение 5 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 4,10 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 55 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(пиримидин-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества светло-розового цвета (9 мг, 8%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 271, 273 (3 : 2), найдено 271, 273 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,3 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H).

Пример 47. Соединение 56 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-пиразол-4-ил)метил]фенол)



[0478] Стадия а:

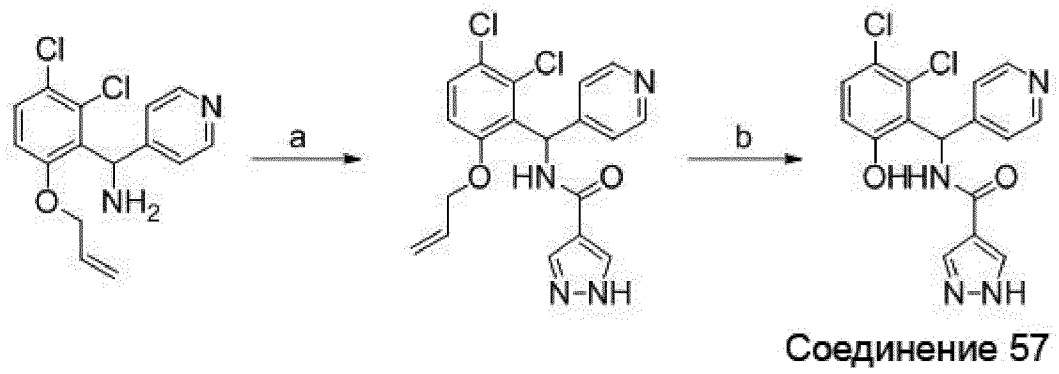
[0479] К раствору промежуточного соединения 5 (1,70 г, 5,17 ммоль) в ТГФ (7 мл) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (3,1 мл, 6,20 ммоль, 2 M в ТГФ). Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 30 минут. Затем к этому раствору в течение 5 минут при температуре 0 °C добавили *tert*-бутил 4-формил-1*H*-пиразоле-1-карбоксилат (1,01 г, 5,17 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при температуре 0 °C. Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 35 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и

высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (2/1) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-пиразол-4-ил)метанола в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,60 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 299, 301 (3 : 2), найдено 299, 301 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,99-5,87 (m, 1H), 5,37-5,31 (m, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 4,67-4,51 (m, 2H).

[0480] Стадия б:

[0481] К перемешиваемому раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-пиразол-4-ил)метанола (0,26 г, 0,87 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг, 0,01 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили $NaBH_4$ (66 мг, 1,74 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19 x 150 мм; мобильная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% B до 67% B в течение 10 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 9,65 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 56 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-пиразол-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (95 мг, 42%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{10}H_8Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 259, 261 (3 : 2), найдено 259, 261 (3 : 2): ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,53 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H).

Пример 48. Соединение 57 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1H-пиразоле-4-карбоксамид**)**



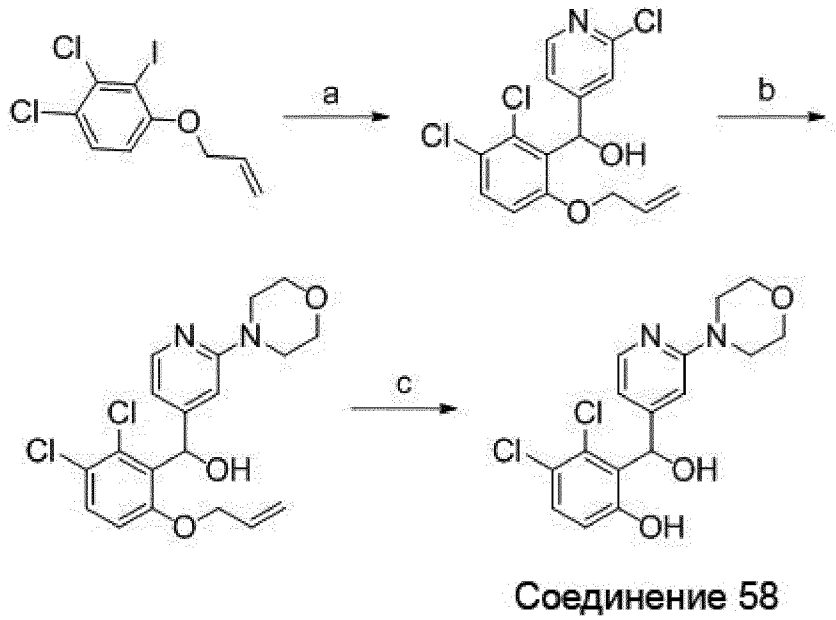
[0482] Стадия а:

[0483] К раствору 1*H*-пиразоле-4-карбоксильной кислоты (0,25 г, 2,26 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили HATU (0,90 г, 2,426 ммоль) при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавили смесь TEA (0,67 мл, 6,66 ммоль) и 1-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(пиридин-4-ил)метанамина (0,50g, 1,62 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию погасили водой (10 мл). Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Органические фазы объединили, промыли солевым раствором (5 x 20 мл), высушили над Na_2SO_4, отфильтровали и упарили. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 50% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *N*-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]-1*H*-пиразоле-4-карбоксамида в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, 31%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$: 403, 405 (3 : 2), найдено 403, 405 (3 : 2).

[0484] Стадия б:

[0485] К раствору [*N*-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]-1*H*-пиразоле-4-карбоксамида (0,20 г, 0,50 ммоль) $Pd(PPh_3)_4$ (19 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили $NaBH_4$ (38 мг, 0,99 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (3 мл). Затем смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C_{18} OBD Column, 10 мкм, 19 x 250 мм; мобильная фаза A: вода (0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% B до 30% B в течение 10 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 9,5 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 57 (9*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1*H*-пиразоле-4-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (37,5 мг, 16%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{12}Cl_2N_4O_2$ $[M + H]^+$: 363, 365 (3 : 2), найдено 363, 365 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,72-8,65 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H).

Пример 49. Соединение 58 (3,4-дихлор-2-[гидрокси[2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метил]фенол)



[0486] Стадия а:

[0487] К раствору промежуточного соединения 5 (0,30 г, 0,91 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям при температуре -10 - 0 °C добавили *i*-PrMgCl (0,6 мл, 1,20 ммоль, 2 *M* в ТГФ). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч. Затем по каплям при температуре 0 °C добавили раствор 2-хлорпиридин-4-карбальдегида (0,19 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали при 0 °C в течение 0,5 ч и затем позволили нагреться до комнатной температуры в течение 0,5 ч. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл), и затем смесь экстрагировали с помощью ЕА (2 x 20 мл). Органические фазы объединили и высушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровали и упарили. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/2) с получением (2-хлорпиридин-4-ил)[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метанола в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,22 г, 70%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{12}Cl_3NO_2$ $[M + H]^+$: 344, 346 (1 : 1), найдено 344, 346 (1 : 1).

[0488] Стадия б:

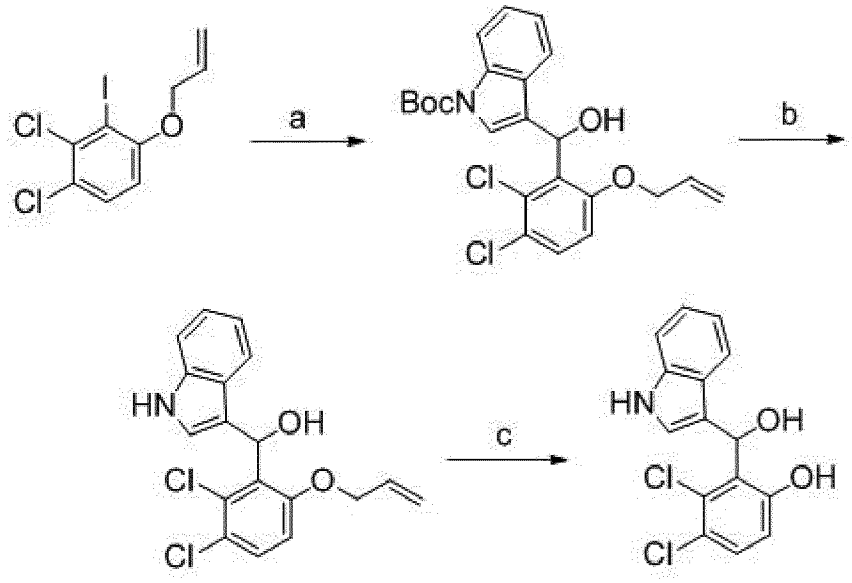
[0489] Смесь (2-хлорпиридин-4-ил)[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]метанола (0,18 г, 0,52 ммоль) и морфолина (5 мл, 5,22 ммоль) перемешивали при 120 °C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 60% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-

2-ен-1-илокси)фенил][2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метанола в виде светло-коричневого масла (0,15 г, 73%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 395, 397 (3 : 2), найдено 395, 397 (3 : 2).

[0490] Стадия в:

[0491] К раствору [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил][2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метанола (0,15 г, 0,38 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (29 мг, 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (1 мл), и затем смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Prep Column, 30 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,1% FA), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% B до 25% B в течение 7 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 6,12 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 58 (3,4-дихлор-2-[гидрокси[2-(морфолин-4-ил)пиридин-4-ил]метил]фенол) в виде твердого вещества светло-розового цвета (45 мг, 33%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 355, 357 (3 : 2), найдено 355, 357 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,80 (t, *J* = 4,9 Гц, 4H), 3,46 (t, *J* = 4,9 Гц, 4H).

Пример 50. Соединение 59 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-3-ил)метил]фенол**)**



Соединение 59

[0492] Стадия а:

[0493] К перемешиваемому раствору Промежуточного соединения 5 (0,70 г, 2,13 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям при температуре -15 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (1,2 мл, 2,35 ммоль, 2 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре -15 °C в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси добавили раствор *tert*-бутил 3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,68 г, 2,77 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям при температуре -15 °C. Полученную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (4/1) с получением *tert*-бутил 3-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]-1*H*-индол-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета(0,80 г, 84%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{23}H_{23}Cl_2NO_4$ [M - 18]$^+$: 430, 432 (3 : 2), найдено 430, 432 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,95-5,82 (m, 1H), 5,28-5,11 (m, 2H), 4,67-4,59 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 1,68 (s, 9H).

[0494] Стадия б:

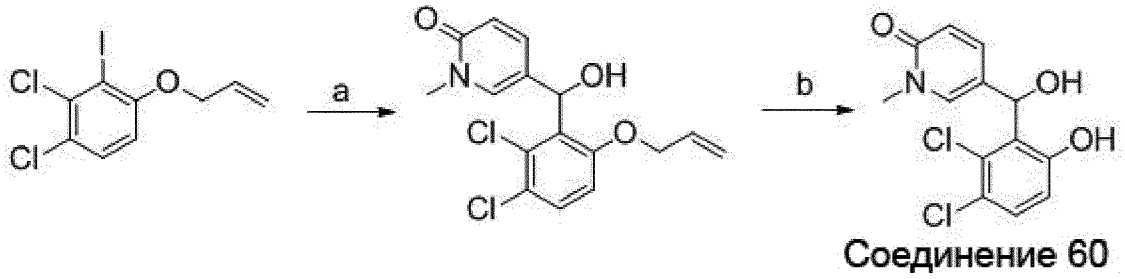
[0495] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]индол-1-карбоксилата (0,40 г, 0,892 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (1 мл) добавили K_2CO_3 (0,62 г, 4,49 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при 70 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-3-ил)метанола в виде масла светло-желтого цвета (0,20 г, 64%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{15}Cl_2NO_2$ [M + ч - 18]$^+$: 330, 332 (3 : 2), найдено 330, 332 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,53 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,00-5,85 (m, 1H), 5,22 (dd, *J* = 34,5, 14,0 Гц, 2H), 4,67-4,51 (m, 2H).

[0496] Стадия в:

[0497] К перемешиваемому раствору $Pd(PPh_3)_4$ (3 мг, 0,002 ммоль) и [2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](1*H*-индол-3-ил)метанола (80 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (2 мл)

добавили $NaBH_4$ (10 мг, 0,28 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19 x 150 мм; мобильная фаза A: Вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50% B до 65% B в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,03 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 59 (3,4-дихлор-2-[гидрокси(1*H*-индол-3-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (6 мг, 7%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$ [M + ч - 18]$^+$: 290, 292 (3 : 2), найдено 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,73 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (dd, *J* = 12,8, 8,5 Гц, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H).

Пример 51. Соединение 60 (5-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он)



[0498] Стадия a:

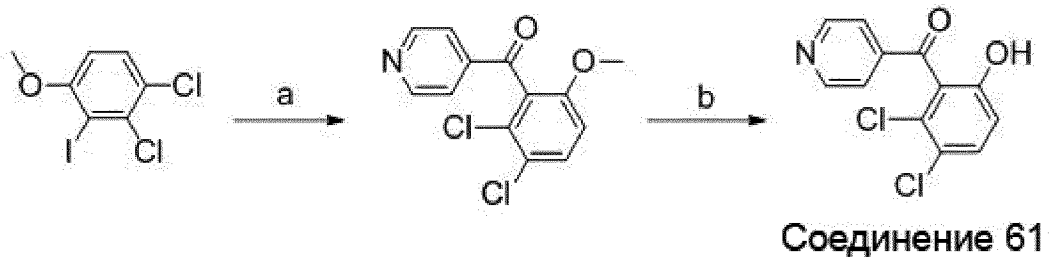
[0499] К раствору промежуточного соединения 5 (0,38 г, 1,16 ммоль) в ТГФ (3 мл) при температуре -65 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgCl (0,7 мл, 1,40 ммоль, 2 M в ТГФ). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при -65 °C в инертной атмосфере азота. К этому раствору добавили раствор 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (0,19 г, 1,40 ммоль) в ТГФ (3 мл) при температуре -65 °C. Реакцию перемешивали в течение дополнительного 1 ч при температуре от -65 °C до 0 °C. Реакцию погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/1) с получением 5-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-она в виде

твердого вещества желтого цвета (0,13 г, 33%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{15}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 340, 342 (3 : 2), найдено 340, 342 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,53 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,20 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,98-5,84 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 2H), 4,65-4,48 (m, 2H), 3,53 (s, 3H).

[0500] Стадия б:

[0501] К перемешиваемому раствору 2-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-2-(пиридин-4-ил)ацетамида (0,13 г, 0,38 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (4 мг, 0,004 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (29 мг, 0,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C_{18} OBD Column 19 × 150 мм 5 мкм; мобильная фаза A: Вода с 10ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 17% B до 48% B в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 5,97 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 60 (5-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (20 мг, 17%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{11}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 300, 302 (3 : 2), найдено 300, 302 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,57 (s, 3H).

Пример 52. Соединение 61 (3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенол)



[0502] Стадия а:

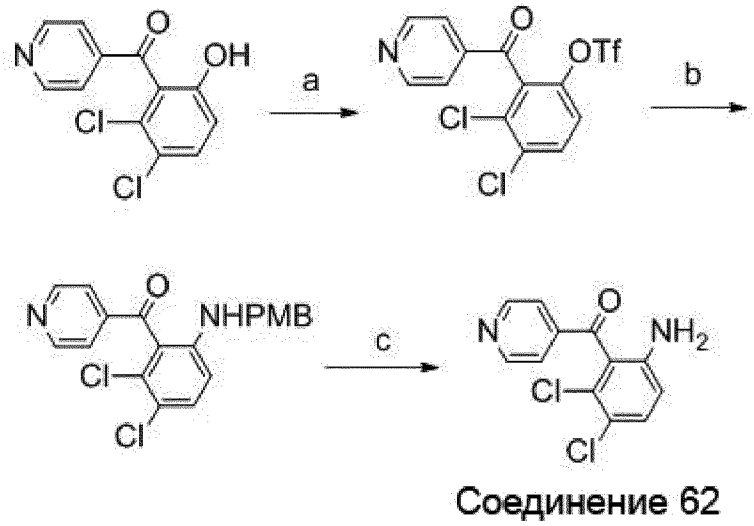
[0503] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4 (2,50 г, 8,25 ммоль) в ТГФ (15 мл) при температуре -78 °C в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (4,29 мл, 10,73 ммоль, 2,5 M в гексане). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре -78 °C в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси по каплям в течение 10 минут при температуре -78 °C добавили раствор *N*-метокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамида (2,06 г, 12,37 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь

перемешивали в течение дополнительного 1 ч при -78 °C. Реакцию погасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/1) с получением 4-(2,3-дихлор-6-метоксибензоил)пиридина в виде масла желтого цвета (1,00 г, 43%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_9Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 282, 284 (3 : 2), найдено 282, 284 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,88-8,68 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

[0504] Стадия б:

[0505] К перемешиваемому раствору 4-(2,3-дихлор-6-метоксибензоил)пиридина (1,00 г, 3,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре 0 °C добавили BBr_3 (4,44 г, 17,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (3 мл) при комнатной температуре и нейтрализовали до значения pH 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/5) с получением Соединения 61 (3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенол) в виде масла светло-желтого цвета (0,80 г, 84%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_7Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 268, 270 (3 : 2), найдено 268, 270 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83-8,78 (m, 2H), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H).

Пример 53. Соединение 62 (3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)анилин**)**



[0506] Стадия а:

[0507] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенола (1,20 г, 4,48 ммоль) и пиридина (1,06 г, 13,43 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили Tf_2O (3,79 г, 13,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 х 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 х 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (2/1) с получением 3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенил трифторметансульфонат в виде твердого вещества коричневого цвета(0,90 г, 50%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_6Cl_2F_3NO_4S$ $[M + H]^+$: 400, 402 (3 : 2), найдено 400, 402 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,89-8,84 (m, 2H), 7,98 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,1 Гц, 1H).

[0508] Стадия б:

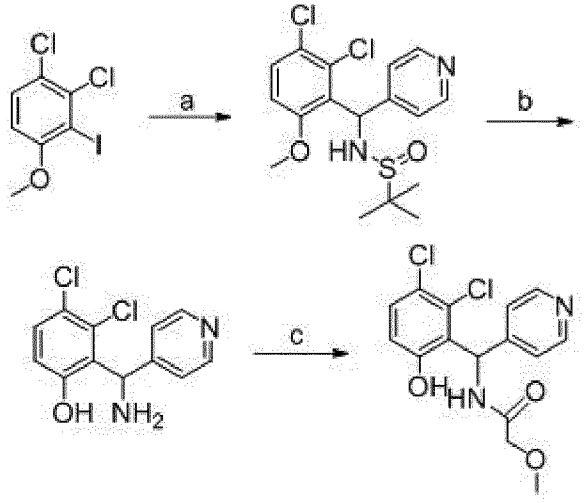
[0509] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)фенил трифторметансульфоната (0,60 г, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре в инертной атмосфере азота добавили 1-(4-метоксифенил)метанамин (0,62 г, 4,50 ммоль). Реакционную смесь в течение 2 часов при температуре 140 ^oC подвергали воздействию микроволнового излучения. После охлаждения до комнатной температуры, полученный раствор разбавили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 х 50 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 х 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После

фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/1) с получением 3,4-дихлор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-4-карбонил)анилина в виде масла желтого цвета (0,12 г, 21%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), найдено 387, 389 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,83-8,74 (m, 2H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

[0510] Стадия в:

[0511] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-2-(пиридин-4-карбонил)анилина (20 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили ТФА (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в инертной атмосфере азота. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Prep OBD C_{18} Column 30 × 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% В до 44% В в течение 8 минут; детектор: UV: 220 нм; время удерживания: 6,88 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 62 (3,4-дихлор-2-(пиридин-4-карбонил)анилин) в виде твердого вещества грязно-белого цвета(10 мг, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_8Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 267, 279 (3 : 2), найдено 267, 279 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,91-8,77 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H).

Пример 54. Соединение 63 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метоксиацетамид)



Соединение 63

[0512] Стадия а:

[0513] К раствору промежуточного соединения 4 (7,70 г, 36,61 ммоль) в ТГФ (50 мл) при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота добавили *i*-PrMgBr (20 мл, 39,94 ммоль, 2 М в ТГФ). Раствор перемешивали в течение 0,5 ч 0 °C в инертной атмосфере азота. К этому раствору по каплям при температуре 0 °C добавили раствор 2-метил-*N*-[(пиридин-4-ил)метилиден]пропан-2-сульфинамида (Пример 35, стадия а) (7,00 г, 33,29 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили водой (80 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 80 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 80 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла желтого цвета (5,00 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2S$ [M + H]$^+$: 387, 389 (3 : 2), найдено 387, 389 (3 : 2).

[0514] Стадия б:

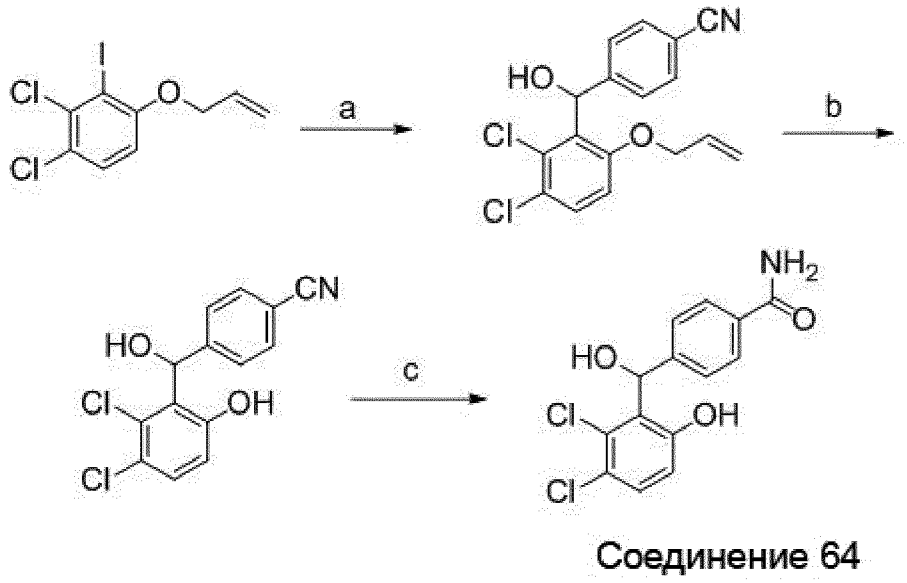
[0515] К перемешиваемой смеси *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,00 г, 2,58 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям при температуре 0 °C добавили BBr3 (5,17 г, 20,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (5 мл) при температуре 0 °C и нейтрализовали до значения pH 8 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 30% АЦН в воде с 10 ммоль/л NH_4HCO_3 с получением 2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенола в виде твердого вещества желтого цвета(0,50 г, 65%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O$ [M + H]$^+$: 269, 271 (3 : 2), найдено 269, 271 (3 : 2).

[0516] Стадия в:

[0517] К смеси 2-[амино(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дихлорфенола (0,37 г, 1,38 ммоль) и Et_3N (0,42 г, 4,12 ммоль) в ДМФ (3 мл) при комнатной температуре добавили HATU (0,78 г, 2,06 ммоль) и 2-метоксиуксусную кислоту (0,14 г, 1,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили с помощью MeOH (0,5 мл) при комнатной температуре и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19 x 150 мм; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза

B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 2% B до 9% B в течение 2 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 4,37 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 63 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метоксиацетамид) в виде твердого вещества желтого цвета(82 мг, 17%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 341, 343 (3 : 2), найдено 341, 343 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,01 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 8,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,57-7,40 (m, 3H), 6,93 (dd, J = 20,7, 9,0 Гц, 2H), 4,03 (q, J = 15,2 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H).

Пример 55. Соединение 64 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил] бензамид)



[0518] Стадия a:

[0519] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (0,30 г, 0,91 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили *i*-PrMgCl (0,70 мл, 1,36 ммоль, 2 M в ТГФ) при температуре 0 °C

в инертной атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч, к реакционному раствору добавили 4-формилбензонитрил (0,18 г, 1,37 ммоль). Затем реакцию перемешивали при 0 °C в инертной атмосфере азота в течение 1 ч. Реакцию погасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/EA (4/1) с получением 4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]бензонитрила в виде твердого вещества желтого цвета

(0,26 г, 73%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{13}Cl_2NO_2$ $[M - H]^+$: 332, 334 (3 : 2), найдено 332, 334 (3 : 2).

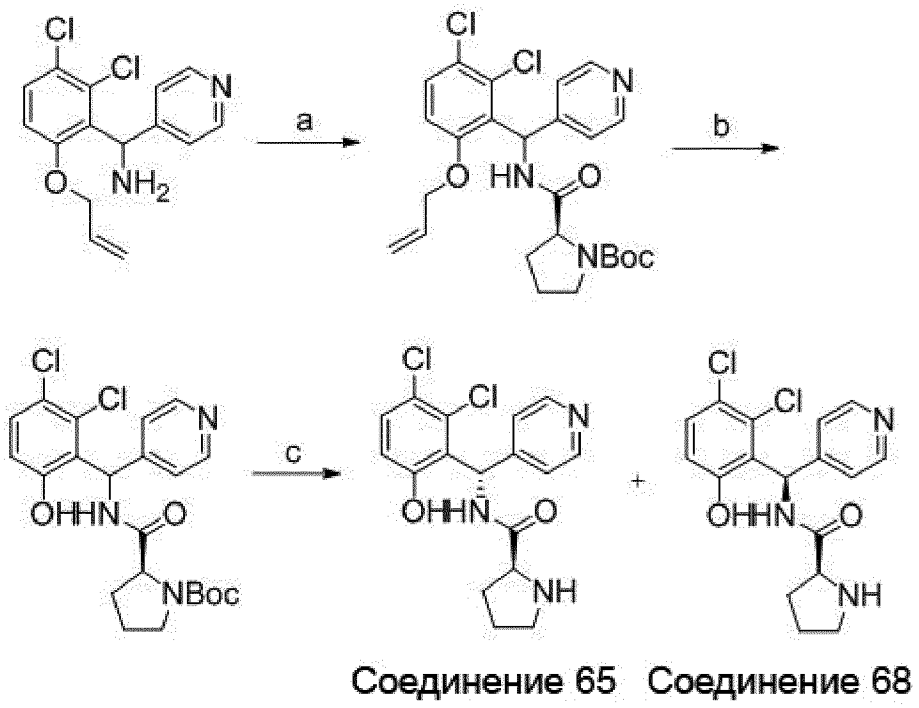
[0520] Стадия б:

[0521] К раствору 4-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](гидрокси)метил]бензонитрила (0,26 г, 0,78 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (18 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавили $NaBH_4$ (59 мг, 1,56 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Затем объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Prep-TLC), используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (1/2) с получением 4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]бензонитрила в виде твердого вещества желтого цвета (0,11 г, 43%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_9Cl_2NO_2$ $[M - H]^+$: 292, 294 (3 : 2), найдено 292, 294 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,42 (s, 2H).

[0522] Стадия в:

[0523] Смесь 4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]бензонитрила (0,11 г, 0,37 ммоль), NaOH (0,15 г, 3,74 ммоль) и H_2O_2 (0,13 г, 3,74 ммоль, 30%) в MeOH (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили с помощью насыщенного водного раствора Na_2SO_3 (5 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: X Bridge Shield RP18 OBD Column, 5 мкм, 19 x 150 мм; мобильная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 34% B до 45% B в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 5,02 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 64 (4-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(гидрокси)метил]бензамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (48 мг, 40%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{11}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 312, 314 (3 : 2), найдено 312, 314 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,84 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H).

Пример 56. Соединение 65 ((2*S*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 1); и Соединение 68 ((2*S*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 2)



[0524] Стадия а:

[0525] К перемешиваемой смеси (2*S*)-1-[(*tert*-бутокси)карбонил]пирролидин-2-карбоксильной кислоты (0,42 г, 1,94 ммоль) и HATU (0,74 г, 1,94 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили 1-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(пиридин-4-ил)метанамин (0,40 г, 1,29 ммоль) и Et_3N (0,39 г, 3,88 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 х 35 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 х 30 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 40% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил (2*S*)-2-([[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,33 г, 45%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), найдено 506, 508 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56-8,44 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,96-5,69 (m, 1H), 5,31-5,05 (m, 2H), 4,67-4,21 (m, 3H), 3,59-3,34 (m, 2H), 2,54-2,26 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

[0526] Стадия б:

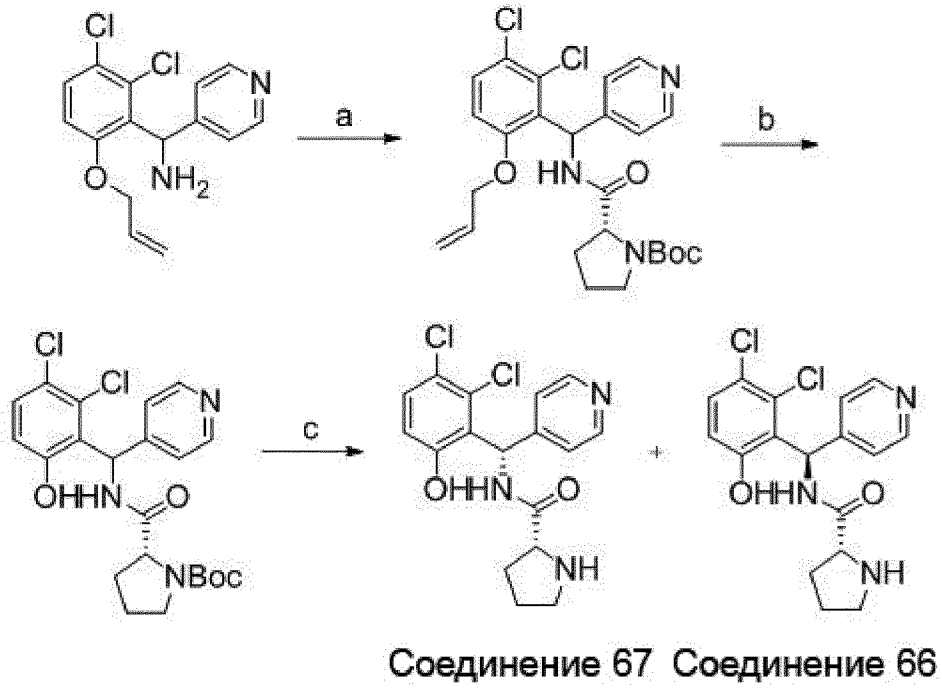
[0527] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*S*)-2-([[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,592 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,14 г, 0,12 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили $NaBH_4$ (45 мг, 1,19 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Затем объединенные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4.После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении, получив *tert*-бутил (2*S*)-2-[[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (0,36 г, без очистки), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 466, 468 (3 : 2), найдено 466, 468 (3 : 2).

[0528] Стадия в:

[0529] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*S*)-2-[[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (0,36 г, 0,77 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ТФА (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 40 минут при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм, 5 мкм, n; мобильная фаза А: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 20% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 5,02 минут; RT_2: 6,43 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт при 5,02 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 65 ((2*S*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 1) в виде твердого вещества фиолетового цвета (37,3 мг, 10%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,48 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,53-3,35 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,36-2,21 (m, 1H), 2,21-2,06 (m, 2H)) δ -77,18 (d, *J* = 12,3 Гц). Фракции, содержащие желаемый продукт при 6,43 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 68 ((2*S*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 2) в виде твердого вещества фиолетового цвета (61,1 мг, 16%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,77-8,68 (m, 2H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,17

(s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,47-3,35 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H).

Пример 57. Соединение 66 ((2*R*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 2) и Соединение 67 ((2*R*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 1)



[0530] Стадия a:

[0531] К перемешиваемой смеси (2*R*)-1-[(*tert*-бутокси)карбонил]пирролидин-2-карбоксильной кислоты (0,42 г, 1,94 ммоль) и HATU (0,74 г, 1,94 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили 1-[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил]-1-(пиридин-4-ил)метанамин (0,40 г, 1,29 ммоль) и Et_3N (0,39 г, 3,88 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 35 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 40% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил (2*R*)-2-([[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,33 г, 45%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 506, 508 (3 : 2), найдено 506, 508 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,56-8,44

(m, 2H), 7,47-7,37 (m, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,96-5,69 (m, 1H), 5,31-5,05 (m, 2H), 4,67-4,21 (m, 3H), 3,59-3,34 (m, 2H), 2,54-2,26 (m, 1H), 2,06-1,81 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

[0532] Стадия б:

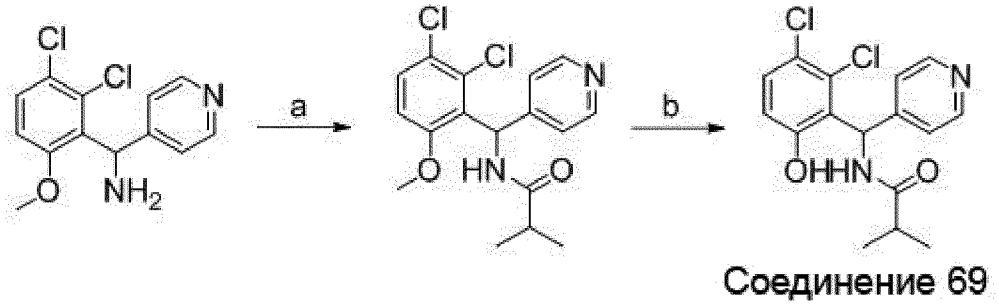
[0533] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*R*)-2-([[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,592 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,14 г, 0,12 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавили $NaBH_4$ (45 мг, 1,19 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (3 x 30 мл). Затем комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 20 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4.После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении to *tert*-бутил (2*R*)-2-[[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,36 г, без очистки), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 466, 468 (3 : 2), найдено 466, 468 (3 : 2).

[0534] Стадия в:

[0535] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил (2*R*)-2-[[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (0,36 г, 0,77 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавили ТФА (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 40 минут при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм, n; мобильная фаза А: Вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 20% В в течение 7 минут; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: RT_1: 5,02 минут; RT_2: 6,43 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт при 5,02 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 67 ((2*R*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид изомер 1) в виде твердого вещества фиолетового цвета (32,3 мг, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76-8,66 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,47 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Гц, 1H), 3,52-3,36 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H). Фракции, содержащие желаемый продукт при 6,43 минут собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 66 ((2*R*)-*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]пирролидин-2-карбоксамид

изомер 2) в виде твердого вещества фиолетового цвета (27,3 мг, 7%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,76-8,69 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,59 (dd, *J* = 8,6, 6,8 Гц, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,55-2,38 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 1H);.

Пример 58. Соединение 69 (*N***-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропанамид)**



[0536] Стадия а:

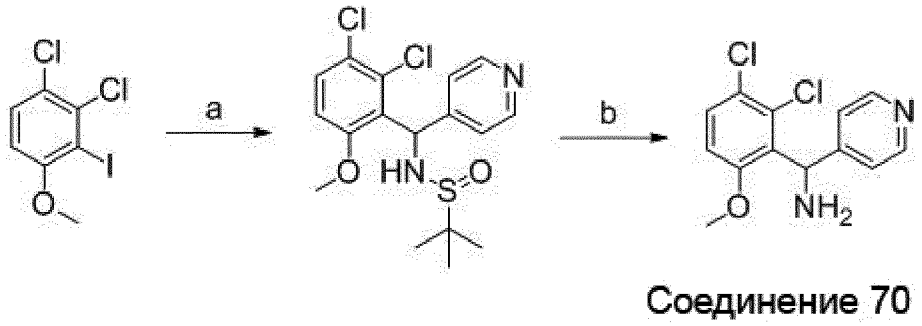
[0537] К перемешиваемой смеси 1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-(пиридин-4-ил)метанамина (0,50 г, 1,77 ммоль) и Et_3N (0,36 г, 3,53 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавили 2-метилпропаноил хлорид (0,38 г, 3,53 ммоль) по каплям при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор погасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 20 мл). Органические фазы объединили и высушили над безводным Na_2SO_4, затем отфильтровали и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/EA (1/10) с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропанамида в виде масла желтого цвета (0,24 г, 39%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 353, 355 (3 : 2), найдено 353, 355 (3 : 2).

[0538] Стадия б:

[0539] К раствору *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропанамида (0,35 г, 0,99 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили BBr_3 (0,94 мл, 3,74 ммоль) при температуре 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили с помощью MeOH (10 мл) при комнатной температуре и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Prep Column 30 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% B до 30% B в течение 10 минут; детектор: UV 220 нм; время

удерживания: 8,63 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 69 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропанамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,15 г, 45%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 339, 341 (3 : 2), найдено 339, 341 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,73 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 7,83 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,81-2,70 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

Пример 59. Соединение 70 (1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-(пиридин-4-ил)метанамин**)**



[0540] Стадия а:

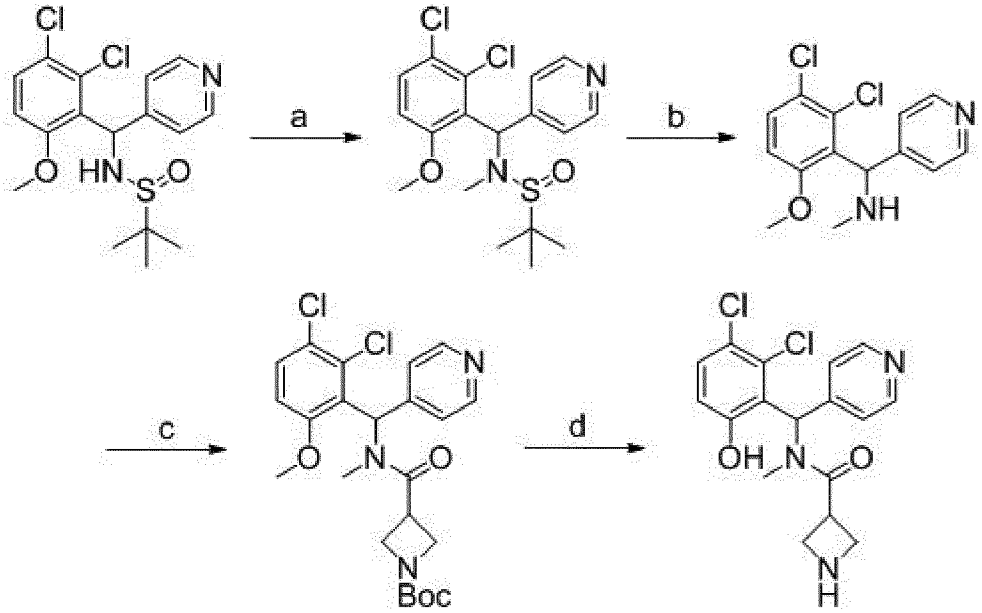
[0541] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4 (11,00 г, 36,43 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавили *i*-PrMgBr (20 мл,40,00 ммоль, 2 *М в* ТГФ) и перемешивали в течение 30 минут при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Затем по каплям при температуре 0 °C добавили 2-метил-*N*-[(пиридин-4-ил)метилиден]пропан-2-сульфинамид (Пример 35, стадия а)(7,00 г, 33,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 0 °C в инертной атмосфере азота. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали с помощью ЕА (2 x 100 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 100 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ПЭ/ЕА (5/1) с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде масла желтого цвета (5,00 г, 35%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3 : 2), найдено 387, 389 (3 : 2).

[0542] Стадия б:

[0543] К перемешиваемому раствору *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,29 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) по

каплям при комнатной температуре добавили водный раствор HCl (2 мл, 12 *N*). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Prep Column, 19 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% B до 18% B в течение 1 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 7,28 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 70 (1-(2,3-дихлор-6-метоксифенил)-1-(пиридин-4-ил)метанамин) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (29 мг, 8%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{12}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 283, 285 (3 : 2), найдено 283, 285 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

Пример 60. Соединение 71 (*N***-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-*N*-метилазетидин-3-карбоксамид)**



Соединение 71

[0544] Стадия a:

[0545] К раствору *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,00 г, 2,58 ммоль) в ТГФ (15 мл), при температуре -65 °C в инертной атмосфере азота в течение 5 минут добавили LiHMDS (2,58 мл, 5,16 ммоль, 1 *M* в ТГФ), смесь перемешивали при -65 °C в течение 0,5 ч. Затем раствор CH_3I (0,48 г, 3,36 ммоль) добавили по каплям при температуре -65 °C. Затем реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры в течение 0,5 ч и перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (30 мл), и затем экстрагировали с помощью ЕА (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (10 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента ЕА с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-*N*,2-диметилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (0,80 г, 77%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2S$ $[M + H]^+$: 401, 403 (3 : 2), найдено 401, 403 (3 : 2).

[0546] Стадия б:

[0547] К перемешиваемому раствору *N*-[[2,3-дихлор-6-(проп-2-ен-1-илокси)фенил](пиридин-4-ил)метил]-*N*,2-диметилпропан-2-сульфинамида (0,50 г, 1,17 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавили водный раствор HCl (12 *N*, 2 мл) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 41% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением [(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил](метил)амина в виде желтого масла (0,50 г, 84%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$ $[M + H]^+$: 297, 299 (3 : 2), найдено 297, 299 (3 : 2).

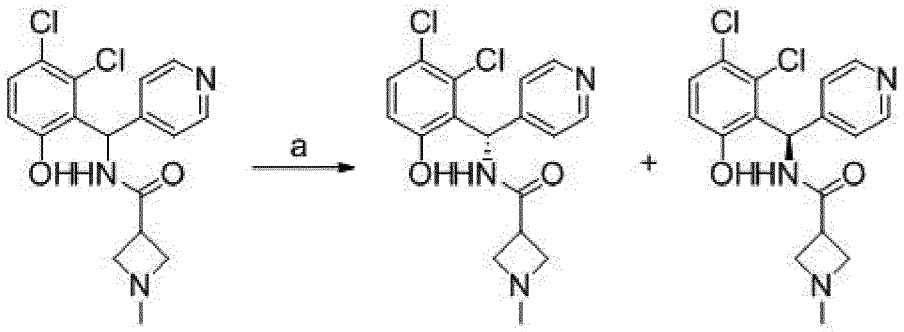
[0548] Стадия в:

[0549] К раствору 1-[(*tert*-бутокси)карбонил]азетидин-3-карбоксильной кислоты (0,41 г, 2,02 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавили HATU (1,02 г, 2,69 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 минут, при комнатной температуре добавили раствор Et_3N (0,41 г, 4,04 ммоль) и [(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил](метил)амина (0,40 г, 1,35 ммоль) в ДМФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 20 мл). Органические фазы объединили, промыли солевым раствором (5 x 15 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 45% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил](метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилата в виде светло-коричневой пены (0,20 г, 31%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_4$ $[M + H]^+$: 480, 482 (3 : 2), найдено 480, 482 (3 : 2).

[0550] Стадия г:

[0551] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил](метил)карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили BBr_3 (0,39 мл, 1,57 ммоль) при температуре 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь погасили с помощью MeOH (5 мл) при температуре 0 °C. Затем смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Prep Column 30 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 3% B до 3% B в течение 2 минут; детектор: UV 220 нм; время удерживания: 8,48 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 71 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-*N*-метилазетидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (96,6 мг, 63%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,80-8,69 (m, 2H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,59-4,11 (m, 4H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,96 (s, 2H).

Пример 61. Соединение 72 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид изомер 1**); и**
Соединение 75 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид изомер 2**)**



[0552] Абсолютные конфигурации Соединения 72 и 75 были присвоены произвольно.

[0553] Стадия a:

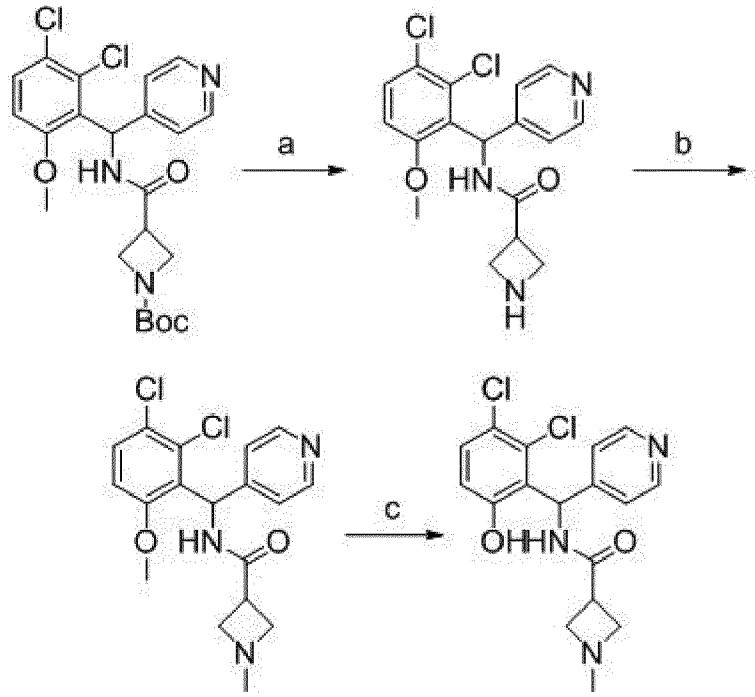
[0554] *N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид (20 мг, 0,055 ммоль) разделили с помощью с помощью препаративной хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep Chiral HPLC) при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IE, 2 x 25 см, 5 мкм; мобильная фаза A: Hex (0,2% IPA), мобильная фаза B: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до

10% B в течение 23 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: RT_1: 1,304 минут; RT_2: 2,550 минут.

Быстро элюируемый энантиомер был получен и идентифицирован как Соединение 72 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид изомер 1) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (10 мг, 38%)с выходом на отметке 1,304 минут:LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,79 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,66-4,00 (m, 4H), 3,97-3,75 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 17,8 Гц, 3H).

[0555] Медленно элюируемый энантиомер был получен и идентифицирован как Соединение 75 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид изомер 2) в виде твердого вещества грязно-белого цвета (10 мг, 38%)с выходом на отметке 2,550 минут: LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,68-4,01 (m, 4H), 3,98-3,77 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 17,8 Гц, 3H).

Пример 62. Соединение 73 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид)



Соединение 73

[0556] Стадия a:

[0557] К смеси *tert*-бутил 3-[[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,64 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавили ТФА (3 мл, 40,39 ммоль) при температуре 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упарили при пониженном давлении с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамида в виде масла светло-желтого цвета (0,12 г, 51%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2).

[0558] Стадия б:

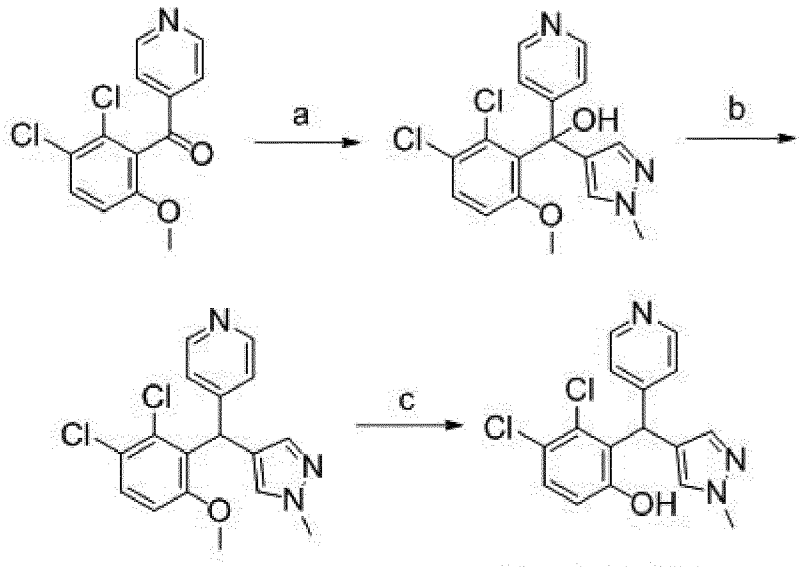
[0559] К перемешиваемому раствору *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]азетидин-3-карбоксамида (0,12 г, 0,33 ммоль), NaOAc (86 мг, 1,05 ммоль) и HCHO (15 мг, 0,49 ммоль) в MeOH (2 мл) по частям при комнатной температуре добавили $NaBH_3CN$ (66 мг, 1,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (20 мл), и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении с получением *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамида в виде масла светло-желтого цвета (0,11 г, 88%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 380, 382 (3 : 2), найдено 380, 382 (3 : 2).

[0560] Стадия в:

[0561] К перемешиваемому раствору *N*-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамида (0,12 г, 0,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям при температуре 0 °C добавили BBr_3 (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере воздуха. Реакцию погасили с помощью MeOH (3 мл) при температуре 0 °C. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Prep Column 30 мм x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% B до 5% B в течение 1 минут; детектор: UV 220 нм; время удерживания: 6,58 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 73 (*N*-[(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)(пиридин-4-ил)метил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид) в виде коричневого полужидкого вещества (10 мг, 9%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3 : 2), найдено 366, 368 (3 : 2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,75 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,92 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 7,46 (d, *J*

= 8,8 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,65-4,01 (m, 4H), 3,99-3,80 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 15,1 Гц, 3H);.

Пример 63. Соединение 74 (3,4-дихлор-2-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(пиридин-4-ил)метил]фенол**)**



[0562] Стадия а:

[0563] К перемешиваемому раствору 4-бром-1-метил-1*H*-пиразола (0,40 г, 2,48 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям при температуре -78 °C в инертной атмосфере азота добавили *n*-BuLi (0,99 мл, 2,475 ммоль, 2,5 M в гексане). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при температуре -78 °C в инертной атмосфере азота. К вышеописанной смеси по каплям в течение 5 минут при температуре -78 °C добавили раствор 4-(2,3-дихлор-6-метоксибензоил)пиридин (0,20 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при -78 °C. Реакцию погасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (30 мл) при температуре -78 °C. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (3 x 20 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (3 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 45% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением (2,3-дихлор-6-метоксифенил)(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(пиридин-4-ил)метанола в виде масла светло-желтого цвета (0,28 г, 87%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_2$ $[M + H]^+$: 364, 366 (3 : 2), найдено 364, 366 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 7,57 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

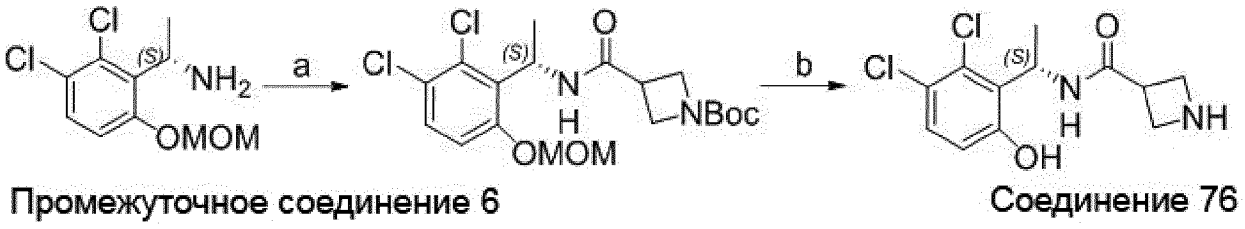
[0564] Стадия б:

[0565] К перемешиваемой смеси (2,3-дихлор-6-метоксифенил)(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(пиридин-4-ил)метанола (0,20 г, 0,55 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавили Et_3SiH (3 мл) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (3 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 70 °C. После охлаждения до комнатной температуры, полученный раствор погасили водой (4 мл) и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, используя в качестве элюента 55% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением 4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]пиридина в виде масла светло-желтого цвета (0,18 г,75%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{15}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 348, 350 (3 : 2), найдено 348, 350 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 2H), 7,72-7,62 (m, 3H), 7,55-7,43 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

[0566] Стадия в:

[0567] К перемешиваемому раствору 4-[(2,3-дихлор-6-метоксифенил)(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил]пиридина (0,18 г, 0,52 ммоль) в ДХМ (3 мл) при температуре 0 °C добавили BBr_3 (0,39 г, 1,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию погасили водой (2 мл) при температуре 0 °C. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Xselect CSH OBD Column 30 x 150 мм 5 мкм n; мобильная фаза A: вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% B до 33% B в течение 7 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,63 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 74 (3,4-дихлор-2-[(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)(пиридин-4-ил)метил]фенол) в виде твердого вещества желтого цвета (86,4 мг, 48%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{13}Cl_2N_3O[M + H]^+$: 334, 336 (3 : 2), найдено 334, 336 (3 : 2): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,74-8,64 (m, 2H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,93 (s, 3H).

Пример 64. Соединение 76 ((*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]азетидин-3-карбоксамид)



[0568] Стадия а:

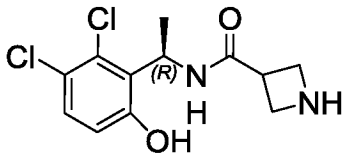
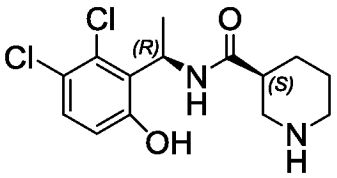
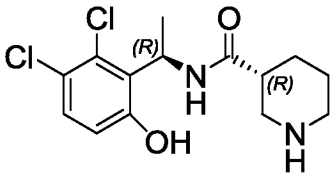
[0569] К перемешиваемой смеси 1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоксильной кислоты (0,100 г, 0,53 ммоль) и HATU (0,270 г, 0,72 ммоль) в ДМФ (2 мл) при комнатной температуре добавили TEA (0,150 г, 1,44 ммоль) иПромежуточное соединение 6 ((*S*)-1-(2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил)этан-1-амин) (0,120 г, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, в качестве элюента используя 45% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 3-([1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамоил)азетидин-1-карбоксилата в виде масла желтого цвета (0,170 г, 81 %): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{26}Cl_2N_2O_5$ [M + Na]$^+$: 455, 457 (3 : 2) найдено 455, 457 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,08-5,97 (m, 1H), 5,34-5,25 (m, 2H), 4,18-4,11 (m, 4H), 4,08 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H).

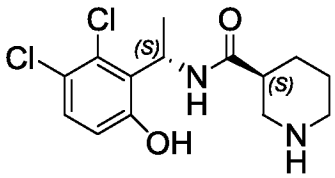
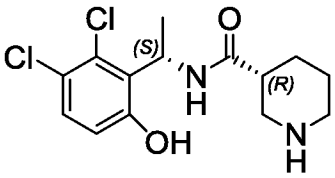
[0570] Стадия б:

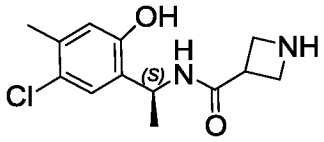
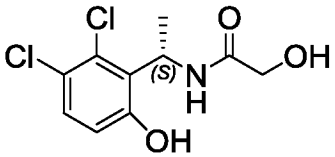
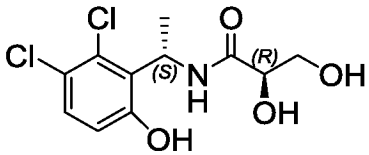
[0571] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-([1-[2,3-дихлор-6-(метоксиметокси)фенил]этил]карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (0,170 г, 0,39 ммоль) в MeOH (1 мл) добавили водный раствор HCl (6 *M*, 1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 x 150 мм, 5 мкм 10 нм; мобильная фаза A: Вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25% B до 50% B в течение 4,3 минут; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 4,20; Фракции, содержащие желаемый продукт объединили и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 76 (*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]азетидин-3-карбоксамид) в виде твердого вещества желтого цвета (47,1 мг, 29,78%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$ [M + H]$^+$: 289, 291(3 : 2) найдено 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц,CD_3OD) δ 7,25 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,78 (q, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

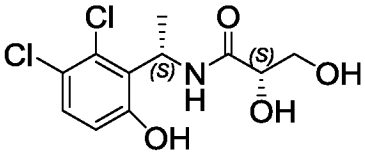
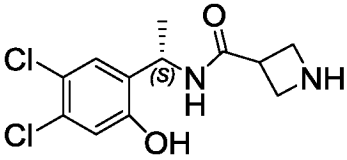
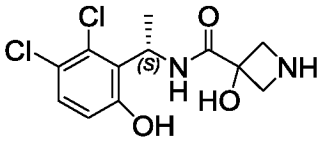
[0572] СоединениявТаблице 2 ниже были получены способом, аналогичным описанному способу получению соединения 76, начиная с замещенного фенилэтан-1-амина и соответствующей кислоты, которые были получены как описано в этом документе, или которые были доступны из коммерческих источников.

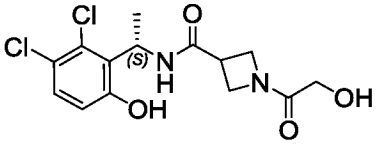
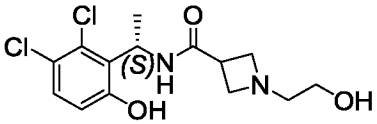
Таблица 2

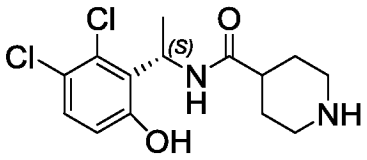
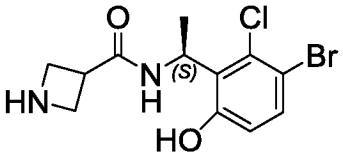
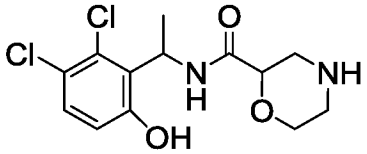
Номер соединения	Структура	Химическое название	MS: $(M + H)^+$&^{1}H MNR
77		*N*-[(1*R*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2);^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD)δ 7,25 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,78 (q, *J* = 7,1 Гц, 1H), 4,21 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,19-4,03 (m, 2H), 3,77-3,63 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).
78		(3*S*)-*N*-[(1*R*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]пиперидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2);^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,71 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,79-2,57 (m, 2H), 2,52-2,37 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,81-1,53 (m, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).
79		(3*R*)-*N*-[(1*R*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]пиперидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2);^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,71 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 3,12-

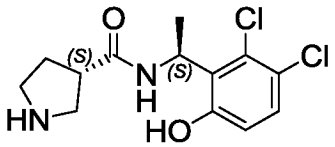
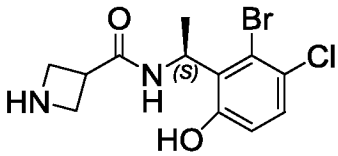
			3,03 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,76-1,50 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).
80		(3*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]пиперидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,71 (q, *J* = 7,1 Гц, 1H), 3,08 (dd, *J* = 12,6, 3,8 Гц, 1H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,82 (dd, *J* = 12,5, 9,5 Гц, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,52-2,41 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).
81		(3*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]пиперидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2);^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,71 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,05 (dd, *J* = 12,5, 3,7 Гц, 1H), 3,01-2,95 (m,

			1H), 2,73 (dd, *J* = 12,5, 10,0 Гц, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,49-2,40 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 3H), 1,47 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
82		*N*-[(1*S*)-1-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этил]азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 269, 271 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,12 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (q, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,23 (d, *J* = 7,9 Гц, 3H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
83		*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]-2-гидроксиацетамид	$[M + H]^+$: 264, 266 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,90 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,04-3,87 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
84		(2*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]-2,3-дигидроксипропанамид	$[M + H]^+$: 294, 296 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,87 (q, *J* =

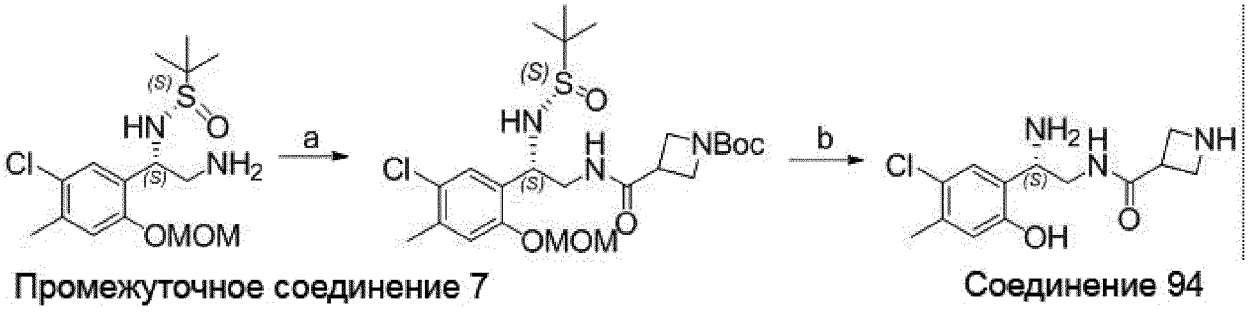
			7,0 Гц, 1H), 4,09 (dd, *J* = 6,0, 3,3 Гц, 1H), 3,76 (dd, *J* = 11,4, 3,4 Гц, 1H), 3,62 (dd, *J* = 11,4, 6,0 Гц, 1H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
85		(2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]-2,3-дигидроксипропанамид	$[M + H]^+$: 294, 296 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,26 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,89 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,89-3,69 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
86		*N*-[(1*S*)-1-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)этил]азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 289, 291 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,19 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,99-3,82 (m, 2H), 3,73-3,48 (m, 3H), 1,41 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
87		*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]-3-гидроксиазетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 305, 307 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD)δ 7,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,87 (q, *J* = 6,9 Гц, 1H), 4,40 (dd, *J* = 11,0, 2,2 Гц, 1H),

			4,31 (dd, *J* = 11,0, 2,2 Гц, 1H), 4,08 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 4,01 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 1,49 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
88		*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]-1-(2-гидроксиацетил)азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 347, 349 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 1H), 4,30-4,08 (m, 2H), 4,06 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,99 (dd, J = 9,9, 5,9 Гц, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).
89		*N*-[(1*S*)1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]-1-(2-гидроксиэтил)азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 333, 335 (3 : 2);^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,74-8,34 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,56 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,29-4,10 (m, 2H), 4,10-3,91 (m, 2H), 3,693,48 (m, 3H), 3,253,13 (m, 3H), 1,42 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

90		*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]пиперидин-4-карбоксамид	$[M + H]^+$: 317, 319 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,17 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,70 (q, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,79-2,62 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,76-1,53 (m, 2H), 1,46 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
91		*N*-[(1*R*)-1-(3-бром-2-хлор-6-гидроксифенил)этил]азетидин-3-карбоксамид	[M + H]+: 333, 335, 337 (3 : 3 : 1); 1H ЯМР (400 МГц, CD3OD) δ 7,37 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 10,8, 6,9 Гц, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,1 Гц, 3H).
92		*N*-[1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]морфолине-2-карбоксамид	$[M + H]^+$: 319, 321 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,28 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 5,92-5,77 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,80-3,64 (m, 1H),

			3,32-3,24 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,79-2,62 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).
93		(3*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(2,3-дихлор-6-гидроксифенил)этил]пирролидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 303, 305 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 3,70-3,21 (m, 5H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).
98		*N*-[(1*S*)-1-(2-бром-3-хлор-6-гидроксифенил)этил]азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 333, 335, 337 (3 : 3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,66-3,55 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Пример 65. Соединение 94 (*N*-[(2*S*)-2-амино-2-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этил]азетидин-3-карбоксамид)



[0573] Стадия а:

[0574] К перемешиваемому раствору 1-(*tert*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоксильной кислоты (0,210 г, 1,03 ммоль) и HATU (0,490 г, 1,29 ммоль) в ДМФ (6 мл) при комнатной температуре добавили Промежуточное соединение 7 ((*S*)-*N*-[(1*S*)-2-амино-1-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид) (0,300 г, 0,86 ммоль) и TEA (0,260 г, 2,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 60 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 50 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, в качестве элюента используя 62% АЦН в воде (плюс 0,05% ТФА) с получением *tert*-бутил 3-[[(2*S*)-2-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]-2-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]этил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,200 г, 44%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{24}H_{38}ClN_3O_6S$ $[M + H]^+$: 532, 534 (3 : 1) найдено 532, 534 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 2H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (s, 9H).

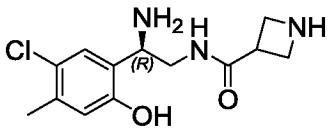
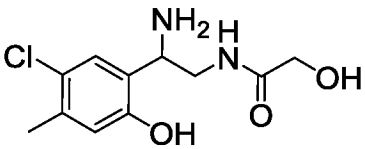
[0575] Стадия б:

[0576] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-[[(2*S*)-2-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]-2-[[(*S*)-2-метилпропан-2-сульфинил]амино]этил]карбамоил]азетидин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,38 ммоль) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре добавили водный раствор HCl (6 *M*, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 x 150 мм, 5 мкм, 10 нм; мобильная фаза A: Вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 35% B в течение 4,3 минут; детектор: UV 220/254 нм; время удерживания: 4,20 минут. Фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 94 (*N*-[(2*S*)-2-амино-2-(5-хлор-2-

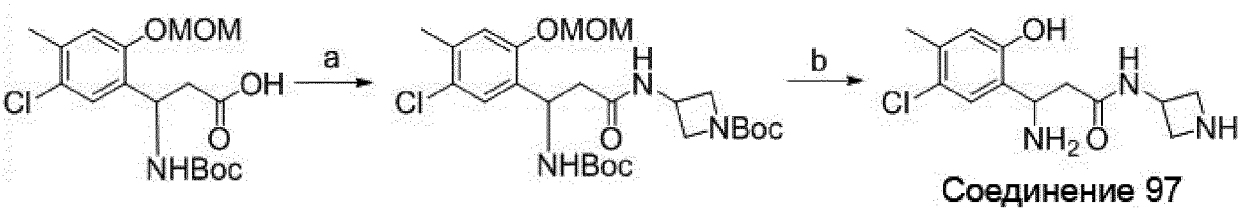
гидрокси-4-метилфенил)этил]азетидин-3-карбоксамид) в виде масла светло-желтого цвета (25,0 мг, 13%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 1) найдено 284, 286 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,28-4,14 (m, 4H), 3,86 (dd, *J* = 14,0, 7,2 Гц, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

[0577] Соединенияв Таблице 3 ниже были получены способом, аналогичным описанному способу получению соединения 94, начиная с *N*-бензилиден-2-метилпропан-2-сульфинамида и соответствующей кислоты, которые были получены как описано в этом документе, или которые были доступны из коммерческих источников.

Таблица 3

Номер соединения	**Структура**	**Химическое название**	**MS: $(M + H)^+$&^{1}H MNR**
95		*N*-[(2*R*)-2-амино-2-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этил]азетидин-3-карбоксамид	$[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,27 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 4H), 3,86 (dd, *J* = 14,0, 7,2 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).
96		*N*-[2-амино-2-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)этил]-2-гидроксиацетамид	$[M + H]^+$: 259, 261 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,29 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,57 (dd, *J* = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,93 (dd, *J* = 14,1, 8,1 Гц, 1H), 3,64 (dd, *J* = 14,1, 5,5 Гц, 1H), 2,32 (s, 3H).

Пример 66. Соединение 97 (3-амино-*N*-(азетидин-3-ил)-3-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)пропенамид)



[0578] Стадия а:

[0579] К раствору 3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-3-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]пропионовой кислоты (0,120 г, 0,32 ммоль) и HATU (0,180 г, 0,48 ммоль) в ДМФ (2 мл) при комнатной температуре добавили *tert*-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилат (72,0 мг, 0,42 ммоль) и TEA (97,0 мг, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 x 30 мл). Комбинированные органические слои промыли солевым раствором (2 x 30 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрования, фильтрат упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью обратнофазной хроматографии, в качестве элюента используя 55% АЦН в воде (плюс 20 мм NH_4HCO_3) с получением *tert*-бутил 3-[3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-3-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]пропанамидо]азетидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества грязно-белого цвета (0,150 г, 89%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{25}H_{38}ClN_3O_7$ $[M + H]^+$: 528, 530 (3 : 1) найдено 528, 530 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,29-5,18 (m, 2H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,67 (dd, J = 15,2, 4,6 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,44 (d, J = 2,2 Гц, 18H).

[0580] Стадия б:

[0581] К раствору *tert*-бутил 3-[3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-3-[5-хлор-2-(метоксиметокси)-4-метилфенил]пропанамидо]азетидин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,28 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили ТФА (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную смесь упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью препаративной жидкостной хроматографии высокого давления (Prep-HPLC) при следующих условиях: Колонка: Sun Fire Prep C18 OBD Column, 19 x 150 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: Вода (плюс 0,05% ТФА), мобильная фаза B: АЦН; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10% B до 50% B в течение 4,3 минут; детектор: UV 210 нм; время удерживания: 4,20 минут; фракции, содержащие желаемый продукт, собрали и упарили при пониженном давлении с получением Соединения 97 (3-амино-*N*-(азетидин-3-ил)-3-(5-хлор-2-гидрокси-4-метилфенил)пропенамид) в виде полутвердого вещества фиолетового цвета (74,7 мг,

66%): LCMS (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3 : 1), найдено 284, 286 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,25 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,67-4,56 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 2H), 4,16-4,06 (m, 2H), 3,03 (dd, *J* = 16,0, 8,0 Гц, 1H), 2,92 (dd, *J* = 16,0, 6,0 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).

Пример 67. Оценка активности блокатора калиевых каналов Kv1.3

[0582] Нижеописанный анализ использовали для оценки активности описанного соединения в качестве блокатора калиевых каналов Kv1.3.

Клеточная культура

[0583] CHO-K1 клетки со стабильной экспрессией Kv1.3 вырастили в минимальной эссенциальной среда Игла, модифицированной по способу Дульбекко (DMEM) содержащем 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (ФБС, FBS), 1 ммоль натрия пирувата, 2 ммоль L-Глютамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки вырастили в колбах с культурой при 37 °C в инкубаторе с 5% CO_2.

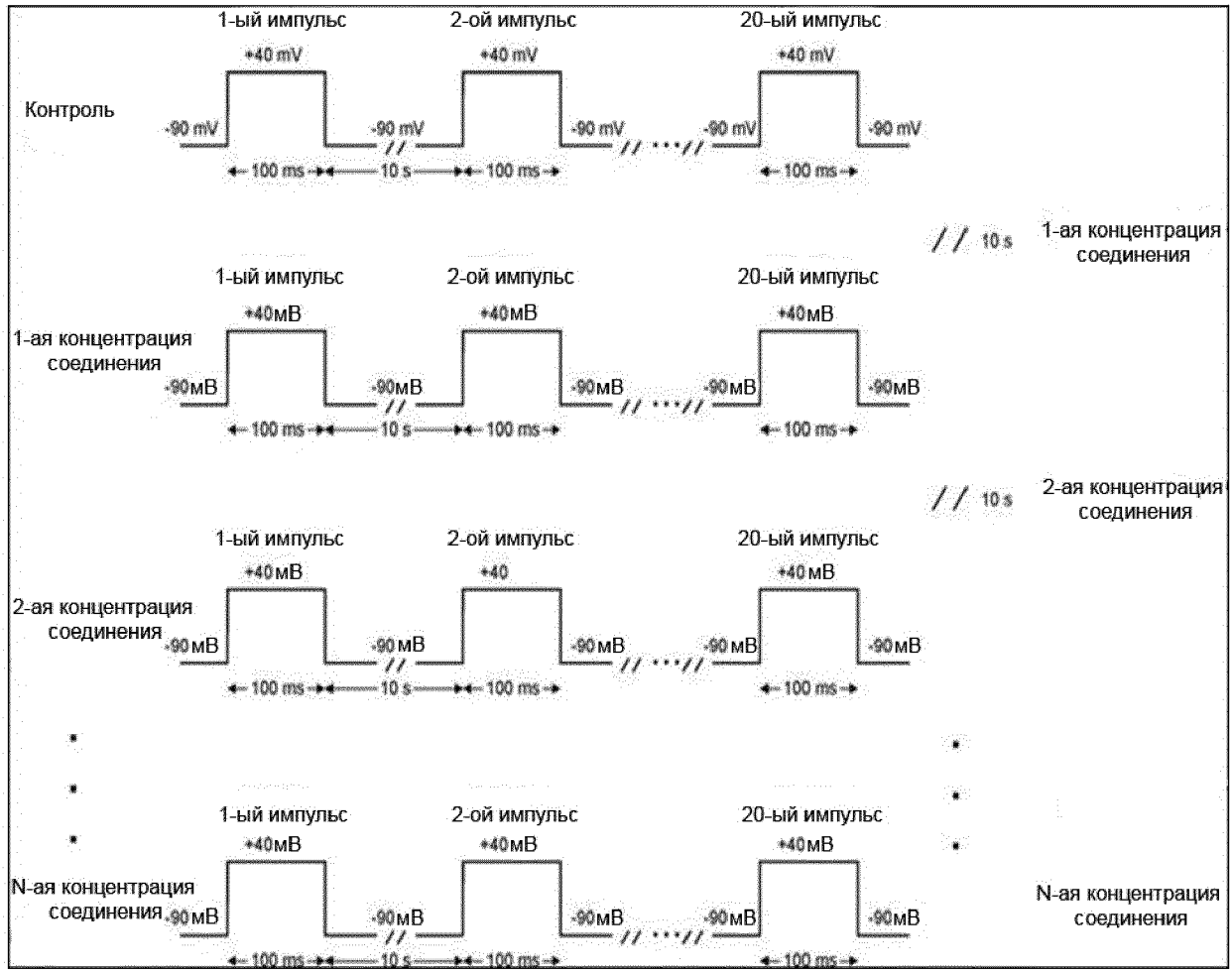
Растворы

[0584] Клетки промывали во внеклеточном растворе, содержащем 140 ммоль NaCl, 4 ммоль KCl, 2 ммоль $CaCl_2$, 1 ммоль $MgCl_2$, 5 ммоль глюкозы, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мосмоль. Внутренний раствор содержал 50 ммоль KCl, 10 ммоль NaCl, 60 ммоль KF, 20 ммоль EGTA, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,2 с KOH; 285 мосмоль. Все соединения растворили в ДМСО с концентрацией 30 ммоль. Исходные растворы соединений разбавили добавлением внешнего раствора до концентрации 30 нмоль, 100 нмоль, 300 нмоль, 1 мкмоль, 3 мкмоль, 10 мкмоль, 30 мкмоль и 100 мкмоль. Максимальное содержание ДМСО (0,3%) составило 100 мкмоль.

Протокол напряжения

[0585] Ток вызывали применением деполяризационных импульсов продолжительностью 100 мс от -90 мВ (исходный потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности импульсов, применяемых к контролю (без соединения) и соединению для каждой концентрации соединения состояли из 20 импульсов. Между последовательностями делали 10-секундные перерывы (см. Таблицу 4 ниже).

Таблица 4. Протокол напряжения.



Запись фиксации потенциала и применение соединений

[0586] Запись всех токов клетки и применение соединений проводили с помощью автоматической платформы для фиксации потенциала Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для снятия данных использовали усилитель фиксации потенциала EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Выборку данных производили при 10kГц без фильтрования. Токи пассивной утечки вычитали с помощью процедуры P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Повышение концентрации соединений производили последовательно для той же клетки без промежуточного промывания. Общее время инкубации соединения перед следующей последовательностью импульсов не превышало 10 секунд. Пиковое ингибирование тока наблюдалось во время уравновешивания соединения.

Анализ данных

[0587] AUC и пиковые значения были получены с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC_{50} использовали последний одиночный

импульс в соответствующей последовательности импульсов для данной концентрации соединения. Полученные AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали относительно контрольных значений без соединения. С помощью Origin (OridinLab), IC_{50} получили из данных, удовлетворяющих уравнению Хилла: $I_{соединение}/I_{контроль}$=(100-A)/(1 + ([соединение]/IC_{50})nH)+A, в которых значение IC_{50} является концентрацией, при которой ингибирование тока составляет половину от максимального, [соединение] является использованной концентрацией соединения, A является фракцией тока, который не заблокирован, и nH является коэффициентом Хилла.

Пример 68. Оценка активностиhERG

[0588] Этот анализ использовали для оценки ингибиторной активности описанных соединений в отношении каналов hERG.

Электрофизиология hERG

[0589] Этот анализ использовали для оценки ингибиторной активности описанных соединений в отношении каналов hERG.

Клеточная культура

[0590] Клетки CHO-K1 со стабильной экспрессией hERG вырастили в Ham's F-12 среде с глютамином с содержанием 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (FBS), 1% пенициллин/стрептомицин, гигромицина (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл). Клетки вырастили в колбах с культурой при 37°C в в инкубаторе с 5% CO_2.

Растворы

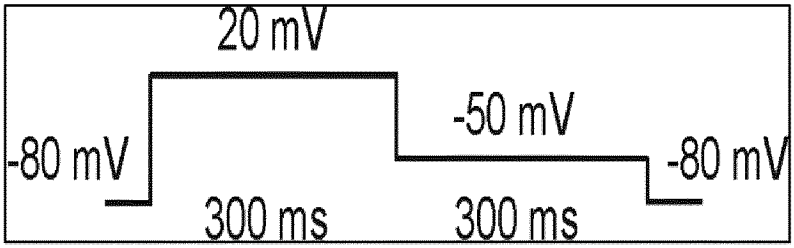
[0591] Клетки промывали во внеклеточном растворе, содержащем 140 ммоль NaCl, 4 ммоль KCl, 2 ммоль $CaCl_2$, 1 ммоль $MgCl_2$, 5 ммоль глюкозы, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мосмоль. Внутренний раствор содержал 50 ммоль KCl, 10 ммоль NaCl, 60 ммоль KF, 20 ммоль EGTA, 10 ммоль 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновой кислоты (HEPES); pH отрегулировали до 7,2 с KOH; 285 мосмоль. Все соединения растворили в ДМСО с концентрацией 30 ммоль. Исходные растворы соединений разбавили добавлением внешнего раствора до концентрации 30 нмоль, 100

нмоль, 300 нмоль, 1 мкмоль, 3 мкмоль, 10 мкмоль, 30 мкмоль и 100 мкмоль. Максимальное содержание ДМСО (0,3%) составило 100 мкмоль.

Протокол напряжения

[0592] Протокол напряжения (см. Таблицу 5) был выбран таким образом, чтобы симулировать изменение напряжения во время потенциала действия сердечной мышцы с деполяризацией в течение 300 мс до +20 мВ (аналогично фазе плато потенциала действия сердечной мышцы), реполяризацией в течение 300 мс до –50 мВ (включая следовой ток) и финальной стадией к исходному потенциалу –80 мВ. Частота пульсации составляла 0,3 Гц. Последовательности импульсов, применяемых к контролю (без соединения) и соединению для каждой концентрации соединения состояли из 70 импульсов.

Таблица 5. Протокол напряжения hERG.



Запись фиксации потенциала и применение соединений

[0593] Запись всех токов клетки и применение соединений проводили с помощью автоматической платформы для фиксации потенциала Patchliner (Nanion). Для снятия данных использовали усилитель фиксации потенциала EPC 10 (HEKA) вместе с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Выборку данных производили при 10kГц без фильтрования. Повышение концентрации соединений производили последовательно для той же клетки без промежуточного промывания.

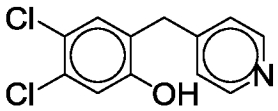
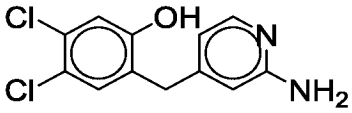
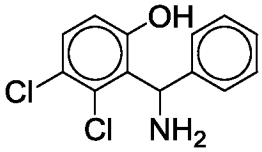
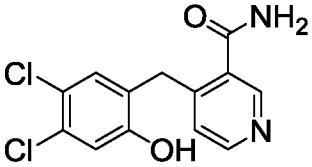
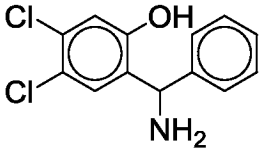
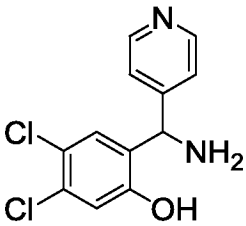
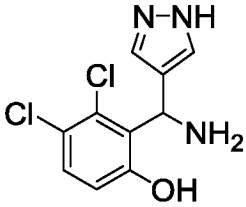
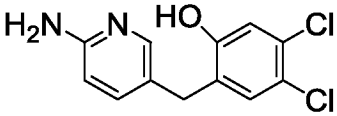
Анализ данных

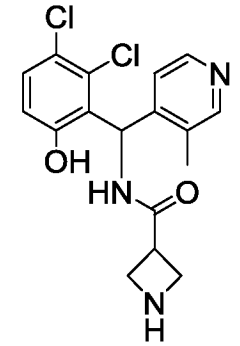
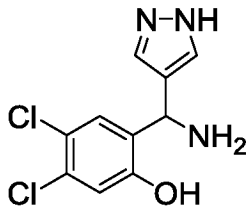
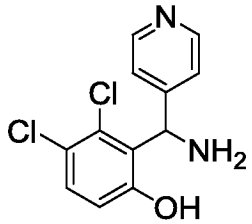
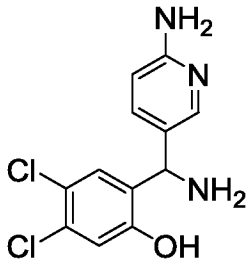
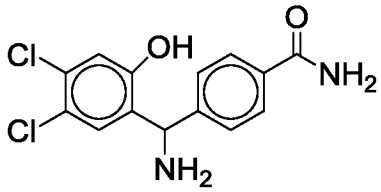
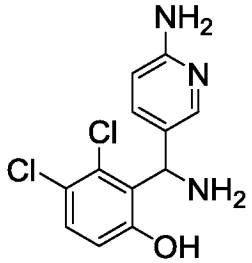
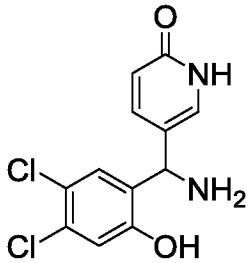
[0594] Значения AUC и PEAK были получены с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC_{50} использовали последний одиночный импульс в соответствующей последовательности импульсов для данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и PEAK в присутствии соединения нормализовали относительно контрольных значений без соединения. С помощью Origin

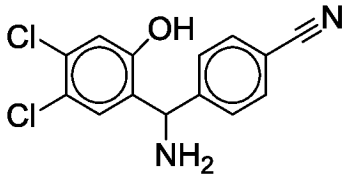
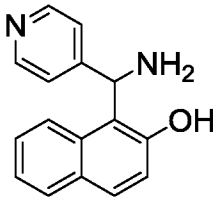
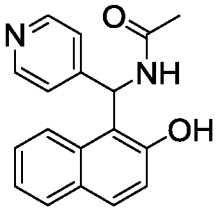
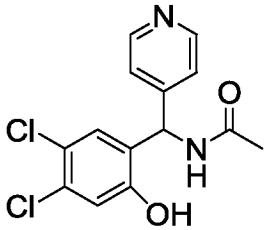
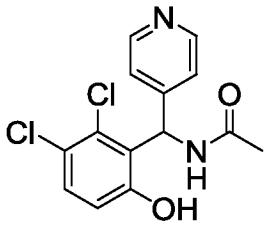
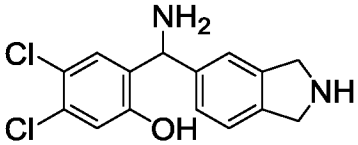
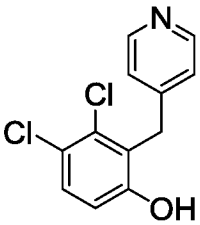
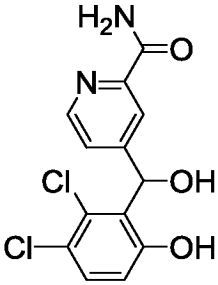
(OridinLab), IC_{50} получили из данных, удовлетворяющих уравнению Хилла: $I_{соединение}/I_{контроль}=(100-A)/(1 + ([соединение]/IC_{50})nH)+A$, в которых значение IC_{50} является концентрацией, при которой ингибирование тока составляет половину от максимального, [соединение] является использованной концентрацией соединения, A является фракцией тока, который не заблокирован и nH является коэффициентом Хилла.

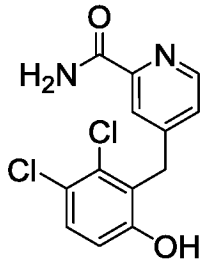
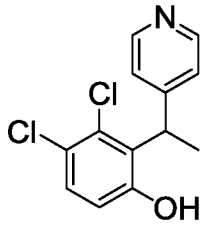
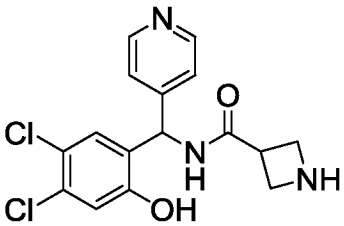
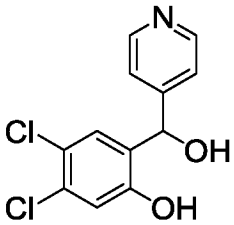
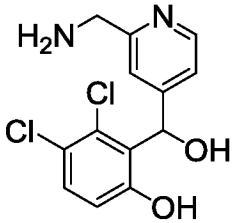
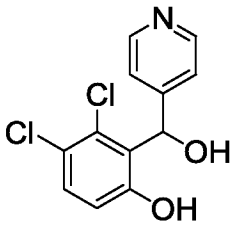
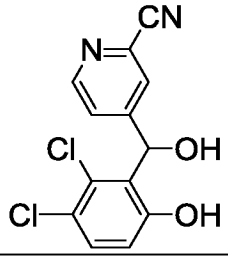
[0595] В Таблице 6 обобщены данные по ингибиторной активности некоторых соединений в отношении калиевых каналов Kv1.3 и канала hERG.

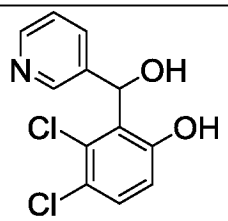
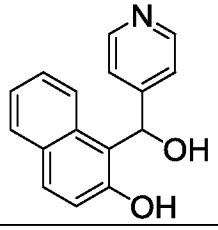
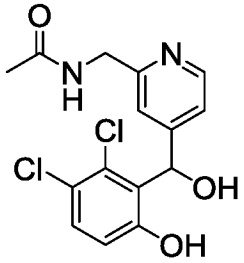
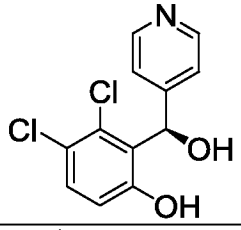
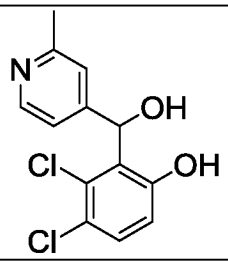
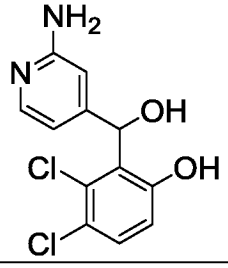
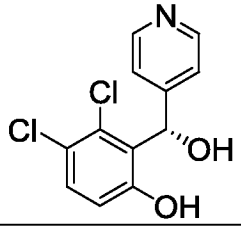
Таблица 6. Значения IC_{50} (мкмоль) некоторых соединений в отношении калиевых каналов Kv1.3 и каналов hERG

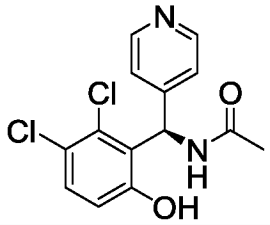
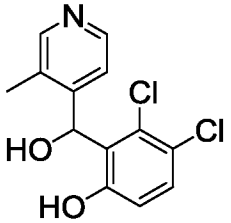
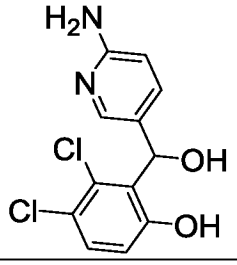
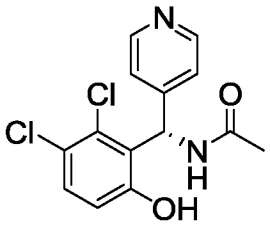
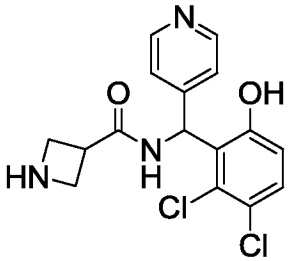
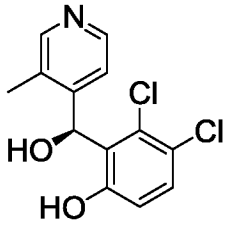
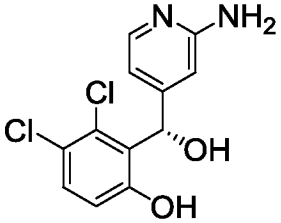
Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC_{50}	hERG_IC_{50}
1		<10	>30
2		<10	<30
3		<30	*
4		<10	*
5		<30	*
6		<10	>30
7		<30	*
8		<10	<30

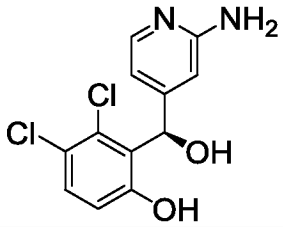
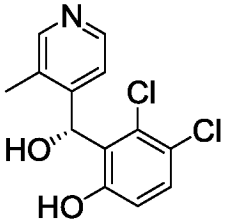
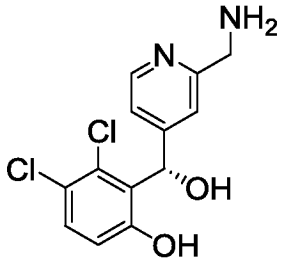
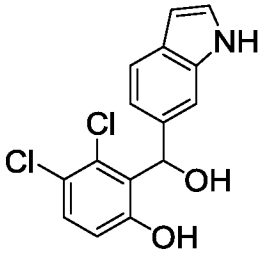
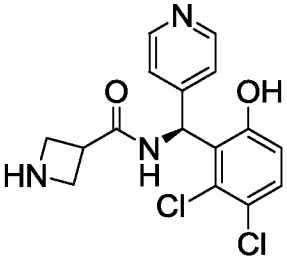
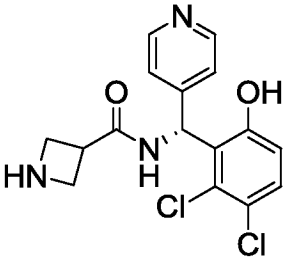
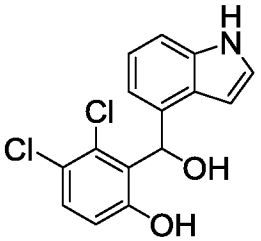
Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC_{50}	hERG_IC_{50}
9		<1	>30
10		<10	*
11		<10	>30
12		<10	*
13		<10	*
14		<10	*
15		<10	*

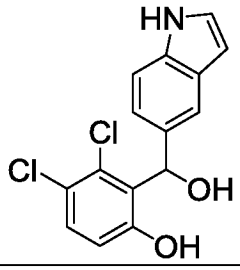
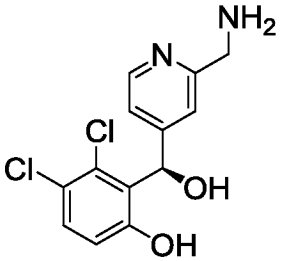
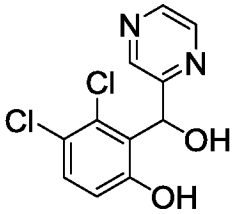
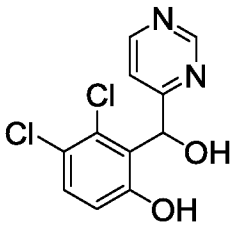
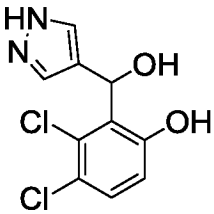
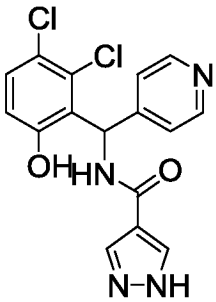
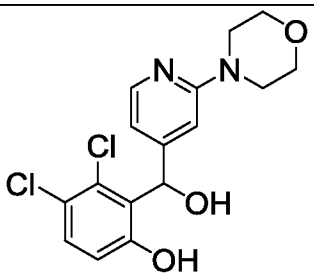
Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
16		<10	*
17		<10	<30
18		<10	>30
19		<10	*
20		<1	>30
21		<1	<30
22		<10	*
23		<10	*

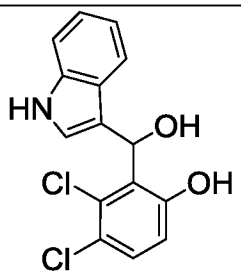
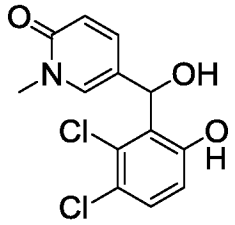
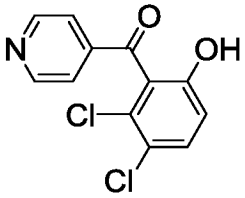
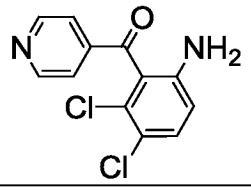
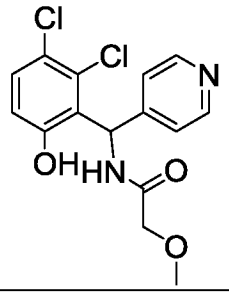
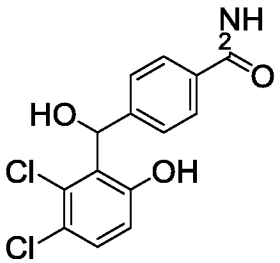
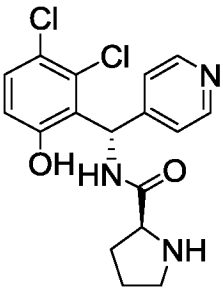
Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
24		<10	*
25		<10	*
26		<1	>30
27		<10	>30
28		<1	>30
29		<1	>30
30		<10	*

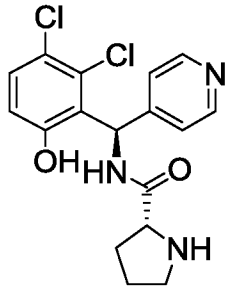
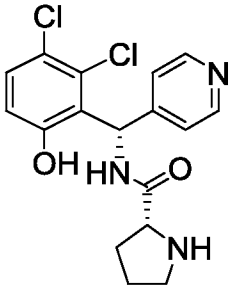
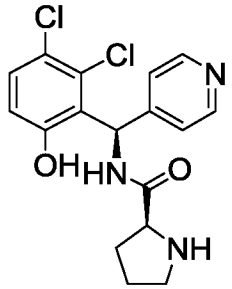
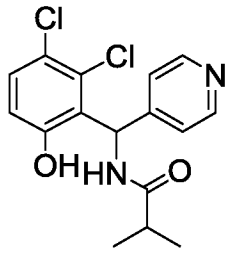
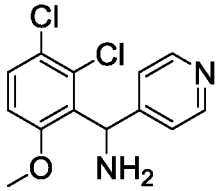
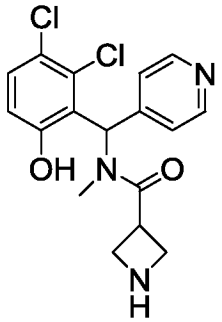
Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC_{50}	hERG_IC_{50}
31		<1	>30
32		<10	*
33		<10	*
34		<30	>30
35		<10	*
36		<1	>30
37		<1	>30

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
38		<30	>30
39		<1	>30
40		<1	<30
41		<1	>30
42		<1	>30
43		<30	*
44		<30	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC_{50}	hERG_IC_{50}
45		<1	>30
46		<1	>30
47		<30	*
48		<10	*
49		<10	*
50		<1	>30
51		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
52		<30	*
53		<1	>30
54		<10	*
55		<10	*
56		<10	*
57		<30	*
58		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
59		<30	*
60		<1	*
61		<10	*
62		<10	*
63		<10	*
64		<1	>30
65		<30	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
66		<30	*
67		<10	*
68		<1	<30
69		<30	*
70		<30	*
71		<30	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
72		<1	*
73		<1	>30
74		<30	*
75		<10	*

*Не тестировали.

[0596] В Таблице 7 обобщены данные по ингибиторной активности некоторых соединений в отношении калиевых каналов Kv1.3 и канала hERG.

Таблица 7. Значения IC$_{50}$ (мкмоль) некоторых соединений в отношении калиевых каналов Kv1.3 и каналов hERG

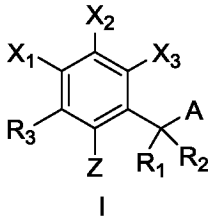
Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
76		<1	>30

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
77		<1	*
78		<1	>30
79		<10	*
80		<10	*
81		<1	*
82		<10	*
83		<10	*
84		<10	*
85		<10	*
86		<10	*
87		<10	*

Номер соединения	Структура	Kv1.3_IC$_{50}$	hERG_IC$_{50}$
88		<10	*
89		<1	>30
90		<1	*
91		<1	>30
92		<10	*
93		<1	*
94		<1	>30
95		<10	*
96		<10	*
97		<1	*
98		<1	>30

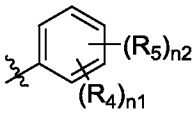
Формула изобретения

1. Соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



I ;

в котором

A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$, 

или гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5;

Z является OR_a, NR_aR_b, или $NR_b(C{=}O)R_a$;

каждая из X_1, X_2, и X_3 независимо является H, галогеном, CN, алкильной группой, галогенированной алкильной группой, циклоалкильной группой, или галогенированной циклоалкильной группой;

или, альтернативным образом, X_2 и X_3 и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют возможно замещенную 5- или 6-членную арильную группу;

R_1 и R_2 каждая независимо является H, алкильной группой, гетероалкильной группой, циклоалкильной группой, гетероциклоалкильной группой, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$;

каждая из R_3 независимо является H, галогеном, или алкильной группой;

каждая из R_4 независимо является CN, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}COOR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, или возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждая из R_5 независимо является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF_3, OCF_3, оксогруппой, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, SO_2R_a, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$;

или две R_5 группы вместе с атомами углерода или азота, с которыми они связаны, образуют 3-7-членную, возможно замещенную, насыщенную или ароматическую карбоциклическую или гетероциклическую группу;

каждая из R_6 и R_7 независимо являются H, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой;

каждая из R_a и R_b независимо являются H, алкильной группой, алкенильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, или возможно замещенной гетероарильной группой; или, альтернативным образом, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которыми они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

алкильная группа, циклоалкильная группа, спироалкильная группа, бициклоалкильная группа, гетероцикл, арильная группа, и гетероарильная группа в R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_a, и R_b, в соответствующих случаях, могут быть замещены 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, CN, OR_8, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C=O)R_8$, $(C=O)N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

каждая из R_8 независимо является H, алкильной группой, или возможно замещенной гетероциклической группой; или, альтернативным образом, две R_8 группы вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют возможно замещенную

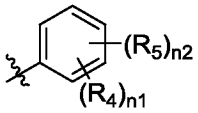
гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S;

каждая из R_9 независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, $-(CH_2)_{1-2}OR_8$, или возможно замещенной гетероциклической группой включающей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S, в котором гетероциклическая группа является замещенной 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из алкильной группы, циклоалкильной группы, галогенированной циклоалкильной группы, галогенированной алкильной группы, галогена, OR_8, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $-(C{=}O)(CH_2)_{0-2}OR_8$, $N(R_8)_2$, $(C{=}O)(CH_2)_{0-2}N(R_8)_2$, и оксогруппы, где это возможно с точки зрения валентности;

n_1 является числом от 1 до 3 где это возможно с точки зрения валентности;

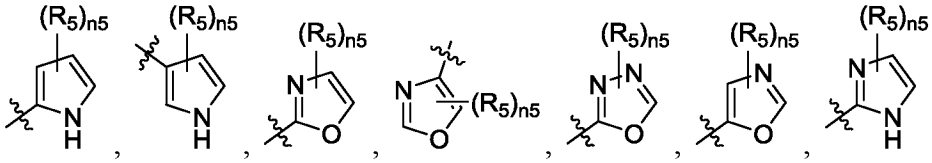
n_2 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности; и

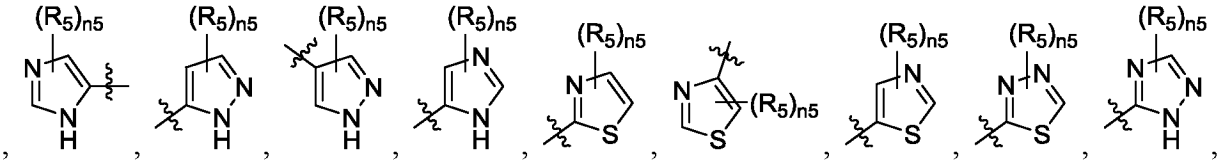
каждый из n_3 независимо является числом от 0 до 4.

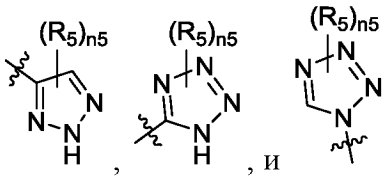
2. Соединение по п. 1, в котором A является 

.

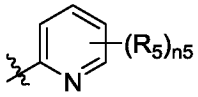
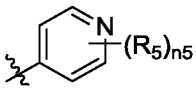
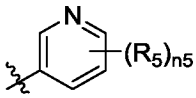
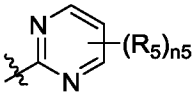
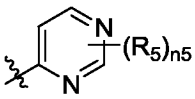
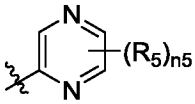
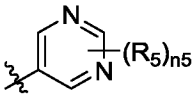
3. Соединение по п. 1, в котором A является гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5.

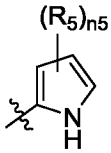
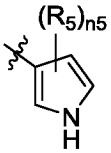
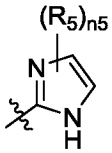
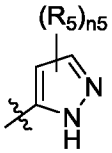
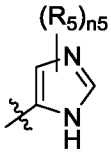
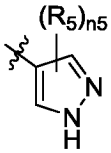
4. Соединение по п. 3, в котором A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из 

, 

, 

, и
; в котором n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

5. Соединение по п. 3, в котором A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  и  , в котором n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

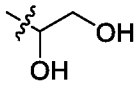
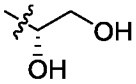
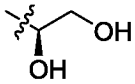
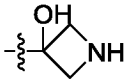
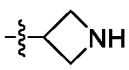
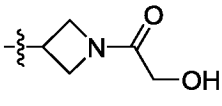
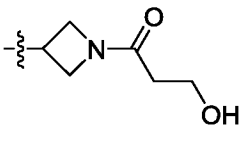
6. Соединение по п. 3, в котором A обладает структурой, выбираемой из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  , и  , в котором n_5 является числом от 0 до 3 где это возможно с точки зрения валентности.

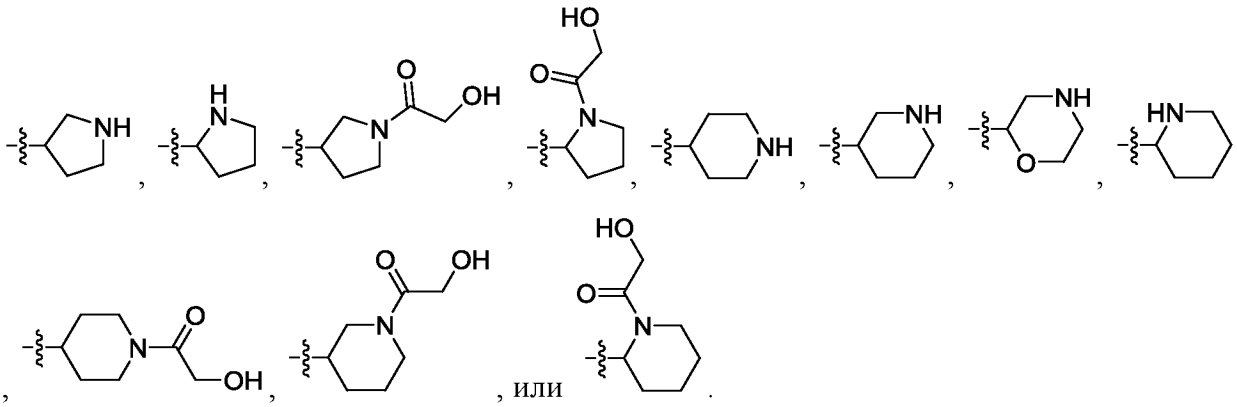
7. Соединение по п. 1, в котором A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$.

8. Соединение по п. 7, в котором A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aSO_2R_9$.

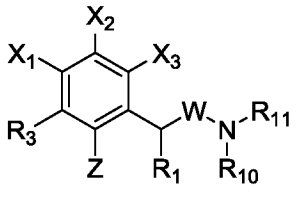
9. Соединение по п. 7, в котором A является $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_9$, $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_9$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_9$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_a(C{=}O)R_9$.

10. Соединение по п. 7, в котором A является $-(CH_2)_{0\text{-}2}NR_aC{=}O(CH_2)_{1\text{-}2}OR_b$, $-(CH_2)_{0\text{-}2}NR_a(C{=}O)R_9$, или $-(CH_2)_{0\text{-}2}(C{=}O)NR_aR_9$.

11. Соединение по п. 7, в котором R_9 является $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



12. Соединение по п. 1, в котором соединение имеет структуру, соответствующую Формуле Ia,



;

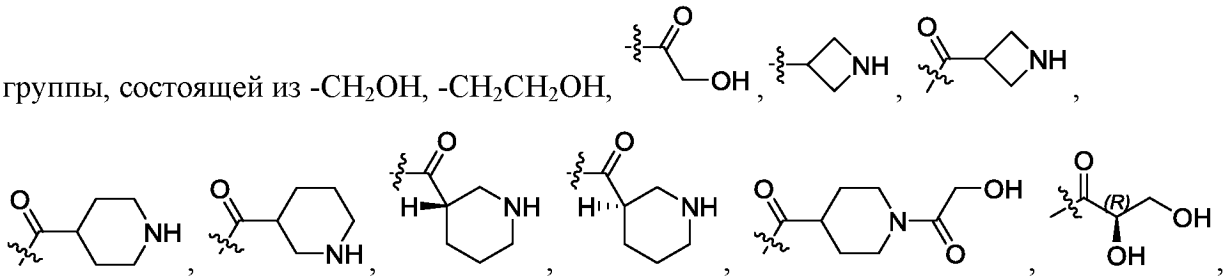
в котором

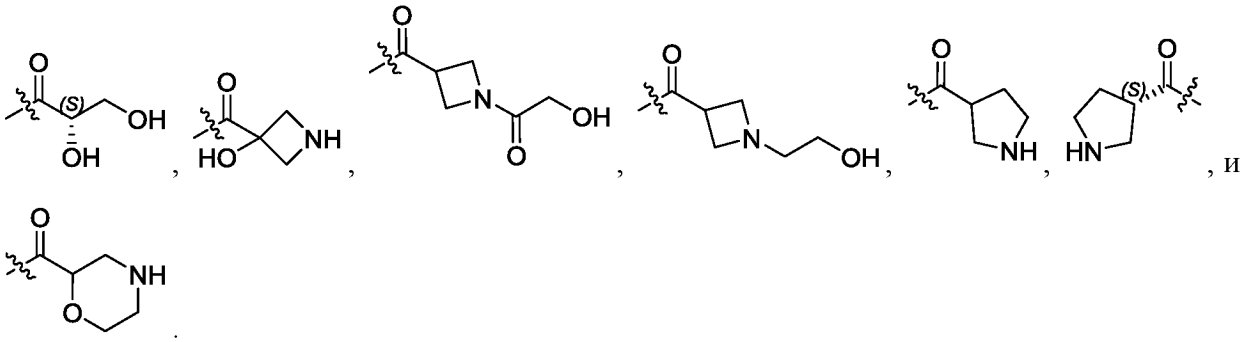
каждая из R_1 независимо является H, NH_2, OH, алкильной группой, гетероалкильной группой, циклоалкильной группой, или гетероциклоалкильной группой;

каждая из W независимо отсутствует, или является CH_2, C=O, или $CH_2C=O$; и

R_{10} и R_{11} каждая независимо является H, алкильной группой, $-(CH_2)_{0-2}OR_8$, $(C=O)R_9$, SO_2R_9, арильной группой, гетероарильной группой, гетероциклической группой, или, альтернативным образом, R_{10} и R_{11} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

13. Соединение по п. 12, в котором R_{10} и R_{11} каждую независимо выбирают из группы, состоящей из $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$,



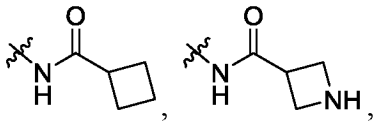


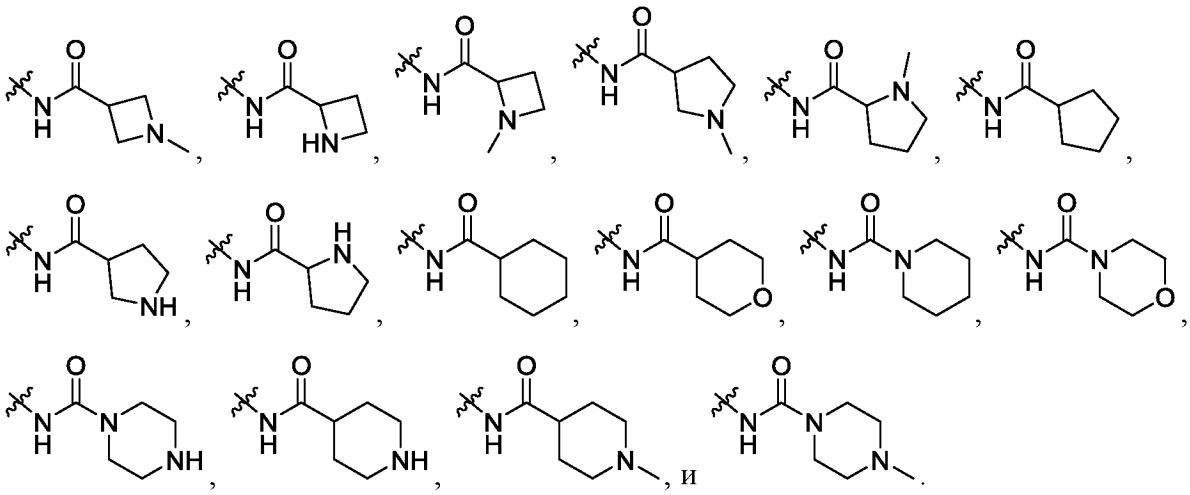
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором R_1 и R_2 каждая независимо является H или алкильной группой.

15. Соединение по любому из пунктов 1-13, в котором R_1 и R_2 каждая независимо является H, алкильной группой, OR_a, или NR_aR_b.

16. Соединение по любому из пунктов 1-13, в котором R_1 и R_2 каждая независимо является H, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}CONR_aR_b$.

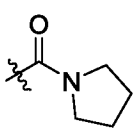
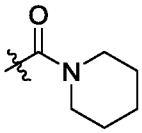
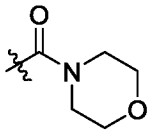
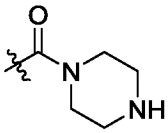
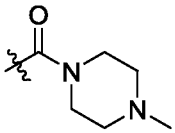
17. Соединение по любому из пунктов 1-13, в котором R_1 и R_2 каждая независимо является H, Me, OH, CH_2OH, NH_2, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me, или NMe(CO)Me.

18. Соединение по любому из пунктов 1-13, в котором R_1 и R_2 каждую независимо выбирают из группы, состоящей из H, Me, OH, 

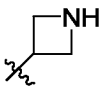
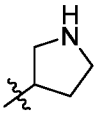
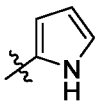
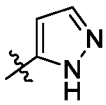
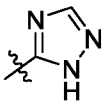
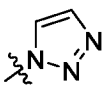
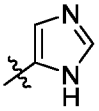
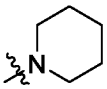
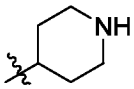
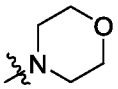
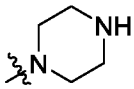
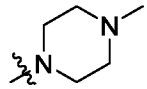


19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 независимо является CN, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$.

20. Соединение по п. 19, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 является CN, NH_2, CH_2NH_2, $CH_2CH_2NH_2$, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me, NMe(CO)Me, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe_2$, CH_2CONMe_2, $CH_2NH(CO)Me$, или $CH_2NMe(CO)Me$.

21. Соединение по п. 19, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 является CH_2NH_2,  ,  ,  ,  , или  .

22. Соединение по любому из пунктов 1-18, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 является возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

23. Соединение по п. 22, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 является гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  , , , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  , и  ; в котором эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

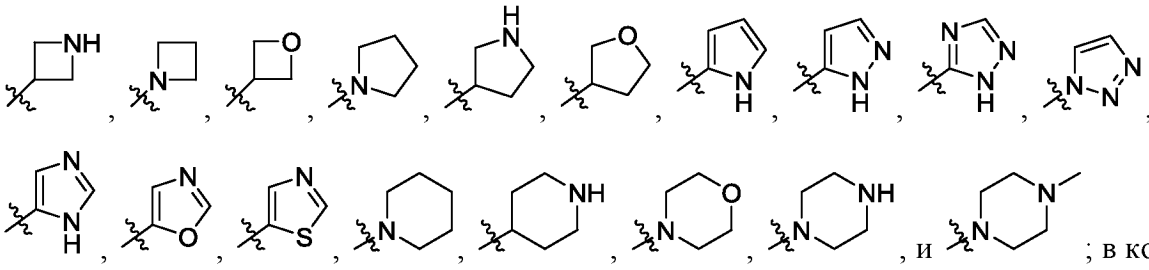
24. Соединение по любому из пунктов 1-23, в котором по меньшей мере в одном случае R_5является H, галогеном, алкильной группой, циклоалкильной группой, возможно замещенной насыщенной гетероциклической группой, возможно замещенной арильной группой, возможно замещенной гетероарильной группой, CN, CF_3, OCF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C{=}O)R_b$, $(C{=}O)OR_b$, или SO_2R_a.

25. Соединение по любому из пунктов 1-23, в котором по меньшей мере в одном случае R_5 является $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C{=}O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C{=}O)NR_aR_b$, или $(CR_6R_7)_{n3}(C{=}O)NR_aR_b$.

26. Соединение по любому из пунктов 1-23, в котором по меньшей мере в одном случае R_5является H, галогеном, алкильной группой, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, $CONH_2$, $CONHMe_2$, или $CONMe_2$.

27. Соединение по любому из пунктов 1-23, в котором по меньшей мере в одном случае R_5 является возможно замещенной гетероциклической группой, содержащей 1-3 гетероатома, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

28. Соединение по п. 27, в котором по меньшей мере в одном случае R_5 является гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из



; в котором эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

29. Соединение по любому из пунктов 1-23, в котором две R_5 группы вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членную, возможно замещенную, карбоциклическую или гетероциклическую группу.

30. Соединение по любому из пунктов 1-18, в котором каждая из R_6 и R_7 независимо являются H или алкильной группой.

31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Z является OR_a или NR_aR_b.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором Z является OR_a.

33. Соединение по п. 31, в котором Z является OH, OMe, NH_2, NHMe, или NMe_2.

34. Соединение по п. 33, в котором Z является OH.

35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_1 является H или галогеном.

36. Соединение по любому из пунктов 1-34, в котором X_1 является фторированной алкильной группой, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

37. Соединение по любому из пунктов 1-34, в котором X_1является H, Cl, Br, Me, или CF_3.

38. Соединение по п. 37, в котором X_1 является H или Cl.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_2 является H или галогеном.

40. Соединение по любому из пунктов 1-38, в котором X_2 является фторированной алкильной группой, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

41. Соединение по любому из пунктов 1-38, в котором X_2является H, Cl, Br, Me, или CF_3.

42. Соединение по п. 41, в котором X_2 является H или Cl.

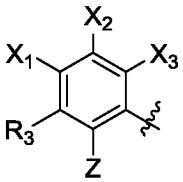
43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором X_3 является H или галогеном.

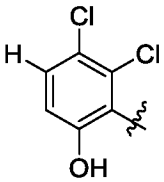
44. Соединение по любому из пунктов 1-42, в котором X_3 является фторированной алкильной группой, алкильной группой, или циклоалкильной группой.

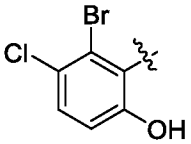
45. Соединение по любому из пунктов 1-42, в котором X_3является H, Cl, Br, Me, или CF_3.

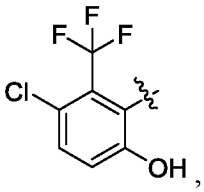
46. Соединение по любому из пунктов 1-42, в котором X_3 является H или Cl.

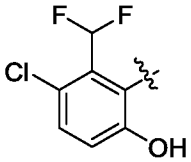
47. Соединение по любому из пунктов 1-30, в котором структурная группа

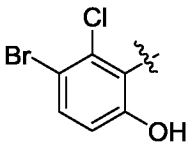


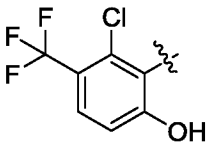
обладает структурой


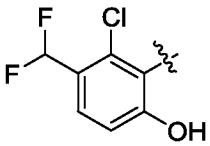
,


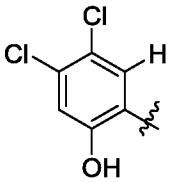
,


,


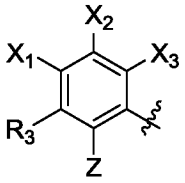
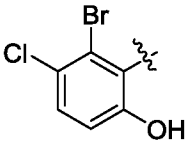
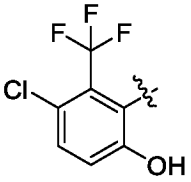
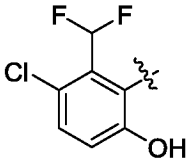
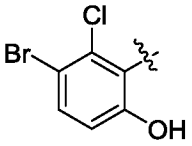
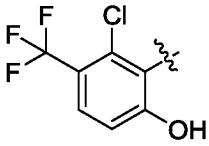
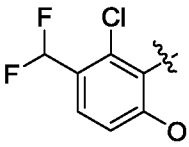
,


,


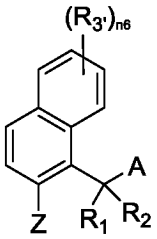
,


, или


, каждая из которых замещена группой R_3.

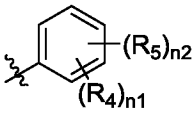
48. Соединение по п. 1, в котором структурная группа  обладает структурой  ,  ,  ,  ,  , или  .

49. Соединение по любому из пунктов 1-34, в котором соединение имеет структуру, соответствующую Формуле II,



II ;

в котором

каждая из A независимо является  или гетероарильной группой, содержащей N и возможно замещенной 1-5 группами R_5;

каждая из $R_{3'}$ независимо является H, галогеном, или алкильной группой; и

n_6 независимо является числом от 0 до 6.

50. Соединение по любому из пунктов 1-46, в котором R_3 является H или алкильной группой.

51. Соединение по любому из пунктов 1-46, в котором R_3 является галогеном.

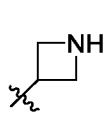
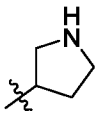
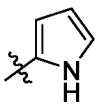
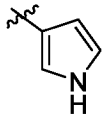
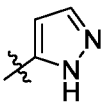
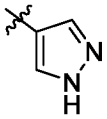
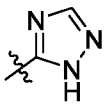
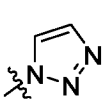
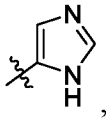
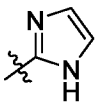
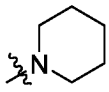
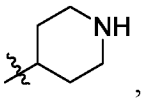
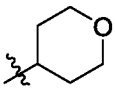
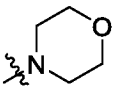
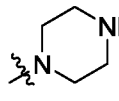
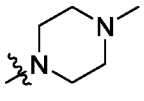
52. Соединение по любому из пунктов 1-3, в котором n_1 имеет значение 1, 2, или 3.

53. Соединение по любому из пунктов 1-3, в котором n_2 имеет значение 0, 1, 2, или 3.

54. Соединение по любому из пунктов 1-9, в котором каждый из n_3 независимо является 0, 1, или 2.

55. Соединение по любому из пунктов 4-6, в котором n_5 имеет значение 0, 1, или 2.

56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, в котором по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо является H, алкильной группой, циклоалкильной группой, насыщенной гетероциклической группой, арильной группой, или гетероарильной группой.

57. Соединение по п. 56, в котором по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо является H, Me, Et, Pr, или гетероциклической группой, которую выбирают из группы, состоящей из  , , , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  ,  , и  ; в котором эта гетероциклическая группа может быть замещена алкильной группой, OH, оксогруппой, или $(C{=}O)C_{1-4}$алкильной группой, где это возможно с точки зрения валентности.

58. Соединение по любому из пунктов 1-55, в котором R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют возможно замещенную гетероциклическую группу, включающую атом азота и 0-3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбирают из группы, состоящей из N, O, и S.

59. Соединение по п. 1, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 1-75 как показано в Таблице 6.

60. Соединение по п. 1, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из соединений 76-98 как показано в Таблице 7.

61. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 1-60 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

62. Способ лечения заболевания у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающее введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из п.п. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, в котором заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологических заболеваний, иммунологических заболеваний, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), воспалительных заболеваний, гастроэнтерологических заболеваний, метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек.

63. Способ по п. 62, в котором иммунологическое заболевание является отторжением трансплантата или аутоиммунным заболеванием.

64. Способ по п. 63, в котором аутоиммунное заболевание является ревматоидным артритом, рассеянным склерозом, системной красной волчанкой, или сахарным диабетом I типа.

65. Способ по п. 62, в котором заболевание центральной нервной системы (ЦНС) является болезнью Альцгеймера.

66. Способ по п. 62, в котором воспалительное заболевание является воспалительным заболеванием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией.

67. Способ по п. 62, в котором гастроэнтерологическое заболевание является воспалительным заболеванием кишечника.

68. Способ по п. 62, в котором метаболическое заболевание является ожирением или сахарным диабетом II типа.

69. Способ по п. 62, в котором сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом.

70. Способ по п. 62, в котором заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

71. Способ по п. 62, в котором заболевание выбирают из группы, состоящей из онкологического заболевания, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного заболевания кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета

II типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности, и их комбинаций.

72. Способ по п. 62, в котором млекопитающим является человек.

73. Способ блокировки калиевых каналов Kv1.3 у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение этому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из п.п. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли.

74. Способ по п. 73, в котором млекопитающим является человек.