(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202291070 (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 ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВОГО КАНАЛА Kv1.3 ТИПА SHAKER

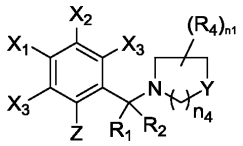
(31) **62/911,652**
(32) **2019.10.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/054360**
(87) **WO 2021/071812 2021.04.15**

(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, где заместители являются такими, как определено в данном изобретении. Также описаны фармацевтические композиции, включающие их, и способ их применения.

202291070 A1

202291070 A1

АРИЛМЕТИЛЕНОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК БЛОКАТОРЫ КАЛИЕВОГО КАНАЛА Kv1.3 ТИПА SHAKER

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет предварительной заявки США № 62/911652 на патент, поданной 7 октября 2019 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0002] Данное раскрытие сущности изобретения содержит материал, на который распространяется охрана издательского права. Обладатель издательского права не возражает против факсимильного воспроизведения патентного документа или раскрытия сущности изобретения в том виде, в каком оно представлено в файле или указателях Ведомства по патентам и товарным знакам США, а в остальном сохраняет все без исключения издательские права.

ВКЛЮЧЕНИЕ В ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СВЕДЕНИЙ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[0003] Все документы, процитированные в настоящем документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0004] В целом изобретение относится к области фармации. Более конкретно, изобретение относится к соединениям и композициям, пригодным в качестве фармацевтических препаратов как блокаторов калиевых каналов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0005] Калиевые (K+) потенциал-управляемые каналы Kv1.3 экспрессируются в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), центральной нервной системе и других тканях и регулируют большое количество физиологических процессов, таких как высвобождение нейромедиаторов, частоту сердечных сокращений, секрецию инсулина и возбудимость нейронов. 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 ряда состояний, включая рассеянный склероз, сахарный диабет I типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При активации эффекторные Т-клетки памяти увеличивают экспрессию канала Kv1.3. Среди В-клеток человека интактные (наивные) В-клетки и ранние В-клетки памяти экспрессируют небольшие количества каналов Kv1.3, когда они являются покоящимися. Напротив, изотип-переключённые В-клетки памяти экспрессируют большие количества каналов Kv1.3. Кроме того, канал Kv1.3 способствует кальциевому гомеостазу, необходимому для опосредованной Т-клеточным рецептором активации клеток, транскрипции генов и пролиферации (Panyi, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет активности, такие как кальциевая сигнализация, продуцирование цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин 2) и пролиферация клеток.

[0006] Аутоиммунное заболевание представляет собой группу расстройств, возникающих в результате повреждения тканей, вызванного атакой собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать один орган, как при рассеянном склерозе и сахарном диабете I типа, или могут поражать несколько органов, как в случае ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Лечение, как правило, паллиативное с применением противовоспалительных и иммунодепрессивных препаратов, которые могут иметь серьезные побочные эффекты. Необходимость в более эффективных методах лечения привела к поиску лекарственных препаратов, которые могут селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, о которых известно, что они участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Считается, что эти ингибиторы способны нормализовать симптомы аутоиммунных заболеваний без снижения защитного иммунного ответа. Эффекторные Т-клетки памяти (effector memory T cells, TEMs) экспрессируют большие количества каналов Kv1.3 и зависят от этих каналов в отношении их функции. Блокаторы каналов Kv1.3 *in vivo* парализуют TEMs в местах воспаления и предотвращают их реактивацию в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на подвижность в лимфатических узлах интактных и центральных Т-клеток памяти. Подавление функции этих клеток путем селективной блокировки канала Kv1.3 открывает возможности для эффективного лечения аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

[0007] Рассеянный склероз (multiple sclerosis, MS) вызывается аутоиммунным поражением центральной нервной системы (central nervous system, CNS). Симптомы включают мышечную слабость и паралич, которые серьезно влияют на качество жизни пациентов. MS прогрессирует быстро и непредсказуемо и в конечном итоге приводит к смерти. Канал Kv1.3 также сильно экспрессируется в аутореактивных эффекторных Т-клетках памяти пациентов с MS (Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099). Экспериментальные модели животных с рассеянным склерозом были успешно вылечены с помощью блокаторов канала Kv1.3.

[0008] Таким образом, соединения, которые являются селективными блокаторами канала Kv1.3, представляют собой потенциальные терапевтические средства в виде иммунодепрессантов или модуляторов иммунной системы. Канал Kv1.3 также рассматривается как терапевтическая мишень при лечении ожирения и для повышения чувствительности периферических тканей к инсулину у пациентов с сахарным диабетом II типа. Эти соединения также можно использовать для предотвращения отторжения трансплантата и лечения иммунологических (например, аутоиммунных) и воспалительных нарушений.

[0009] Тубулоинтерстициальный фиброз представляет собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на паренхиме почек, приводящее к ухудшению почечной функции, и причастно к патологии хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности, нефриту и воспалению в клубочках, а также является общей причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Сверхэкспрессия каналов Kv1.3 в лимфоцитах может способствовать их пролиферации, приводя к хроническому воспалению и сверхстимуляции клеточного иммунитета, которые имеют отношение к основной патологии этих почечных заболеваний и являются дополнительными факторами в прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза. Токи ингибирования лимфоцитов канала Kv1.3 подавляют пролиферацию почечных лимфоцитов и устраняют прогрессирование почечного фиброза (Kazama I., *et al.*, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

[0010] Каналы Kv1.3 также играют роль в гастроэнтерологических расстройствах, включая воспалительные заболевания кишечника (inflammatory bowel diseases, IBDs), такие как язвенный колит (ulcerative colitis, UC) и болезнь Крона. Язвенный колит

представляет собой хроническое IBD, характеризующееся чрезмерной инфильтрацией Т-клеток и продуцированием цитокинов. Язвенный колит может ухудшить качество жизни и может привести к опасным для жизни осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4 и CD8-позитивных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке пациентов с UC были связаны с продуцированием провоспалительных соединений при активном UC. Считается, что каналы Kv1.3 служат в качестве маркера активности заболевания и фармакологическая блокада может создать новую иммуносупрессивную стратегию при UC. Существующие схемы лечения UC, включающие кортикостероиды, салицилаты и анти-TNF-α реагенты, недостаточны для многих пациентов (Hansen L.K., *et al.*, 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). Болезнь Крона является типичным представителем IBD, которая может затрагивать любую часть желудочно-кишечного тракта. Считается, что болезнь Крона является результатом кишечного воспаления вследствие процесса, управляемого Т-клетками, инициируемого обычно безопасными бактериями. Таким образом, ингибирование канала Kv1.3 может быть использовано при лечении болезни Крона.

[0011] Помимо Т-клеток, каналы Kv1.3 также экспрессируются в микроглии, где канал участвует в продуцировании воспалительных цитокинов и оксида азота, а также в опосредованном микроглией уничтожении нейронов. У людей сильная экспрессия канала Kv1.3 была обнаружена в микроглии лобной коры пациентов с болезнью Альцгеймера и на клетках CD68+ при повреждениях головного мозга при рассеянном склерозе. Было высказано предположение, что блокаторам каналов Kv1.3 возможно удастся преимущественно воздействовать на вредоносные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1.3 экспрессируются на активированной микроглии в мозге грызунов и человека после инфаркта. Более высокие плотности тока канала Kv1.3 наблюдаются в остро изолированной микроглии из пораженного инфарктом полушария, чем в микроглии, изолированной из контралатерального (противоположного) полушария модели мозгового инсульта мыши (Chen Y.J., *et al.*, 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161).

[0012] Экспрессия каналов Kv1.3 повышается в микроглии головного мозга человека с болезнью Альцгеймера, что указывает на то, что канал Kv1.3 является патологически значимой микроглиальной мишенью при болезни Альцгеймера (Rangaraju S., *et al.*, 2015,

J. Alzheimers Dis., 797-808). Растворимый АβО усиливает активность микроглии канала Kv1.3. Каналы Kv1.3 необходимы для АβО-индуцированной микроглиальной провоспалительной активации и нейротоксичности. Экспрессия/активность канала Kv1.3 повышается в головном мозге трансгенных животных с болезнью Альцгеймера и в головном мозге человека с болезнью Альцгеймера. Фармакологическое направленное взаимодействие каналов Kv1.3 микроглии может влиять на синаптическую пластичность гиппокампа и уменьшать амилоидное отложение у мышей APP/PS1. Таким образом, канал Kv1.3 может быть терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера.

[0013] Блокаторы канала Kv1.3 также могут быть полезны для нормализации состояния при патологии при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как ишемический инсульт, когда активированная микроглия вносит значительный вклад во вторичное распространение инфаркта.

[0014] Экспрессия канала Kv1.3 связана с контролем пролиферации во многих типах клеток, апоптоза и выживаемости клеток. Эти процессы имеют решающее значение для прогрессирования рака. В контексте рассматриваемого материала 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 противоопухолевых средств.

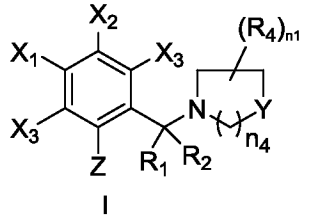
[0015] Известно, что ряд пептидных токсинов от пауков, скорпионов и анемонов с множественными дисульфидными связями блокируют каналы Kv1.3. Было разработано несколько селективных мощных пептидных ингибиторов канала Kv1.3. Синтетическое производное токсина стиходактилы (shk) с не встречающейся в природе аминокислотой (shk-186) является наиболее эффективным пептидным токсином. Shk продемонстрировала эффективность в доклинических моделях и в настоящее время проходит фазу I клинического испытания для лечения псориаза. Shk может подавлять пролиферацию клеток ТЕМ, что приводит к улучшению состояния у экспериментальных моделей на животных с рассеянным склерозом. К сожалению, Shk также связывается с близкородственным подтипом каналов Kvi, обнаруженным в ЦНС и сердце. Необходимы селективные ингибиторы каналов Kv1.3, чтобы избежать потенциальной кардио- и

нейротоксичности. Кроме того, небольшие пептиды, такие как shk-186, быстро выводятся из организма после введения, что приводит к короткому периоду полужизни в кровотоке и осложнениям, связанным с частым приемом. Таким образом, существует необходимость в разработке пролонгированных селективных ингибиторов каналов Kv1.3 при лечении хронических воспалительных заболеваний.

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] В одном аспекте, описаны соединения, пригодные в качестве блокаторов калиевых каналов, имеющие структуру формулы I:

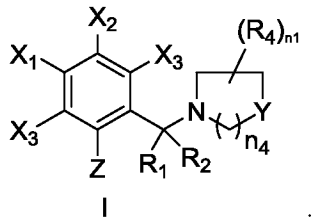


I

,

в которой определены различные заместители. Соединения формулы I, описанные в настоящем документе, могут блокировать калиевые (K+) каналы Kv1.3 и могут применяться при лечении различных болезненных состояний. Здесь также описаны способы синтеза этих соединений. Фармацевтические композиции и способы применения этих композиций, описанные в данном документе, применимы для лечения состояний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, фармацевтические композиции и способы лечения имеют ряд клинических применений, в том числе в качестве фармацевтически активных агентов и способов лечения рака, иммунологического нарушения, нарушения ЦНС, воспалительного заболевания, гастроэнтерологического заболевания, метаболического нарушения, сердечно-сосудистого заболевания, заболевания почек или их комбинации.

[0018] В одном аспекте, описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



I ;

где

Y в каждом случае независимо обозначает $C(R_4)_2$, NR_4, O, S, SO, SO_2 или $SO(=NR_a)$;

Z обозначает OR_a;

X_1 обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

X_2 обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

X_3 в каждом случае независимо обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, алкил, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_bR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_b(C=O)R_a$;

R_4 в каждом случае независимо обозначает H, галоген, алкил, циклоалкил, галогензамещенный алкил, галогензамещенный циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил, при необходимости замещенный гетероарил, CN, оксо, $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ или при необходимости замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

или два R_4, взятые вместе, при необходимости образуют замещенный карбоцикл, замещенный гетероцикл или гетероарил, содержащий 0-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

R_6 и R_7 в каждом случае независимо обозначают H, алкил, циклоалкил, при необходимости замещенный арил или при необходимости замещенный гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо обозначают H, алкил, алкенил, циклоалкил, галоидзамещенный алкил, галоидзамещенный циклоалкил, при необходимости

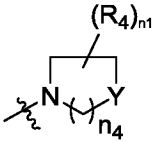
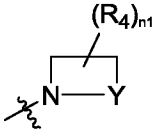
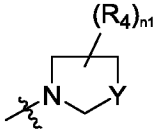
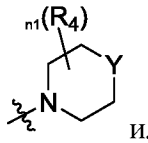
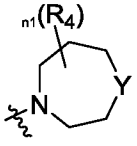
замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил или при необходимости замещенный гетероарил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, при необходимости образуют замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0-3 дополнительных гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящий из N, O и S;

алкил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил в X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_4, R_6 и R_7, в каждом конкретном случае, при необходимости замещены 1-4 заместителями, каждый независимо выбранный из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогензамещенного циклоалкила, галогензамещенного алкила, галогена, $(CR_aR_b)_{n3}OR_a$, $(CR_aR_b)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_aR_b)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ и оксо, если позволяет валентность;

n_1 в каждом случае независимо обозначает целое число от 0 до 4, если позволяет валентность;

n_3 в каждом случае независимо обозначает целое число от 0 до 4; и

n_4 в каждом случае независимо обозначает 0, 1 или 2.

[0019] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  .

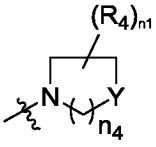
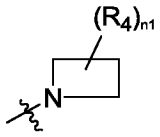
[0020] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Y обозначает $C(R_4)_2$.

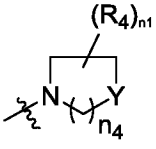
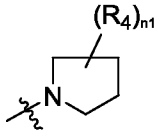
[0021] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Y обозначает NR_4.

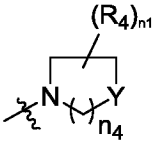
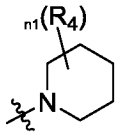
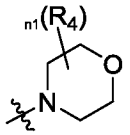
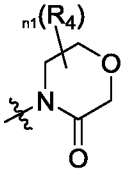
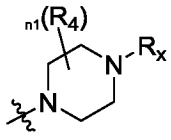
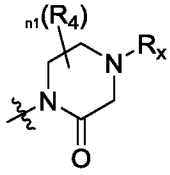
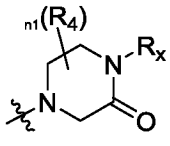
[0022] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Y обозначает O.

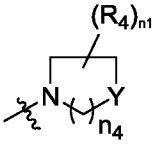
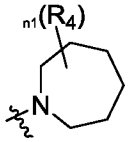
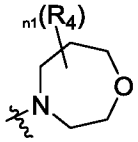
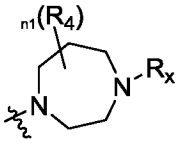
[0023] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Y обозначает S, SO, SO_2 или $SO(=NR_a)$.

[0024] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Y обозначает NR_4, $CMeR_4$ или CHR_4.

[0025] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент  имеет структуру  .

[0026] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент  имеет структуру  .

[0027] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  ,  ,  или  ; где R_x обозначает R_4.

[0028] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент  имеет структуру  ,  или  ; где R_x обозначает R_4.

[0029] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H или алкил.

[0030] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H или Me.

[0031] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_bR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_b(C=O)R_a$.

[0032] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, CH_2OH, CH_2NH_2 или $CONH_2$.

[0033] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 независимо обозначает $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

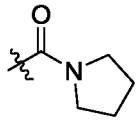
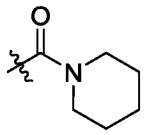
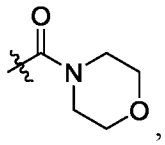
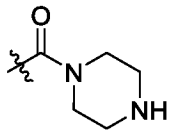
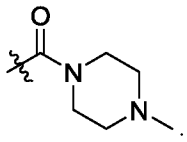
[0034] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 независимо обозначает $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

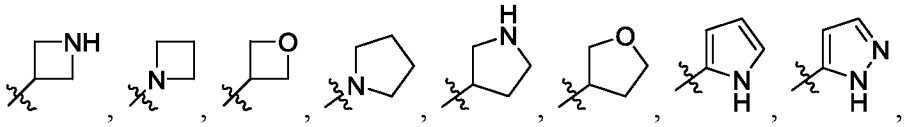
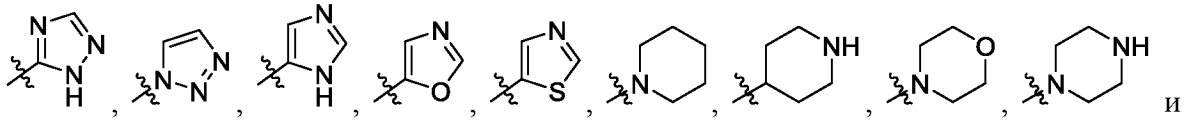
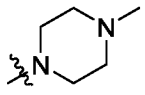
[0035] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, в одном или нескольких случаях R_4 обозначает $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$.

[0036] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, в одном или нескольких случаях R_4 обозначает OR_a, NR_aR_b, $-CH_2OR_a$, $-CH_2NR_aR_b$, $-CH_2CH_2OR_a$ или $-CH_2CH_2NR_aR_b$.

[0037] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 при необходимости обозначает замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S.

[0038] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, два R_4, взятые вместе, при необходимости образуют замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил, содержащий 0-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

[0039] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает CH_2OH, CH_2NH_2,  ,  ,  ,  или  .

[0040] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из  ,  и  ; где гетероцикл при необходимости замещен алкилом, OH оксо или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, если позволяет валентность.

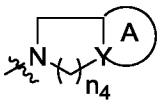
[0041] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает H, алкил, циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил, при необходимости замещенный гетероарил, CN, CF_3, OCF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или оксо.

[0042] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, SO_2R_a,

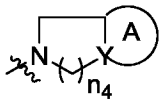
$(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

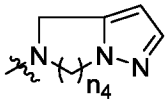
[0043] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_4 независимо обозначает H или алкил.

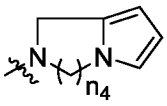
[0044] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, две R_4 группы, взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, при необходимости образуют 3-7-ченный карбоцикл или гетероцикл.

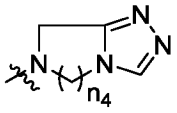
[0045] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, две группы R_4, взятые вместе с двумя атомами углерода, с которыми они связаны, образуют конденсированную бициклическую систему, имеющую структуру 

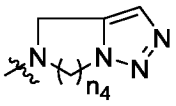
, где A при необходимости обозначает 3-7-членный замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил.

[0046] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент 

имеет структуру 

, 

, 

или 

.

[0047] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, в каждом случае R_6 и R_7 независимо обозначает H или алкил.

[0048] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Z обозначает OH или OMe.

[0049] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, Z обозначает OH.

[0050] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_1 обозначает H, CN, галоген, фторзамещенный алкил или алкил.

[0051] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_1 обозначает H, CN, Cl, Br, Me или CF_3.

[0052] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_1 обозначает H или Cl.

[0053] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_2 обозначает H, CN, галоген, фторзамещенный алкил или алкил.

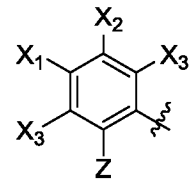
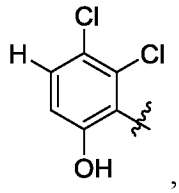
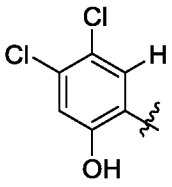
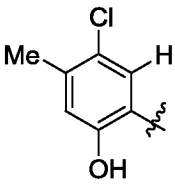
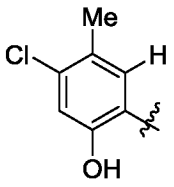
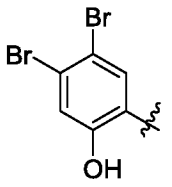
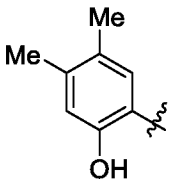
[0054] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_2 обозначает H, CN, Cl, Br, Me или CF_3.

[0055] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_2 обозначает H или Cl.

[0056] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_3 обозначает H, галоген, CN, алкил или галогензамещенный алкил.

[0057] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_3 обозначает H, Cl, Br, Me или CF_3.

[0058] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, X_3 обозначает H или Cl.

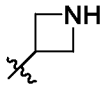
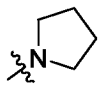
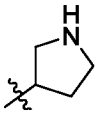
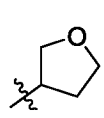
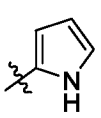
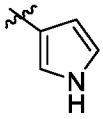
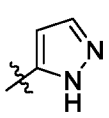
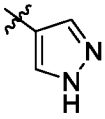
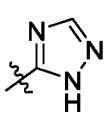
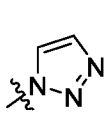
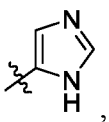
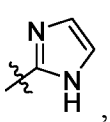
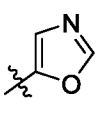
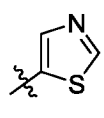
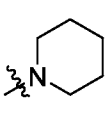
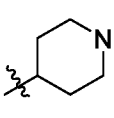
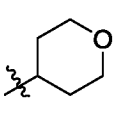
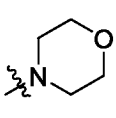
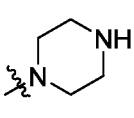
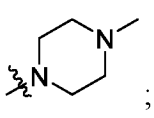
[0059] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  ,  ,  или  .

[0060] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, n_1 обозначает 0, 1, 2 или 3.

[0061] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, n_3 в каждом случае независимо обозначает 0, 1 или 2.

[0062] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, n_4 равен 1 или 2.

[0063] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо обозначает H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

[0064] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо обозначает H, Me, Et, Pr или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где гетероцикл при необходимости замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, если позволяет валентность.

[0065] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, при необходимости образуют замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0-3 дополнительных гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

[0066] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-66, как показано в таблице 1.

[0067] В еще одном аспекте описана фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0068] В еще одном аспекте описан способ лечения состояния у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, где состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы (Central Nerve System, CNS), воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и заболевания почек.

[0069] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, иммунологическое нарушение представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.

[0070] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет I типа.

[0071] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, расстройство центральной нервной системы (Central Nerve System disorder, CNS) представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0072] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, воспалительное расстройство представляет собой воспалительное состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную невропатию.

[0073] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, гастроэнтерологическое нарушение представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

[0074] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет II типа.

[0075] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт.

[0076] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0077] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного состояния кожи, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинирования.

[0078] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, вид млекопитающего - человек.

[0079] В еще одном аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0080] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, вид млекопитающего - человек.

[0081] Любой из вариантов осуществления изобретения, раскрытых в данном документе, может быть надлежащим образом объединен с любым другим вариантом осуществления изобретения, раскрытым в данном документе. Специально рассматривается комбинация любого из вариантов осуществления изобретения, раскрытых в настоящем документе, с любыми другими вариантами осуществления изобретения, раскрытыми в настоящем документе. В частности, выбор одного или нескольких вариантов осуществления изобретения для одной группы заместителей может быть надлежащим образом объединен с выбором одного или нескольких конкретных вариантов осуществления изобретения для любой другой группы заместителей. Такая комбинация может иметь место в любом одном или нескольких вариантах осуществления заявки, описанных в настоящем документе, или в любой описанной в настоящем документе формуле.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0082] Ниже приведены определения терминов, используемых в настоящем описании. Начальное определение, предусмотренное для группы или термина в данном документе, применимо к этой группе или термину на протяжении всего настоящего описания по отдельности или как к части другой группы, если не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области.

[0083] Термины «алкил» и «алк» относятся к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры «алкильных» групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т.п.. Термин «(C_1-C_4)алкил» относится к алкановому (углеводородному) радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. «Замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, группы, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3) , циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах осуществления изобретения такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами при необходимости могут быть замещены.

[0084] Термин «алкенил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода, и, по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры таких групп включают этенил или аллил. Термин «C_2-C_6 алкенил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей 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-метил(*E*)-бут-2-енил, 2-метил(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-диметил-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. «Замещенный алкенил» относится к алкенильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген, алкил, галоидзамещённый алкил (т.е. алкильная группа, содержащая один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, таких как CF_3 или CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами при необходимости могут быть замещены.

[0085] Термин «алкинил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода, и по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью. Типичные группы включают этинил. Термин «C_2-C_6 алкинил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, и по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связью, 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. «Замещенный алкинил» относится к алкинильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий

заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами при необходимости могут быть замещены.

[0086] Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце. «C_3-C_7 циклоалкил» относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. «Замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил,

алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами при необходимости могут быть замещены. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами при необходимости могут быть замещены.

[0087] Термин «циклоалкенил» относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце. Примеры таких групп включают циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т.д. «Замещенный циклоалкенил» относится к циклоалкенильной группе, замещенной еще одним заместителем, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами при необходимости могут быть замещены. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила),

конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами могут быть при необходимости замещены.

[0088] Термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 5 ароматических колец, особенно к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. При содержании двух или более ароматических колец (бициклических и т.д.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или сконденсированы (например, нафтил, фенантренил и т.п.). Термин «конденсированное ароматическое кольцо» относится к молекулярной структуре с двумя или более ароматическими кольцами, где два соседних ароматических кольца имеют два общих атома углерода. «Замещенный арил» относится к арильной группе, замещенной одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами при необходимости могут быть замещены. Типичные заместителей также включают конденсированные циклические группы, особенно конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный

арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами при необходимости могут быть замещены.

[0089] Термин «биарил» относится к двум арильным группам, связанным простой связью. Термин «бигетероарил» относится к двум гетероарильным группам, связанным простой связью. Аналогично, термин «гетероарил-арил» относится к гетероарильной группе и арильной группе, связанным простой связью, и термин «арил-гетероарил» относится к арильной группе и гетероарильной группе, связанным простой связью. В некоторых вариантах осуществления изобретения количество атомов кольца в гетероарильном и/или арильном кольцах используются для указания размеров арильного или гетероарильного кольца при заместителях. Например, 5,6-гетероарил-арил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Другие комбинации и размеры колец могут быть указаны аналогичным образом.

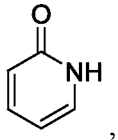
[0090] Термин «карбоцикл» или «карбоновый цикл» относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в кольце, или к циклическим, ароматическим углеводородным группам, имеющим от 1 до 5 ароматических колец, особенно моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Термин «карбоцикл» включает циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, как определено выше. Термин «замещенный карбоцикл» относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, описанные выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами при необходимости могут быть замещены.

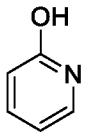
[0091] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к полностью насыщенным или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (т.е. «гетероарильные») циклические группы (например, 3-7-членные моноциклические, 7-11-членные бициклические или 8-16-членные трициклические кольцевые системы), которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном углеродсодержащем кольце. Каждое кольцо гетероциклической группы независимо может быть насыщенным или частично, или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может иметь 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, где гетероатомы азота и серы при необходимости могут быть окислены, и гетероатомы азота при необходимости могут быть кватернизованы. (Термин «гетероарилиум» относится к гетероарильной группе, содержащей четвертичный атом азота и, следовательно, положительно заряженной). Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы у любого гетероатома или атома углерода кольца или кольцевой системы. Типичные моноциклические гетероциклические группы 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-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотиенил и т.п.. Типичные бициклические гетероциклические группы включают индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[*d*][1,3]диоксолил, дигидро-2H-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), триазинилазепинил, тетрагидрохинолинил и т.п.. Типичные трициклические

гетероциклические группы включают карбазолил, бензидолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т.п..

[0092] «Замещенный гетероцикл» и «замещенный гетероциклический» (такой как «замещенный гетероарил») относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Типичные заместители сами могут быть при необходимости замещены. Типичные заместители также включают спироприсоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, особенно спироприсоединенный циклоалкил, спироприсоединенный циклоалкенил, спироприсоединенный гетероцикл (за исключением гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, где вышеупомянутые циклоалкильный, циклоалкенильный, гетероциклический и арильный заместители сами при необходимости могут быть замещены.

[0093] Термин «оксо» относится к группе заместителя, которая может быть присоединена к атому углерода кольца в карбоновом цикле или гетероцикле. Когда оксо-

заместительная группа присоединяется к атому углерода кольца в ароматической группе, например, арильной или гетероарильной, связи в ароматическом кольце могут быть перегруппированы для удовлетворения требованию валентности. Например, пиридин с 2-оксо-замещенной группой может иметь структуру 

, которая также включает его таутомерную форму 

.

[0094] Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру -NHR', где R' представляет собой водород, алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, как определено в данном документе. Примеры алкиламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, циклопропиламино, н-бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино, н-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т.п.

[0095] Термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру -NRR', где каждый R и R' независимо представляет собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, гетероцикл или замещенный гетероцикл, как определено в данном документе. R и R' могут быть одинаковыми или разными в диалкиламино-фрагменте. Примеры диалкиламиногрупп включают, но не ограничиваются ими, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(н-пропил)амино, ди(изопропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(н-бутил)амино, ди(трет-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(н-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения R и R' связаны с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил и тетразолил.

[0096] Термины «галоген» или «гало» относятся к хлору, брому, фтору или йоду.

[0097] Термин «замещенный» относится к вариантам осуществления изобретения, в которых молекула, фрагмент молекулы или группа заместителя (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, раскрытая в настоящем документе) замещена одним или несколькими заместителями, если позволяет валентность, предпочтительно от 1 до 6 заместителей в любой доступной точке присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются ими, одну или несколько из следующих групп: водород, галоген (например, один галогенсодержащий заместитель или несколько галогенсодержащих заместителей, образующих, в последнем случае, такие группы, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т.е. =O), CF_3, OCF_3, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c, $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, где R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или указанные R_b и R_c вместе с N, с которым они связаны, при необходимости образуют гетероцикл; и R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых типичных заместителях такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами при необходимости могут быть замещены. Термин «при необходимости замещенный» относится к вариантам осуществления изобретения, в которых молекула, фрагмент молекулы или группа-заместитель (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, раскрытая в настоящем документе) может или не может быть замещена одним или несколькими заместителями, указанными выше.

[0098] Если не указано иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенными валентностями имеет атомы водорода, достаточные для выполнения требований валентностей.

[0099] Соединения, описанные в данном изобретении, могут образовать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение по настоящему изобретению включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин «соль(и)», используемый в настоящем документе, обозначает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, если соединение, описанное в данном изобретении, содержит как основную часть, среди прочего включающую в себя пиридин или имидазол, и кислотную часть, среди прочего включающую в себя фенол или карбоновую кислоту, могут быть образованы цвиттерионы («внутренние соли») и они включаются в термин «соль(и)» в контексте данного документа. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными, хотя другие соли также могут быть использованы, например, на стадиях выделения или очистки, которые можно использовать во время получения. Соли соединений, описанные в данном изобретении, могут быть образованы, например, путем взаимодействия описанного здесь соединения с некоторым количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

[0100] Соединения, описанные в настоящем изобретении, которые содержат основную часть, среди прочего включающую в себя амин или пиридиновое, или имидазольное кольцо, могут образовать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Типичные соли, полученные посредством добавления кислоты, включают ацетаты (например, соли, образующиеся с уксусной кислотой или тригалогензамещённой уксусной кислотой; например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, гидроксиэтансульфонаты (например, 2-гидроксиэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты (например, 2-нафталинсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты,

сульфаты (например, сульфаты, образованные с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканоаты и т.п..

[0101] Соединения, описанные в данном изобретении, которые содержат кислотную часть, среди прочего включающую в себя фенол или карбоновую кислоту, могут образовать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с N,N-бис(дегидроабиетил)этилендиамином), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-гликамиды, трет-бутиламины и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы агентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и другие.

[0102] В данном изобретении также рассматриваются пролекарственные препараты и сольваты соединений. Используемый в данном изобретении термин «пролекарственный препарат» обозначает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению посредством метаболических или химических процессов с образованием соединения, описанного в настоящем изобретении, или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений, описанных в данном изобретении, включают, например, гидраты.

[0103] Соединения, описанные в настоящем изобретении, и их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном изобретении как часть настоящего изобретения. В данном контексте любая изображенная структура соединения включает его таутомерные формы.

[0104] Все стереоизомеры данных соединений (например, те, которые могут существовать вследствие асимметрии атомов углерода при различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, входят в объем настоящего изобретения. Индивидуальные стереоизомеры соединений изобретения могут, например, практически не содержать других изомеров (например, в виде чистого или практически чистого оптического изомера, обладающего определенной активностью), или могут быть в виде смеси, например, в виде рацематов или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в Рекомендациях Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) 1974 года. Рацемические формы можно разделить физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение с помощью хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры можно получить из рацематов любым подходящим способом, включая, в том числе, обычные способы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0105] Соединения, описанные в настоящем изобретении, после их получения предпочтительно выделяются и очищаются с получением состава, содержащего весовое количество, равное или превышающее 90 %, например, равное или превышающее 95 %, равное или превышающее 99 % соединения («практически чистые» соединения), которые затем применяются или входят в состав, как описано в настоящем документе. Такие «практически чистые» соединения, описанные в настоящем изобретении, также рассматриваются здесь как часть настоящего изобретения.

[0106] Рассматриваются все конфигурационные изомеры соединений по настоящему изобретению либо в смеси, либо в чистой или практически чистой форме. Определение соединений по настоящему изобретению охватывает как *цис*-(*Z*), так и *транс*-(*E*) изомеры алкенов, а также *цис*- и *транс*-изомеры циклического углеводорода или гетероциклических колец.

[0107] На протяжении всего описания группы и их заместители могут быть выбраны для получения стабильных фрагментов и соединений.

[0108] В данном изобретении детально описаны определения конкретных функциональных групп и химических терминов. Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицируют в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed. внутренняя обложка, и конкретные функциональные группы обычно определяются, как здесь описано. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0109] Некоторые соединения, описанные в настоящем изобретении, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Данное изобретение рассматривает все такие соединения, включая *цис*- и *транс*-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, как относящиеся к объему изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее изобретение.

[0110] Изомерные смеси, содержащие любое из целого ряда соотношений изомеров, могут быть использованы в соответствии с настоящим изобретением. Например, если объединяются только два изомера, смеси, содержащие все соотношения изомеров 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99: 1 или 100:0 рассматриваются настоящим изобретением. Специалисту в данной области понятно, что аналогичные соотношения предполагаются для более сложных смесей изомеров.

[0111] Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем изобретении, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в данном изобретении, включают 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, описанные в настоящем

изобретении, или их энантиомер, диастереомер, таутомер или их фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченые соединения данного изобретения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{3}H и ^{14}C, применяются в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы, меченные тритием, т.е. ^{3}H, и углеродом-14, т.е. ^{14}C, особенно предпочтительны из-за простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^{2}H, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или пониженными требованиями дозирования, и, следовательно, при некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Соединения, меченные изотопами, обычно могут быть получены путем проведения процедур, раскрытых в схемах и/или в приведенных ниже примерах, путем замены реагента, не меченного изотопом, легкодоступным реагентом, который мечен изотопом.

[0112] Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения, описанный в настоящем изобретении, его можно получить путем асимметрического синтеза или путем дериватизации хиральным вспомогательным веществом, где полученную диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых нужных энантиомеров. Или же, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксильная, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров путем фракционной кристаллизации или хроматографическими способами, хорошо известными в данной области, и последующим выделением чистых энантиомеров.

[0113] Следует понимать, что описанные здесь соединения могут замещаться любым количеством заместителей или функциональных фрагментов. Как правило, термин «замещенный», независимо от того, предшествует он термину «при необходимости» или нет, и заместители, содержащиеся в формулах настоящего изобретения, относятся к замещению водородных радикалов в данной структуре радикалом определенного

заместителя. Когда более одного положения в любой данной структуре может замещаться более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, заместитель может быть либо одинаковым, либо разным в каждом положении. Предполагается, что используемый здесь термин «замещенный» включает все возможные заместители органических соединений. В широком аспекте возможные заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Применительно к этому изобретению гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые возможные заместители органических соединений, описанных здесь, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Кроме того, данное изобретение никоим образом не ограничивается возможными заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных при лечении, например, пролиферативных нарушений. Термин «стабильный», используемый в данном изобретении, предпочтительно относится к соединениям, которые обладают стабильностью, достаточной для обеспечения производства, и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточно долгого периода времени, чтобы его можно было обнаружить, и, предпочтительно, в течение достаточно долгого периода времени использовать для указанных в данном изобретении целей.

[0114] Используемые в данном изобретении термины «рак» и, то же самое, что «опухоль» относятся к состоянию, при котором аномально реплицирующиеся клетки хозяина присутствуют в обнаруживаемом количестве у субъекта. Рак может быть малигнизированным или немалигнизированным. Рак или опухоли включают, но не ограничиваются ими, рак желчевыводящих путей; рак мозга; рак молочной железы; рак шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; рак эндометрия; рак пищевода; рак желудка; интраэпителиальные неоплазии; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак полости рта; рак яичников; панкреатический рак; рак простаты; рак прямой кишки; рак почки; саркомы; рак кожи; тестикулярный рак; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания, отличные от рака, могут быть связаны с мутационной альтернацией компонента

сигнальных путей Ras, и раскрытое в данном изобретении соединение может применяться для лечения этих нераковых заболеваний. Такие нераковые заболевания могут включать: нейрофиброматоз; леопардовый синдром; синдром Нунана; синдром Легиуса; синдром Костелло; сердечно-фасио-кожный синдром; наследственный фиброматоз десен 1 типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; и капиллярную мальформацию-артериовенозную мальформацию.

[0115] Используемый в данном изобретении термин «эффективное количество» относится к любому количеству, которое необходимо или достаточно для достижения или стимулирования желаемого результата. В некоторых случаях эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, которое является необходимым или достаточным для стимулирования или достижения желаемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как заболевание или состояние, которое лечат, конкретный вводимый агент, вес субъекта или тяжесть заболевания или состояния. Специалист в данной области может эмпирически определить эффективное количество конкретного агента, избегая ненужных экспериментов.

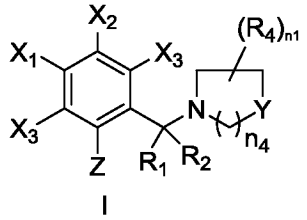
[0116] Используемый в данном изобретении термин «субъект» относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления изобретения субъект представляет собой млекопитающее или вид млекопитающих. В одном варианте осуществления изобретения субъектом является человек. В других вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой позвоночное животное, не относящееся к человеку, включающее, помимо прочего, приматов, не относящихся к человеку, лабораторных животных, домашний скот, скаковых лошадей, домашних животных и животных, не относящихся к домашним.

Соединения

[0117] Описаны новые соединения в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1.3. Заявители неожиданно обнаружили, что соединения, раскрытые в данном документе, обладают мощными свойствами ингибирования калиевых каналов Kv1.3. Кроме того, заявители неожиданно обнаружили, что раскрытые здесь соединения избирательно

блокируют калиевый канал Kv1.3 и не блокируют канал hERG и, таким образом, обладают желаемыми профилями безопасности для сердечно-сосудистой системы.

[0118] В одном аспекте, описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



I ;

где

Y в каждом случае независимо обозначает $C(R_4)_2$, NR_4, O, S, SO, SO_2 или $SO(=NR_a)$;

Z обозначает OR_a;

X_1 обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

X_2 обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

X_3 в каждом случае независимо обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, алкил, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_bR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_b(C=O)R_a$;

R_4 в каждом случае независимо обозначает H, галоген, алкил, циклоалкил, галогензамещенный алкил, галогензамещенный циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил, при необходимости замещенный гетероарил, CN, оксо, $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ или при необходимости замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

или два R_4, взятые вместе, при необходимости образуют замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил, содержащий 0-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

R_6 и R_7 в каждом случае независимо обозначают H, алкил, циклоалкил, при необходимости замещенный арил или при необходимости замещенный гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо обозначают H, алкил, алкенил, циклоалкил, галоидзамещенный алкил, галоидзамещенный циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил или при необходимости замещенный гетероарил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, при необходимости образуют замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0-3 дополнительных гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящий из N, O и S;

алкил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил при необходимости замещаются 1-4 заместителями, каждый независимо выбранный из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогензамещенного циклоалкила, галогензамещенного алкила, галогена, $(CR_aR_b)_{n3}OR_a$, $(CR_aR_b)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_aR_b)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ и оксо, если позволяет валентность;

n_1 в каждом случае независимо обозначает целое число от 0 до 4, если позволяет валентность;

n_3 в каждом случае независимо обозначает целое число от 0 до 4; и

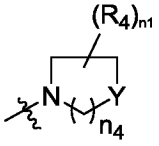
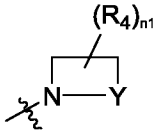
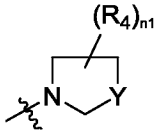
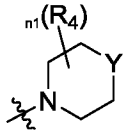
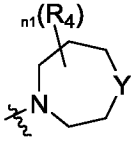
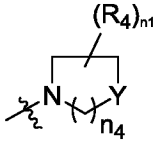
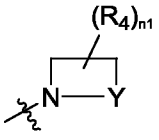
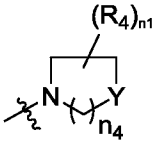
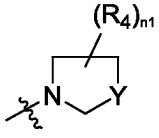
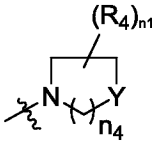
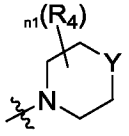
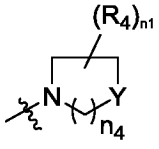
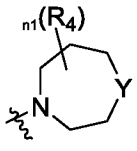
n_4 в каждом случае независимо обозначает 0, 1 или 2.

[0119] В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 представляет собой целое число 1-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 представляет собой целое число 1-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 представляет собой целое число 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 равен 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_1 равен 0.

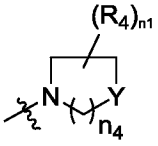
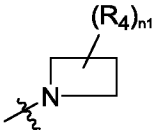
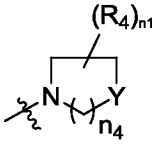
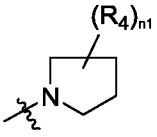
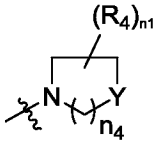
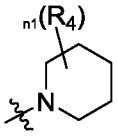
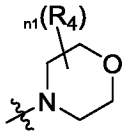
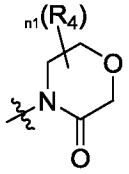
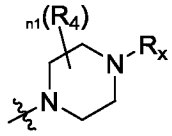
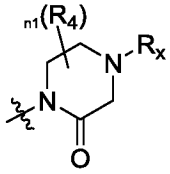
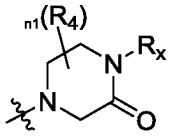
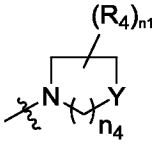
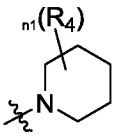
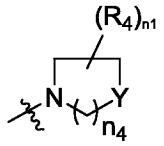
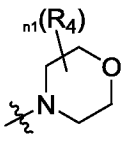
[0120] В некоторых вариантах осуществления изобретения n_3 представляет собой целое число 0-4. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_3 представляет собой целое число 1-3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_3 равен 0. В

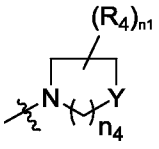
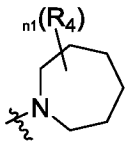
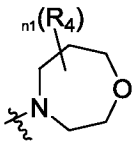
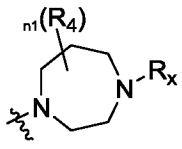
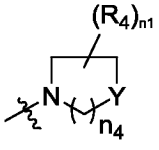
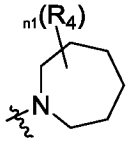
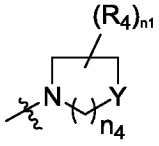
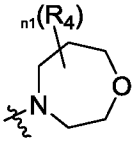
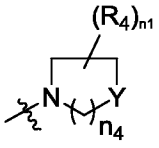
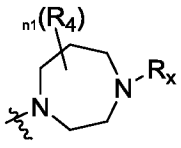
некоторых вариантах осуществления изобретения n_3 равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_3 равен 1.

[0121] В некоторых вариантах осуществления изобретения n_4 представляет собой целое число 0-2. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_4 равен 0. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_4 равен 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения n_4 равен 1.

[0122] В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  , в которой различные заместители определены в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  .

[0123] В некоторых вариантах осуществления изобретения Y обозначает $C(R_4)_2$. В других вариантах осуществления изобретения Y обозначает NR_4. В еще других вариантах осуществления изобретения Y обозначает O. В еще других вариантах осуществления изобретения Y обозначает S, SO, SO_2 или $SO(=NR_a)$. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения Y обозначает NR_4, $CMeR_4$ или CHR_4. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения Y обозначает NH. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения Y обозначает CH_2.

[0124] В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В других вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . Еще в других вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  ,  ,  или  ; в которой R_x представляет собой R_4. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  .

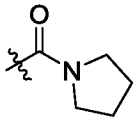
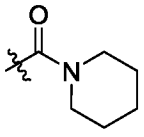
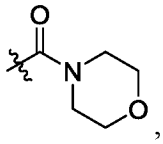
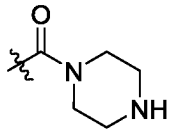
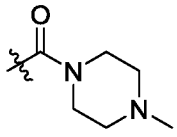
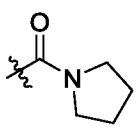
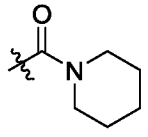
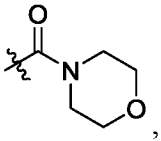
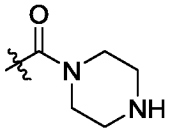
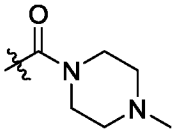
[0125] В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  ,  или  ; в которой R_x обозначает R_4. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  . В некоторых частных вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  .

[0126] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R_1 и R_2 представляют собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения оба R_1 и R_2 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R_1 и R_2 представляют собой алкил, такой как Me, Et, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или втор-бутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R_1 и R_2 представляют собой H и алкил, соответственно.

[0127] В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_1 и R_2 представляют собой $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_1 и R_2 обозначают H.

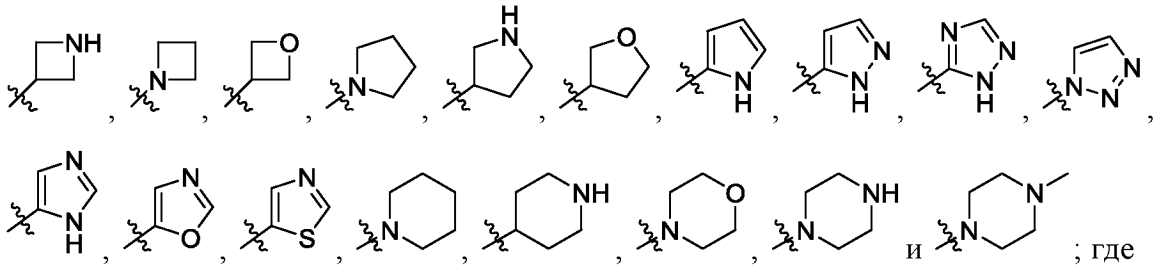
[0128] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_bR_a$ или

$(CR_6R_7)_{n3}NR_b(C=O)R_a$. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, Me, CH_2OH, CH_2NH_2, $CONH_2$, $CONHMe_2$, $CONMe_2$, NH(CO)Me или NMe(CO)Me. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, CH_2OH, CH_2NH_2 или $CONH_2$. В других вариантах осуществления изобретения каждый R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из H и Me.

[0129] В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 независимо представляет собой $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 независимо представляет собой $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 независимо представляет собой $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 независимо представляет собой OR_a, NR_aR_b, $-CH_2OR_a$, $-CH_2NR_aR_b$, $-CH_2CH_2OR_a$ или $-CH_2CH_2NR_aR_b$. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения R_4 представляет собой 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 частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой CH_2NH_2,  ,  ,  ,  или  . В других частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой CH_2OH, CH_2NH_2,  ,  ,  ,  или  .

[0130] В еще других вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 при необходимости представляет собой замещенный 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N,

O и S. В дополнительных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



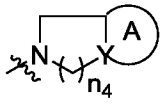
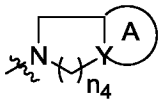
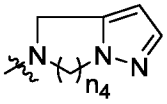
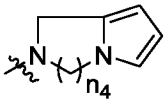
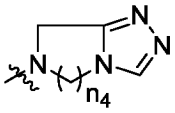
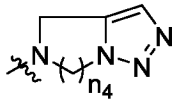
; где гетероцикл при необходимости замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, если позволяет валентность. В дополнительных вариантах осуществления изобретения два R_4, взятые вместе, при необходимости образуют замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил, содержащий 0-3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S.

[0131] В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой H, алкил, циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил, при необходимости замещенный гетероарил, CN, CF_3, OCF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или оксо. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, 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 $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

[0132] В некоторых частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой H, галоген, алкил, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, $CONH_2$, $CONHMe_2$ или $CONMe_2$. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения R_4 представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, CN, CF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(C=O)OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, оксо или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$. В некоторых вариантах осуществления изобретения по крайней мере в одном случае R_4 независимо представляет собой H или алкил.

[0133] В некоторых частных вариантах осуществления изобретения R_4 представляет собой H, галоген, алкил, ORa, NRaRb или оксо. В других частных вариантах

осуществления изобретения R_4 представляет собой H, F, Cl, Br, Me, Et, Pr, изо-Pr, Bu, изо-Bu, втор-Bu или трет-Bu. В других частных вариантах осуществления изобретения R_4 представляет собой OH, NH_2, NHMe, NMe_2, NHEt, NMeEt, NEt_2 или оксо. В еще других частных вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_4 представляет собой H, галоген, алкил, OH, NH_2, CN, CF_3, OCF_3, $CONH_2$, $CONHMe_2$ или $CONMe_2$.

[0134] В других вариантах осуществления изобретения две R_4 группы, взятые вместе с двумя атомами углерода, с которыми они связаны, образуют конденсированную бициклическую систему со структурой  , где A представляет собой 3-7-членный при необходимости замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  .

[0135] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_6 и R_7 в каждом случае независимо представляют собой H или алкил. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения CR_6R_7 представляет собой CH_2, CHMe, CMe_2, CHEt или CEt_2. В некоторых частных вариантах осуществления изобретения CR_6R_7 представляет собой CH_2.

[0136] В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой OR_a. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой OH или OMe. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой OH.

[0137] В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H, галоген, CN, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил или галогензамещенный циклоалкил. В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, X_1 может представлять собой H, галоген, фторзамещенный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой фторзамещенный

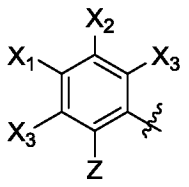
алкил или алкил. В других вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H, F, Cl, Br, Me или CF_3. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_1 представляет собой CF_3.

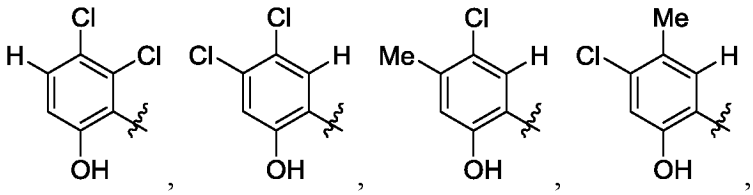
[0138] В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой H, галоген, CN, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил или галогензамещенный циклоалкил. В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, X_2 может представлять собой H, галоген, фторзамещенный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой фторзамещенный алкил или алкил. В других вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой H, F, Cl, Br, Me или CF_3. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой H, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_2 представляет собой CF_3.

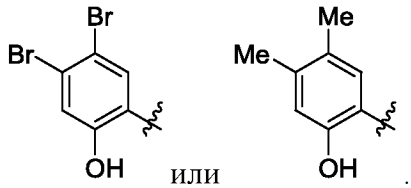
[0139] В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, CN, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил или галогензамещенный циклоалкил. В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, X_3 может представлять собой H, галоген, фторзамещенный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой фторзамещенный алкил или алкил. В других вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H, F, Cl, Br, Me или CF_3. В

некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления изобретения X_3 представляет собой CF_3.

[0140] В некоторых вариантах осуществления изобретения структурный фрагмент

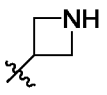


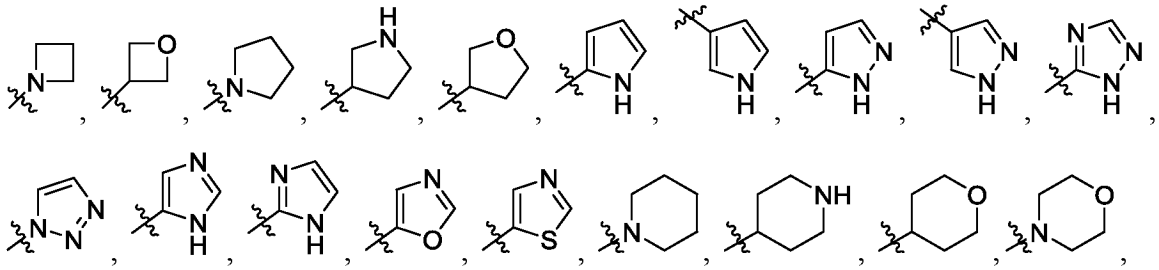
имеет структуру 

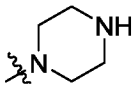
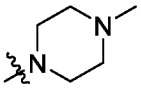


или .

[0141] В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой OH или OMe. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой OH.

[0142] В любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо представляет собой H или при необходимости замещенный алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо представляет собой H, Me, Et, Pr или Bu. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо представляет собой гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из  ,



 и  ; где гетероцикл при необходимости замещен алкилом, OH, оксо или (C=O)C_{1-4}алкилом, если позволяет валентность.

[0143] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_a и R_b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, при необходимости образуют замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0-3 дополнительных гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S.

[0144] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I выбирают из группы, состоящей из соединений 1-66, как показано ниже в таблице 1.

Сокращения

ACN	Ацетонитрил
Boc	*трет*-Бутилоксикарбонил
DCE	Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DIBAL-H	Гидрид диизобутилалюминия
DMF	Диметилформамид
EA	Этилацетат
HATU	*N*-[(диметиламино)(3*H*-1,2,3-триазоло(4,4-*b*)пиридин-3-илокси)метилен]-*N*-метилметанаминиум гексафторфосфат
LDA	Диизопропиламид лития
PE	Петролейный эфир

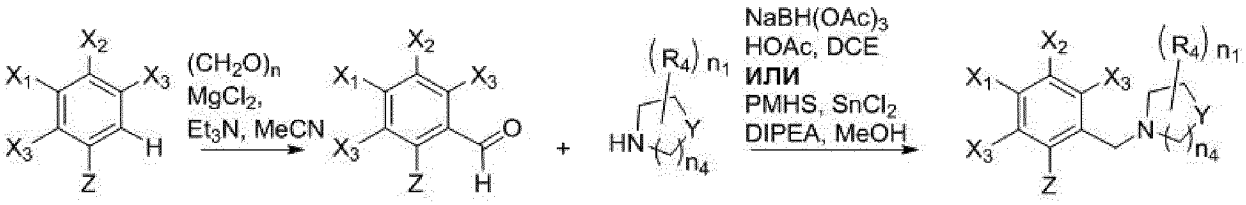
PMHS	Полиметилгидросилоксан
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран

Способы получения

[0145] Ниже приведены общие схемы синтеза для получения соединений, описанных в настоящем изобретении. Эти схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных технологических приемов, которые может использовать специалист в данной области для получения соединений, раскрытых в данном изобретении. Специалистам в данной области должны быть очевидны различные способы. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или по очередности с получением целевого(ых) соединения(й). Все документы, процитированные в данном изобретении, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Например, следующие реакции являются иллюстрациями, но не ограничениями для получения некоторых исходных веществ и соединений, раскрытых в настоящем документе.

[0146] Приведенные ниже схемы 1-3 описывают синтетические подходы, которые можно использовать для синтеза соединений, описанных в настоящем изобретении, например, соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Специалисты в данной области могут предусмотреть различные модификации этих способов для достижения результатов, подобных результатам изобретений, приведенных ниже. В приведенных ниже вариантах осуществления изобретения путь синтеза описан с использованием в качестве примеров соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Общие синтетические подходы, описанные на схемах 1-3, и примеры, описанные ниже в разделе «Примеры», иллюстрируют способы, используемые для получения соединений, описанных в настоящем документе.

[0147] Соединения I-1 и I-3, как показано непосредственно ниже на схеме 1, могут быть получены любым способом, известным в данной области, и/или быть коммерчески доступными. В данном документе определены заместители, показанные на схеме 1. Соединения, описанные в настоящем документе, где R_1 и R_2 представляют собой H, могут быть получены восстановительным аминированием арилальдегида I-2a циклическим амином I-3 с получением соединения I-4a (схема 1). Если альдегид I-2a коммерчески не доступен, его можно получить путем формилирования замещенного бензола I-1 параформальдегидом, хлоридом магния и основанием, таким как TEA, в растворителе, таком как ACN. Восстановительное аминирование арилальдегида I-2a циклическим амином I-3 можно проводить с восстановителем, таким как триацетоксиборгидрид натрия, в растворителе, таком как DCE, или с помощью PMHS и хлорида олова в растворителе, таком как метанол. Для раскрытых здесь соединений, где Z представляет собой OH, для стадии восстановительного аминирования защитная группа не требуется. Для раскрытых здесь соединений, где R_4 содержит аминогруппу, амин может быть защищен защитной группой, например, Boc или трифторацетамидом. Можно использовать любые другие защитные группы для амина, известные в данной области. Затем после стадии восстановительного аминирования защитную группу удаляют.



I-1 I-2a I-3 I-4a

Схема 1

[0148] Соединения I-2c и I-3, как показано непосредственно ниже на схеме 2, могут быть получены любым способом, известным в данной области, и/или быть коммерчески доступными. Как показано на схеме 2, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH. В данном документе определены заместители, показанные на схеме 2. Раскрытые здесь соединения, где R_1 представляет собой алкильную группу, могут быть получены из

бензальдегида I-2c по реакции с реактивом Гриньяра R_1MgBr. Полученный спирт I-5 затем превращают в бромид I-6 с помощью агента бромирования, например трибромида фосфора. Реакция I-6 с циклическим амином I-3 в присутствии основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как DMF, дает I-4c (схема 2). В некоторых вариантах осуществления изобретения этот метод также можно использовать для соединений, в которых оба R_1 и R_2 представляют собой H.

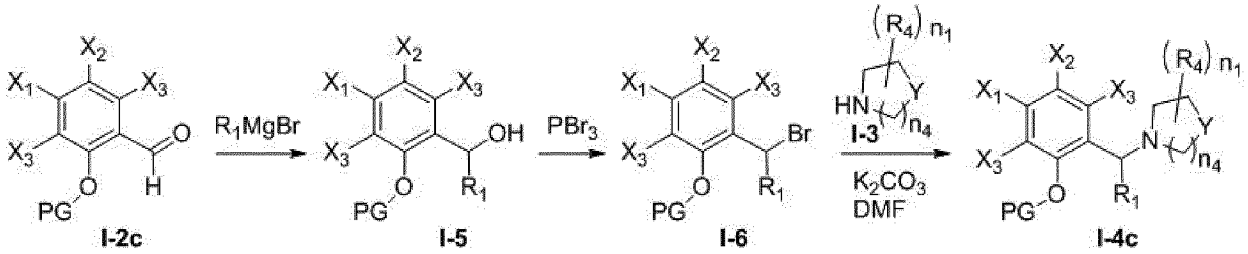


Схема 2

[0149] Соединения I-1b и I-3, как показано непосредственно ниже на схеме 3, могут быть получены любым способом, известным в данной области, и/или быть коммерчески доступными. Как показано на схеме 3, PG относится к защитной группе. Неограничивающие примеры защитных групп включают Me, аллил, Ac, Boc, другую алкоксикарбонильную группу, диалкиламинокарбонил или другую известную в данной области защитную группу, пригодную для использования в качестве защитных групп для OH. Определены заместители, приведенные на схеме 3. Соединения, описанные в настоящем документе, где R_1 представляет собой функциональную группу, можно синтезировать из фенола I-1b, как показано на схеме 3. Реакция фенола I-1b с этилглиоксалатом в присутствии кислоты Льюиса, такой как тетрахлорид титана, в растворителе, таком как DCM, дает спирт I-5b. Фенольную группу в I-5b затем селективно защищают, например, в виде простого эфира, такого как метиловый или аллиловый эфир I-5c. I-5c превращается в бромид I-6b с использованием агента бромирования, такого как трибромид фосфора, в растворителе, таком как DCM. Реакция I-6b с амином I-3 дает I-4d. Сложноэфирную группу в I-4d можно превратить в различные группы R_1, такие как амидная, гидроксиметильная или аминометильная, с использованием методов, известных в данной области. Защитная группа PG при необходимости может быть удалена с получением соединения формулы I.

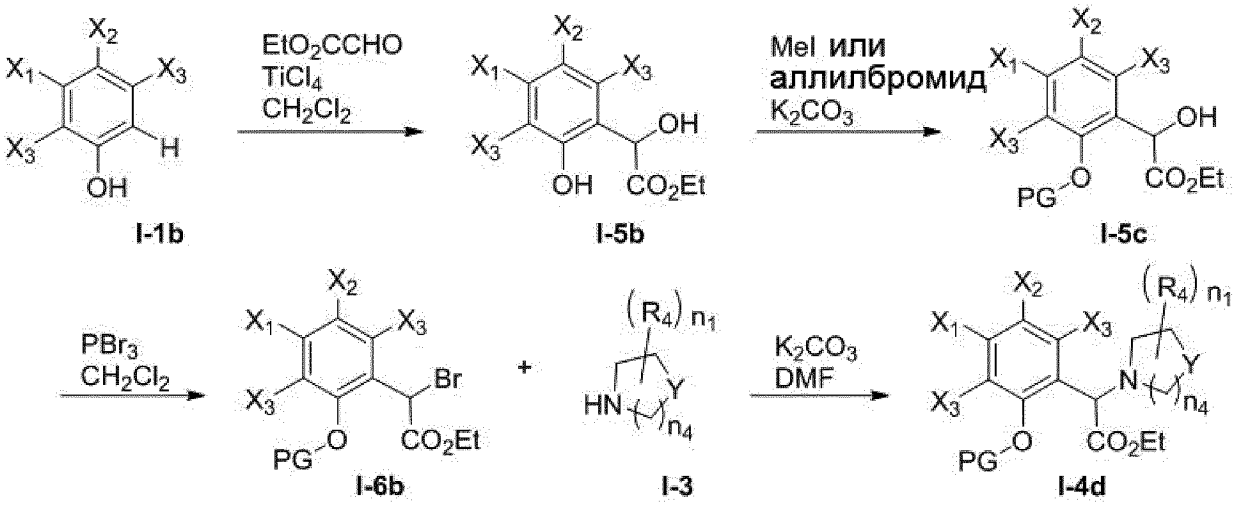


Схема 3

[0150] Реакции, описанные выше на схемах 1-3, можно проводить в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, ACN, метанол, этанол, DCM, DMF, THF, MTBE или толуол. Реакции, описанные на схемах 1-3, можно проводить в инертной атмосфере, например, в атмосфере азота или аргона, или реакцию можно проводить в запаянной трубке. Реакционную смесь можно нагревать в микроволновой печи или нагревать до повышенной температуры. Подходящие повышенные температуры включают, но не ограничиваются ими, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 110, 120 °C или выше, или температуры кипения с обратным холодильником/кипения используемого растворителя. Наоборот, реакционную смесь можно охладить на холодной бане при температуре ниже комнатной, например, 0, -10, -20, -30, -40, -50, -78 или -90 °C. Реакция может быть завершена путем удаления растворителя или разделением фазы органического растворителя с одной или несколькими водными фазами, каждая из которых при необходимости содержит NaCl, $NaHCO_3$ или NH_4Cl. Растворитель в органической фазе можно удалить выпариванием при пониженном вакууме и полученный остаток можно очистить с использованием колоночной хроматографии на силикагеле или ВЭЖХ.

Фармацевтические композиции

[0151] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно из соединений, как это описано в данном документе,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0152] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы I, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0153] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция находится в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композицию можно вводить субъекту любым подходящим способом введения, включая, помимо прочего, пероральный и парентеральный.

[0154] Фраза «фармацевтически приемлемый носитель», используемая в данном документе, означает фармацевтически приемлемый материал, состав или нейтральный наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого фармацевтического агента из одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не губительный для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как бутиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах. Термин «носитель»

обозначает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым активный ингредиент комбинируется для содействия применению. Компоненты фармацевтических композиций также способны смешиваться с соединениями по настоящему изобретению и друг с другом таким образом, чтобы не возникало взаимодействия, которое существенно ухудшило бы желаемую фармацевтическую эффективность.

[0155] Как указано выше, некоторые варианты данных фармацевтических агентов можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в этом смысле относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганических и органических кислот к соединениям, описанным в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в изобретении, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и, таким образом, выделения образованной соли. Типичные представители 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 и лаурилсульфонатные соли и т.п. (см, например, Berge *et al.*, (1977) “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

[0156] Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, бутионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и т.п..

[0157] В других случаях соединения, описанные в данном изобретении, могут содержать одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способны образовать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в этих случаях относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения основания к соединениям, описанным в данном изобретении. Эти соли также можно получить *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме свободной кислоты с соответствующим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Типичные представители солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п. Типичные представители органических аминов, используемых для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.п. (см., например, Berge *et al.* supra).

[0158] Смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида и полибутиленоксида, а также красители, средства для устранения прилипания, средства для нанесения покрытия, подсластители, ароматизаторы и вкусовые добавки, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композициях.

[0159] Составы, описанные в данном изобретении, включают составы, пригодные для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Составы в целях удобства могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно будет таким количеством соединения, которое

оказывает терапевтическое действие. Как правило, из 100 % это количество составляет от примерно 1 % до примерно 99 % активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5 % до примерно 70 %, наиболее предпочтительно от примерно 10 % до примерно 30 %.

[0160] Способы приготовления этих составов или композиций включают стадию объединения соединения, описанного в настоящем изобретении, с носителем и, при необходимости, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, составы получают путем однородного и равномерного объединения соединения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или теми и другими, и затем, при необходимости, формирование продукта.

[0161] Составы, описанные в изобретении, пригодные для перорального введения, могут быть в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь), и/или в качестве жидкостей для полоскания рта и т.п., каждый из которых содержит заданное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, в качестве активного ингредиента. Соединение, описанное в настоящем изобретении, можно также вводить в виде болюса, электуария или пасты.

[0162] В твердых лекарственных формах, описанных в изобретении, для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.) активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих: наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; увлажнителями, такими как глицерин; разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и натрия крахмала

гликолят; добавками, замедляющими процесс растворения, такими как парафин; ускорителями впитывания, такими как соединения четвертичного аммония; смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт, моностеарат глицерина и сополимер полиэтиленоксида и полибутиленоксида; абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и окрашивающими добавками. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных компонентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п..

[0163] Таблетку можно изготовить прессованием или формованием, при необходимости с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно получить с использованием связывающего вещества (например, желатина или гидроксибутилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмала гликолята или поперечносшитой натрий-карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

[0164] Таблетки и другие твердые дозированные лекарственные формы фармацевтических композиций, описанные в данном изобретении, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, при необходимости могут иметь риску или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области создания фармацевтических составов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного ингредиента с использованием, например, гидроксибутилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемой кривой высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в виде

стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Данные композиции при необходимости также могут содержать средства, придающие непрозрачность, и могут быть такой композицией, что они высвобождают активный(ые) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, при необходимости отсроченным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может быть в микрокапсулированной форме, при необходимости с одним или несколькими из вышеописанных вспомогательных компонентов.

[0165] Жидкие лекарственные формы для перорального введения описанных в изобретении соединений включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать обычно используемые в данной области инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут применяться циклодекстрины, например, гидроксибутил-β-циклодекстрин.

[0166] Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные лекарственные вещества, такие как увлажняющие средства, эмульгирующие вещества и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые агенты, красители, отдушки и консерванты.

[0167] Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие средства, как например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакант и их смеси.

[0168] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения, описанного в данном изобретении, включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[0169] Мази, пасты, кремы и гели помимо активного соединения, описанного в данном изобретении, могут содержать вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка или их смеси.

[0170] Порошки и спреи кроме соединения, описанного в данном изобретении, могут содержать вспомогательные компоненты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и бутан.

[0171] Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения, описанного в данном изобретении, в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования фармацевтических агентов в соответствующей среде. Для увеличения проникновения фармацевтических агентов, описанных в изобретении, через кожу также могут быть использованы усилители поглощения. Скорость такого потока можно контролировать, либо используя мембрану, контролирующую скорость, либо диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

[0172] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также рассматриваются как входящие в объем настоящего изобретения.

[0173] Фармацевтические композиции, описанные в данном изобретении, пригодные для парентерального введения, включают одно или несколько соединений, описанных в

изобретении, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями; или стерильные порошки, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты или растворенные вещества, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие средства или загустители.

[0174] В некоторых случаях для продления действия препарата желательно замедлить всасывание препарата при подкожном или внутримышечном введении. Этого можно достичь путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Тогда скорость всасывания лекарственного препарата зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Или же, замедленное всасывание парентерально вводимой лекарственной формы достигается растворением или суспендированием лекарственного препарата в масляном носителе. Один из подходов к инъекциям веществ замедленного всасывания включает использование сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида, где носитель является жидким при комнатной температуре и затвердевает при температуре тела.

[0175] Лекарственные формы для инъекций пролонгированного действия изготавливают путем формирования микрокапсульных матриц заявленных соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного средства и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Составы для инъекций пролонгированного действия также получают путем включения лекарственного препарата в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[0176] Когда соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят в качестве фармацевтических препаратов людям и животным, их можно давать в чистом виде или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 % до 99,5 % (более

предпочтительно от 0,5 % до 90 %) активного ингредиента совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

[0177] Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, можно применять в комбинированных терапиях, то есть соединения и фармацевтические композиции можно вводить до, после или одновременно с одним или несколькими другими нужными терапевтическими средствами или медицинскими процедурами. Конкретная комбинация терапий (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированном режиме должна учитывать совместимость нужных лекарственных средств и/или процедур и желаемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Также следует понимать, что используемые методы лечения могут достигать нужного эффекта при одном и том же расстройстве (например, соединение, описанное в данном изобретении, можно вводить одновременно с другими противоопухолевыми средствами).

[0178] Соединения, раскрытые в изобретении, можно вводить внутривенно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Соединения могут применяться для лечения состояний, связанных с артритом, у млекопитающих (например, людей, сельскохозяйственных и домашних животных), скаковых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, которые могут переносить соединения.

[0179] Изобретение также относится к фармацевтической упаковке или набору, включающему один или несколько контейнеров, наполненных одним или несколькими ингредиентами фармацевтических композиций, описанных в изобретения. При необходимости одновременно с таким(и) контейнером(ами) может иметься информация в форме, предписанной правительственным агентством, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, где информация отражает одобрение агентством по производству, применению или продаже для применения лекарства человеком.

Введение субъекту

[0180] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения состояния у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, способ, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли, где состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и заболевания почек.

[0181] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак выбран из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, хориокарциномы, рака толстой кишки, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, внутриэпителиальных новообразований, лейкозов, лимфом, рака печени, рака легких, меланомы, нейробластомы, рака ротовой полости, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки, саркомы, рака кожи, рака яичек и рака щитовидной железы.

[0182] В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное заболевание представляет собой воспалительное состояние кожи, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную невропатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника, такое как болезнь Крона или язвенный колит.

[0183] В некоторых вариантах осуществления изобретения иммунологическое нарушение представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет I типа). В некоторых вариантах осуществления изобретения расстройство ЦНС представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0184] В некоторых вариантах осуществления изобретения метаболическое нарушение представляет собой ожирение или сахарный диабет II типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения сердечно-сосудистое расстройство представляет

собой ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание почек представляет собой хроническое заболевание почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0185] В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее относится к человеку.

[0186] В некоторых вариантах осуществления изобретения состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного состояния кожи, воспалительной невропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, воспалительного заболевания кишечника, ожирения, сахарного диабета II типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0187] В еще одном аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение млекопитающим терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

[0188] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, проявляют избирательность в блокировании калиевых каналов Kv 1.3 с минимальным побочным подавлением активностей или без них в отношении других калиевых каналов или в отношении кальциевых или натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем документе, не блокируют каналы hERG и, следовательно, обладают оптимальными профилями безопасности для сердечно-сосудистой системы.

[0189] Некоторые аспекты изобретения включают введение субъекту эффективного количества композиции для достижения определенного результата лечения. Таким образом, низкомолекулярные композиции, применимые в соответствии со способами настоящего изобретения, могут быть составлены любым способом, пригодным для фармацевтического применения.

[0190] Составы, описанные в изобретении, вводят в виде фармацевтически приемлемых растворов, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферные агенты, консерванты, совместимые носители, вспомогательные лекарственные вещества и, при необходимости, другие терапевтические ингредиенты.

[0191] Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, приводящим к поглощению соединения соответствующими клетками-мишенями. «Введение» фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению можно осуществить любым способом, известным специалисту в данной области. Конкретные способы введения включают, но не ограничиваются ими, пероральный, трансдермальный (например, через пластырь), парентеральную инъекцию (подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутрибрюшинную, интратекальную и т. д.) или относящийся к слизистой оболочке (интраназальный, интратрахеальный, ингаляционный, интраректальный, интравагинальный и т.д.). Инъекция может быть болюсной (струйной) или непрерывной инфузией.

[0192] Например, фармацевтические композиции согласно изобретению часто вводят внутривенно, внутримышечно или другими парентеральными способами. Их также можно вводить интраназальным способом, с помощью ингаляции, местно, перорально или в виде имплантатов, возможно даже ректальное или вагинальное применение. Подходящими жидкими или твердыми формами лекарственных препаратов являются, например, водные или солевые растворы для инъекций или ингаляций, микроинкапсулированные, инкохлеированные, покрытые на микроскопических частицах золота, содержащиеся в липосомах, небулизированные, аэрозоли, пеллеты для введения в кожу или высушенные на остром предмете для скарификации в кожу. Фармацевтические композиции также включают гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с пролонгированным высвобождением активных соединений, в приготовлении которых, как описано выше, обычно используют вспомогательные компоненты и добавки и/или вспомогательные вещества, такие как разрыхлители, связывающие вещества, покрывающие агенты, способствующие набуханию вещества, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители или солюбилизаторы. Фармацевтические композиции

пригодны для применения в различных системах доставки лекарств. Краткий обзор существующих способов доставки лекарств *см.* в Langer R (1990) *Science* 249:1527-33, которая включена в данный документ в качестве ссылки.

[0193] Концентрация соединений, входящих в состав композиций, используемых в способах, описанных в изобретении, может варьироваться от примерно 1 нМ до примерно 100 мкМ. Считается, что эффективные дозы находятся в диапазоне от примерно 10 пикомоль/кг до примерно 100 микромоль/кг.

[0194] Фармацевтические композиции предпочтительно получают и вводят в виде унифицированных доз. Однократные жидкие дозы представляют собой флаконы или ампулы для инъекций или другого парентерального введения. Однократные твердые дозы представляют собой таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут быть необходимы различные дозы в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (т.е. профилактической или лечебной), характера и тяжести недомогания, возраста и массы тела пациента. Введение данной дозы можно осуществлять как однократным введением в виде индивидуальной одноразовой дозы или же несколькими меньшими одноразовыми дозами. Изобретение также рассматривает повторное и многократное введение доз через определенные промежутки с интервалом в днях, неделях или месяцах.

[0195] Композиции можно вводить сами по себе (в неразбавленном виде) или в форме фармацевтически приемлемой соли. При применении в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, а неприемлемые с фармацевтической точки зрения соли могут быть удобно использованы для получения их фармацевтически приемлемых солей. Такие соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из следующих кислот: соляной, бромистоводородной, серной, азотной, фосфорной, малеиновой, уксусной, салициловой, п-толуолсульфокислоты, винной, лимонной, метансульфокислоты, муравьиной, малоновой, янтарной, нафталин-2-сульфокислоты и бензолсульфокислоты. Также такие соли можно получить в виде солей щелочных металлов или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли карбоновой кислоты.

[0196] Подходящие буферные агенты включают: уксусную кислоту и соль (1-2 % мас./об.); лимонную кислоту и соль (1-3 % мас./об.); борную кислоту и соль (0,5-2,5 % мас./об.); и фосфорную кислоту и соль (0,8-2 % мас./об.). Подходящие консерванты включают хлорид бензалкония (0,003-0,03 % мас./об.); хлорбутанол (0,3-0,9 % мас./об.); парабены (0,01-0,25 % мас./об.); и тимеросал (0,004-0,02 % мас./об.).

[0197] Композиции, пригодные для парентерального введения, обычно включают стерильные водные препараты, которые могут быть изотоническими с кровью реципиента. К числу приемлемых носителей и растворителей относятся вода, раствор Рингера, фосфатно-солевой буфер и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных препаратов. Составы носителей, пригодные для подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного, внутривенного и т. д. введений, можно найти в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA.

[0198] Соединения, используемые в изобретении, могут быть доставлены в виде смесей из более чем двух таких соединений. В дополнение к комбинации соединений смесь может дополнительно включать одно или несколько вспомогательных веществ.

[0199] Доступны различные пути введения. Конкретный выбранный способ будет, конечно, зависеть от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного состояния, подлежащего лечению, и дозировки, необходимой для терапевтической эффективности. Способы согласно данному изобретению, в сущности говоря, могут применяться на практике с использованием любого способа введения, приемлемого с медицинской точки зрения, что означает любой способ, который дает эффективные уровни ответа, не вызывая клинически неприемлемых побочных эффектов. Предпочтительные способы введения обсуждаются выше.

[0200] Композиции, в целях удобства, могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть приготовлены любым из способов, хорошо известных

в области фармации. Все способы включают стадию объединение соединений с носителем, который представляет собой один или несколько вспомогательных ингредиентов. Как правило, композиции получают однородным и тщательным объединением соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта.

[0201] Другие системы доставки могут включать системы доставки с пролонгированным высвобождением, отсроченным высвобождением или замедленным высвобождением. Такие системы позволяют избежать повторных введений соединений, повышая удобство для пациента и врача. Многие типы систем контролируемой доставки доступны и известны специалистам в данной области. Они включают системы полимерных оснований, такие как поли(лактид-гликолид), сополиоксалаты, поликапролактоны, полиамидоэфиры, сложные полиортоэфиры, полиоксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы вышеуказанных полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте U.S. Pat. No. 5,075,109. Системы доставки также включают неполимерные системы, которые представляют собой: липиды, включая стероидные спирты, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирные кислоты, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; силиконовые системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; прессованные таблетки с использованием традиционных связывающих веществ и вспомогательных компонентов; частично слитые имплантаты; и тому подобное. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются ими: (a) эрозионные системы, в которых агент согласно изобретению содержится в форме внутри матрицы, такие как те, которые описаны в патенте U.S. Pat. Nos. 4,452,775, 4,675,189 и 5,736,152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент проникает с регулируемой скоростью из полимера, как описано в U.S. Pat. Nos. 3,854,480, 5,133,974 и 5,407,686. Кроме того, могут использоваться аппаратные системы доставки на основе насоса, некоторые из которых адаптированы для имплантации.

Анализы для определения эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0202] В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные здесь соединения проверяют на предмет их активности в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в настоящем

документе, проверяют на предмет электрофизиологии их калиевых каналов Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, как описано в настоящем документе, проверяют на предмет электрофизиологии их hERG.

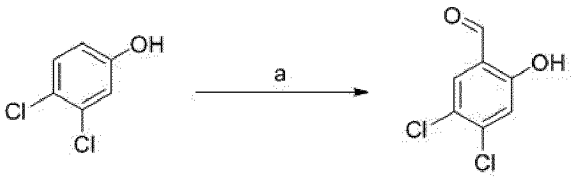
Эквиваленты

[0203] Приведенные ниже типичные примеры предназначены для иллюстрации изобретения, и не претендуют, не должны истолковываться, как ограничивающие объем изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многие другие его варианты осуществления, в дополнение к показанным и описанным в данном изобретении, станут очевидными для специалистов в данной области из полного содержания этого документа, включая приведенные ниже примеры и ссылки на научную и патентную процитированную здесь литературу. Кроме того, следует понимать, что содержание этих процитированных ссылок включено в настоящее изобретение посредством ссылки, чтобы помочь проиллюстрировать уровень технологии. Следующие примеры содержат важную дополнительную информацию, пояснения и рекомендации, которые можно приспособить к практике данного изобретения в его различных вариантах осуществления и их эквивалентах.

ПРИМЕРЫ

[0204] Примеры 1-2 описывают различные промежуточные соединения, используемые в синтезе типичных представителей соединений формулы I, раскрытых в настоящем документе.

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

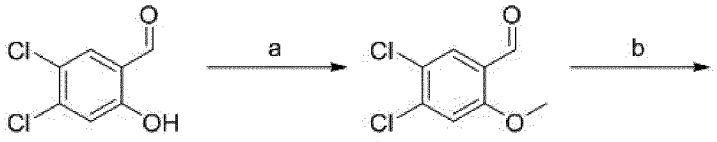


Промежуточное соединение 1

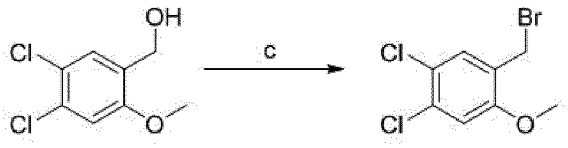
[0205] Стадия a:

[0206] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (50,00 г, 306,75 ммоль) в метансульфоновой кислоте (35 мл) прибавляли гексаметилентетрамин (47,50 г, 337,40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при 110 °C в течение 30 минут. Реакционному раствору давали остыть до комнатной температуры и реакцию останавливали водой (500 мл). Полученный раствор экстрагировали DCM (3 x 500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/DCM (10/1) с получением промежуточного соединения 1 (4,5-дихлор-2-гидроксибензальдегида) в виде желтого твердого вещества (13,50 г, 23 %): ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,98 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,16 (с, 1H).

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



Промежуточное соединение 1



Промежуточное соединение 2

[0207] Стадия a:

[0208] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (4,5-дихлор-2-гидроксибензальдегид) (10,00 г, 52,35 ммоль) и K_2CO_3 (21,70 г, 157,06 ммоль) в DMF (100 мл) прибавляли CH_3I (11,10 г, 78,53 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 30 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (5/1) с получением 4,5-

дихлор-2-метоксибензальдегида в виде почти белого твердого вещества (10,30 г, 96 %): ^{1}H ЯМР (300 МГц), $CDCl_3$) δ 10,32 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 3,91 (с, 3H).

[0209] Стадия b:

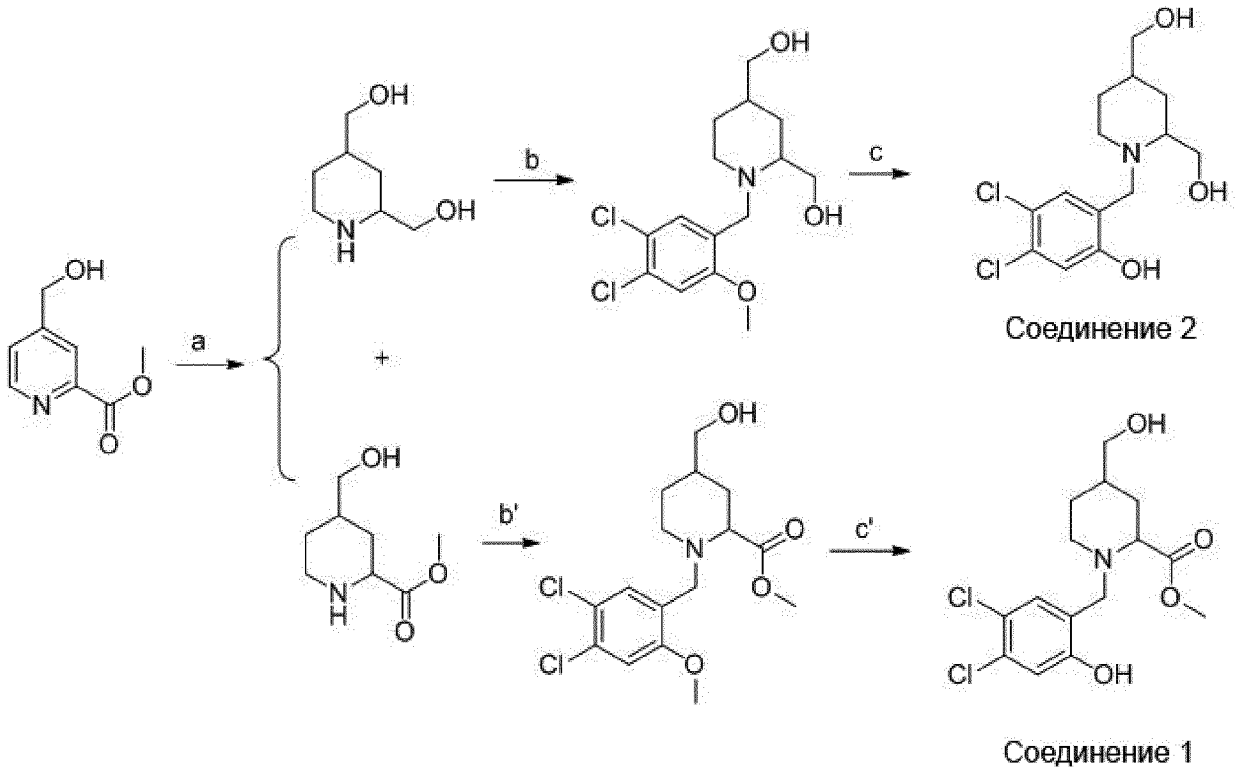
[0210] К раствору 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегида (5,00 г, 24,39 ммоль) в EtOH (40 мл) и THF (5 мл) прибавляли $NaBH_4$ (1,80 г, 48,88 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (1 мл) при комнатной температуре и разбавляли сорастворителем, состоящим из EA (80 мл) и воды (100 мл). Выделенный водный слой экстрагировали EA (3×80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3×80 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,0 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0211] Стадия c:

[0212] К перемешиваемому раствору (4,5-дихлор-2-метоксифенил)метанола (5,00 г, 24,15 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) прибавляли PBr_3 (13,10 г, 48,30 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (80 мл). Водный слой экстрагировали EA (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×80 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (4/1) с получением промежуточного соединения 2 (1-(бромметил)-4,5-дихлор-2-метоксибензол) в виде светло-желтого масла (5,00 г, 69 %): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

[0213] Примеры 3-28 описывают синтез типичных соединений формулы I, раскрытых в настоящем документе.

Пример 3. Соединение 2 ((1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-2,4-диил)диметанол) Соединение 1 (метил 1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-карбоксилат)



[0214] Стадия a:

[0215] К раствору метил 4-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (0,10 г, 0,60 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавляли PtO_2 (10 мг, 10 %) в атмосфере азота при комнатной температуре. Смесь трижды дегазировали водородом. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода (5 атм). Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (2×2 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюировали 40 % ACN в воде с 20 мМ NH_4HCO_3. Более быстрое элюирование получали для пиперидин-2,4-диилдиметанола в виде светло-желтого масла (0,2 г, 20 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_7H_{15}NO_2$ $[M + H]^+$: 146, найдено 146.

[0216] Более медленное элюирование получали для метил 4-(гидроксиметил)пиперидин-2-карбоксилата в виде масла светло-желтого цвета (0,30 г, 30 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_8H_{15}NO_3$ $[M + H]^+$: 174, найдено 174;

[0217] Стадия b:

[0218] К смеси пиперидин-2,4-диилдиметанола (0,35 г, 2,04 ммоль) и K_2CO_3 (0,51 г, 3,70 ммоль) и в DMF (3 мл) прибавляли промежуточное соединение 2 (0,50 г, 1,85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционной смеси давали нагреться до 45 °C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали DCM/MeOH (10/1) с получением (1-(4,5-дихлор-2-метоксибензил)пиперидин-2,4-диил)диметанола в виде светло-желтого масла (0,17 г, 28 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{21}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 334, 336 (3:2), найдено 334, 336 (3:2).

[0219] Стадия c:

[0220] К раствору (1-(4,5-дихлор-2-метоксибензил)пиперидин-2,4-диил)диметанола (0,15 г, 0,45 ммоль) в DCM (1 мл) прибавляли BBr_3 (0,56 г, 2,24 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре полученную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали сорастворителем DCM/MeOH (10/1) (5×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 60 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,44 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2 ((1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-2,4-диил)диметанол) в виде почти белого твердого вещества (26 мг, 18 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{19}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 320, 322 (3:2), найдено 320, 322 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,44 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,82 (дд, J = 11,9, 4,0 Гц,

1H), 3,61 (дд, J = 11,8, 3,7 Гц, 1H), 3,39 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,22–3,20 (м, 1H), 3,01–2,88 (м, 1H), 2,48–2,25 (м, 1H)), 2,24-2,04 (м, 1H), 1,84-1,51 (м, 3H), 1,37-1,04 (м, 2H).

[0221] Стадия b':

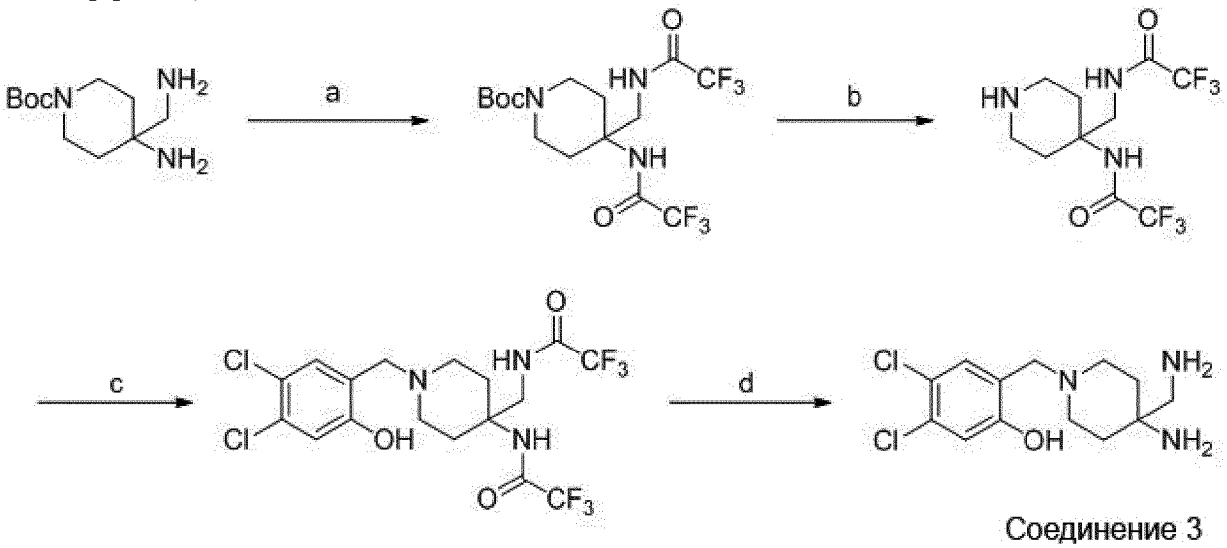
[0222] К смеси метил 4-(гидроксиметил)пиперидин-2-карбоксилата (71 мг, 0,41 ммоль) и K_2CO_3 (0,15 г, 1,11 ммоль) в DMF (3 мл) прибавляли 1-(бромметил)-4,5-дихлор-2-метоксибензол (0,10 г, 0,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 45 °C. Полученную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EA 2/1) с получением метил 1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-карбоксилата в виде почти белого твердого вещества (89 мг, 66 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{21}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 362, 364 (3:2), найдено 362, 364 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,77 (д, J = 9,4 Гц, 6H), 3,64–3,45 (м, 4H), 3,12–3,02 (м, 1H), 2,14-1,98 (м, 2H), 1,74-1,43 (м, 5H).

[0223] Стадия c':

[0224] К перемешиваемому раствору метил 1-(4,5-дихлор-2-метоксибензил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-карбоксилата (0,10 г, 0,29 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли по каплям BBr_3 (0,43 г, 1,72 моль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (10 мл) и доводили значение pH до 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EA (3×20 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,14 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и

концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1 (метил 1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-2-карбоксилат) в виде почти белого твердого вещества (40 мг, 39 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{19}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 348, 350 (3:2), найдено 348, 350 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,34 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,04 (д, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77–3,65 (м, 1H) , 3,54-3,33 (м, 3H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,16 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,80 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,70 (с, 1H), 1,47-1,33 (м, 2H).

Пример 4. Соединение 3 (2-((4-амино-4-(аминометил)пиперидин-1-ил)метил)-4,5-дихлорфенол)



Соединение 3

[0225] Стадия a:

[0226] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-амино-4-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,87 ммоль) и Et_3N (0,44 г, 4,36 ммоль) в DCM (4 мл) прибавляли 2,2,2-трифторуксусный ангидрид (0,55 г, 2,62 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюировали 40 % ACN в воде (плюс 0,05 % TFA) с получением *трет*-бутил 4-(2,2,2-трифторацетамидо)-4-[(2,2,2-трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (0,32 г, 78 %): ЖХ-МС (ESI) вычислено для $C_{15}H_{21}F_6N_3O_4$ $[M + H]^+$: 422,

найдено 422; ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,47 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 3,65 (д, J = 13,8 Гц, 2H), 3,46 (д, J = 6,2 Гц , 2H), 2,91-2,68 (м, 2H), 2,54-2,48 (м, 2H), 2,15 (д, J=13,7 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,75.

[0227] Стадия b:

[0228] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(2,2,2-трифторацетамидо)-4-[(2,2,2-трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата (0,32 г, 0,76 ммоль) в DCM (1 мл) прибавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-*N*-[[4-(2,2,2-трифторацетамидо)пиперидин-4-ил]метил]ацетамида в виде бесцветного масла (0,12 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI), вычислено для $C_{10}H_{13}F_6N_3O_2$ $[M + H]^+$: 322, найдено 322.

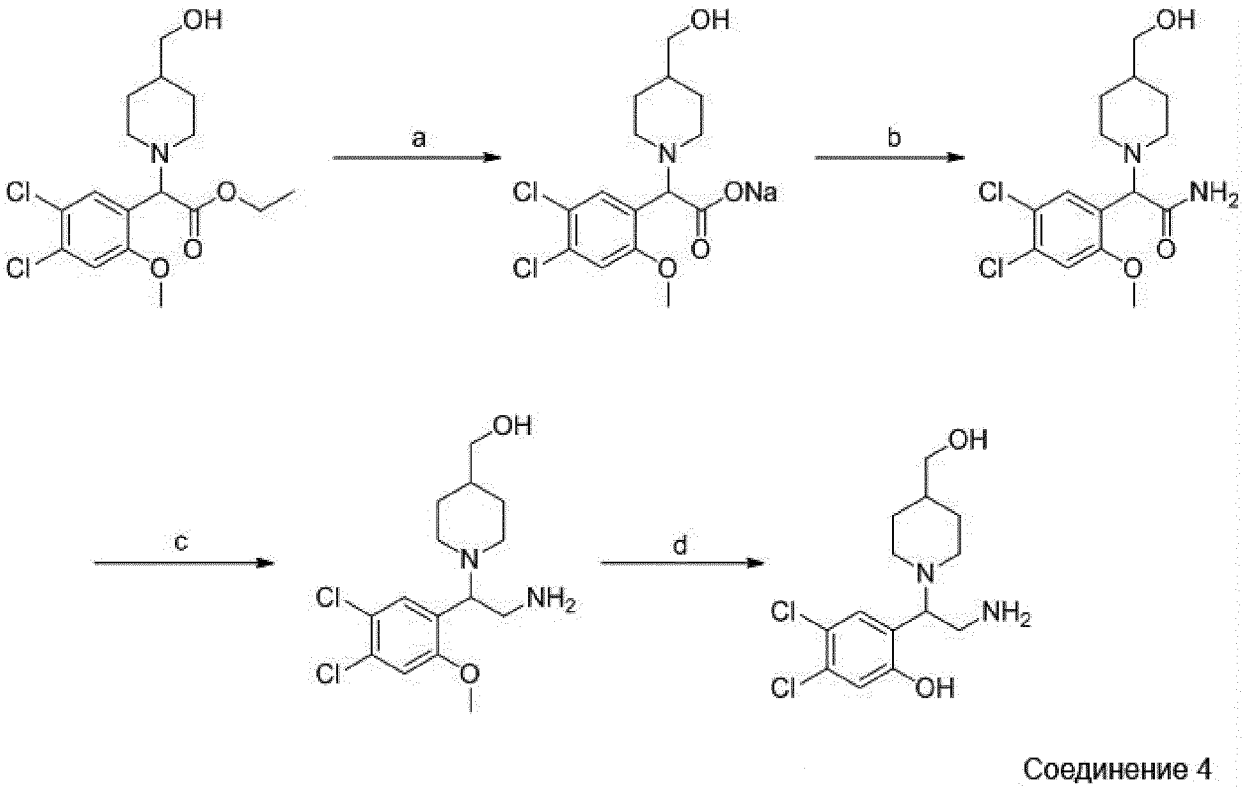
[0229] Стадия c:

[0230] К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-N-[[4-(трифторацетамидо)пиперидин-4-ил]метил]ацетамида (0,12 г, 0,38 ммоль) и промежуточного соединения 1 (87 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (2 мл) прибавляли HOAc (25 мг, 0,42 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,24 г, 1,14 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Затем объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, элюировали PE/EA (3/1) с получением *N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(трифторацетамидо)пиперидин-4 -ил]метил)-2,2,2-трифторацетамида в виде светло-желтого твердого вещества (63 мг, 27 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$ $[M + H]^+$: 496, 498 (3:2), найдено 496, 498 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,45 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,67-2,54 (м, 2H), 2,29-2,00 (м, 4H), 1,61-1,42 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,84, 74,00.

[0231] Стадия d:

[0232] К перемешиваемому раствору *N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(трифторацетамидо)пиперидин-4-ил]метил)-2,2,2-трифторацетамида (63 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (2 мл) прибавляли насыщенный водный раствор NaOH (2 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор доводили до pH 7 с помощью водной HCl (1 н) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,74 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3 (2-((4-амино-4-(аминометил)пиперидин-1-ил)метил)-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (25,8 мг, 50 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{19}Cl_2N_3O$ $[M + H]^+$: 304, 306 (3:2), найдено 304, 306 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,56 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,58-3,38 (м, 4H), 3,12-2,96 (м, 2H), 2,15- 1,97 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -77,20.

Пример 5. Соединение 4 (2-[2-амино-1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил]-4,5-дихлорфенол)



[0233] Стадия a:

[0234] К перемешиваемому раствору этил 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]ацетата (пример 15, стадия d) (0,15 г, 0,40 ммоль) в MeOH (1 мл) и H_2O (0,2 мл) прибавляли NaOH (32 мг, 0,80 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]ацетата натрия в виде светло-желтого твердого вещества (0,10 г, неочищенное), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{19}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 348, 350 (3:2), найдено 348, 350 (3:2).

[0235] Стадия b:

[0236] К перемешиваемому раствору 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]ацетата натрия (0,10 г, 0,29 ммоль) в DMF (3 мл) прибавляли HATU (49 мг, 0,57 ммоль), NH_4Cl (31 мг, 0,57 ммоль) и Et_3N (58 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной

температуре в течение 16 часов. Полученный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюировали 33 % ACN в воде (плюс 0,05 % TFA) с получением 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1- ил]ацетамида в виде почти белого твердого вещества (50 мг, 45 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3:2), найдено 347, 349 (3:2).

[0237] Стадия c:

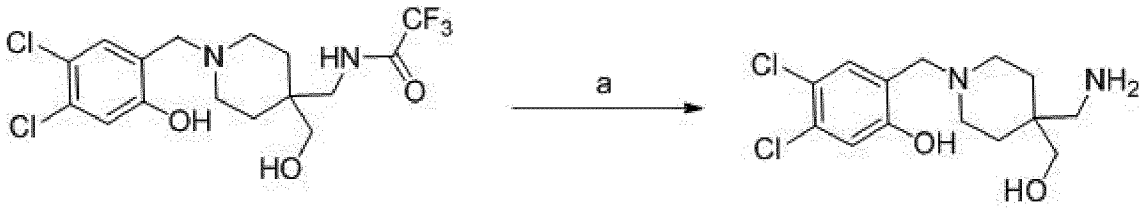
[0238] К перемешиваемому раствору 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]ацетамида (0,13 г, 0,37 ммоль) в THF (2 мл) прибавляли BH_3•THF (0,75 мл, 0,75 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0 °C в атмосфере аргона. Реакционный раствор нагревали до 70 °C и перемешивали в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор гасили водой (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, элюировали 37 % ACN в воде (плюс 0,05 % TFA) с получением [1-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-4-ил]метанола в виде бесцветного масла (70 мг, 47 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{22}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 333, 335 (3:2), найдено 333, 335 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,65 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,87–3,74 (м, 1H), 3,73–3,50 (м, 2H), 3,42 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,93–2,75 (м, 1H), 2,71–2,65 (м, 1H), 1,98–1,87 (м, 2H), 1,74–1,43 (м, 3H), 1,33–1,18 (м, 1H), 1,01-0,79 (м, 1H).

[0239] Стадия d:

[0240] К перемешиваемому раствору [1-[2-амино-1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-4-ил]метанола (80 мг, 0,24 ммоль) в DCM (3 мл) прибавляли BBr_3 (0,36 г, 1,44 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь гасили водой (1 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18}

OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 25 % B до 65 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,67 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 4 (2-[2-амино-1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (14,1 мг, 17 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 319, 321 (3:2), найдено 319, 321 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,71–3,66 (м, 1H), 3,45–3,38 (м, 2H), 3,24–3,14 (м, 2H), 3,07-2,92 (м, 2H), 2,23 (т, J = 11,5 Гц, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,38- 1,23 (м, 2H).

Пример 6. Соединение 5 (2-[[4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



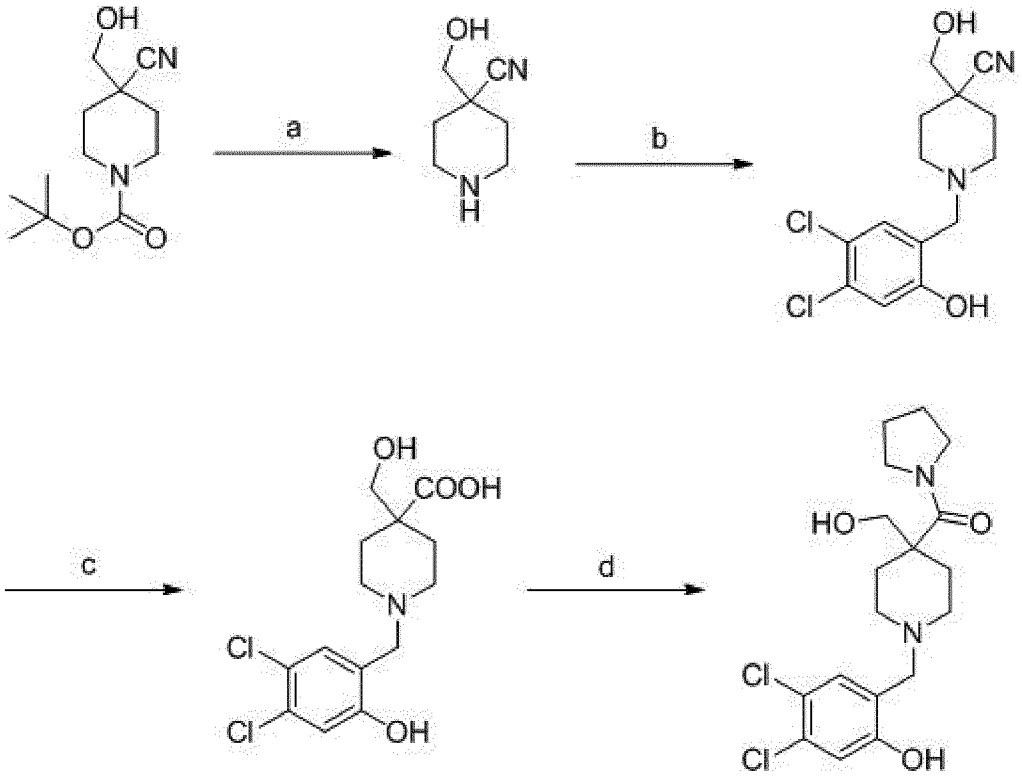
Соединение 13 Соединение 5

[0241] Стадия a:

[0242] К перемешиваемому раствору *N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метил)-2,2,2-трифторацетамида) (соединение 13, пример 13) (66 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (2 мл) прибавляли насыщенный водный NaOH (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор доводили до pH 7 с помощью водной HCl (1 н.) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9

мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,44 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 5 (2-[[4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) в виде светло-желтого твердого вещества (38 мг, 67 %): ЖХ-МС (ESI), рассчитано для $C_{14}H_{20}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 319, 321 (3:2), найдено 319, 321 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,65–2,56 (м, 4H), 1,59-1,50 (м, 4H).

Пример 7. Соединение 6 (4,5-дихлор-2-[[4-(гидроксиметил)-4-[(пирролидин-1-ил)карбонил]пиперидин-1-ил]метил]фенол)



Соединение 6

[0243] Стадия a:

[0244] К раствору *трет*-бутил 4-циано-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 25, стадия a) (0,20 г, 0,83 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток

разбавляли водой (10 мл) и доводили значение pH до 7 с помощью насыщенного водного раствора K_2CO_3. Водный слой экстрагировали DCM (10×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрила в виде желтого масла (0,10 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_7H_{12}N_2O$ $[M + H]^+$: 141, найдено 141.

[0245] Стадия b:

[0246] К перемешиваемому раствору 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрила (0,20 г, 1,43 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,27 г, 1,43 ммоль) в MeOH (3,5 мл) прибавляли HOAc (85 мг, 1,43 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,90 г, 4,28 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (2/3) с получением 1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (0,20 г, 60 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317 (3:2), найдено 315, 317 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,07 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,07–2,97 (м, 2H), 2,54–2,39 (м, 3H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,72-1,56 (м, 2H).

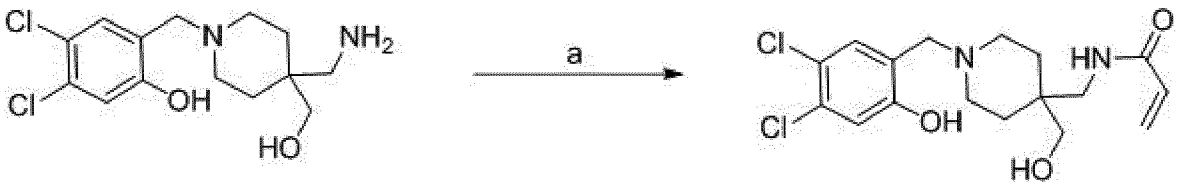
[0247] Стадия c:

[0248] Раствор 1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрила (0,15 г, 0,48 ммоль) в водной HCl (3 мл, 12 н) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, неочищенное), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 334, 336 (3:2), найдено 334, 336 (3:2).

[0249] Стадия d:

[0250] К перемешиваемому раствору 1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,36 ммоль) в DMF (3 мл) прибавляли пирролидин (51 мг, 0,72 ммоль), HATU (0,27 г, 0,72 ммоль) и Et_3N (0,11 г, 1,08 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученный раствор гасили водой (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,28 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 6 (4,5-дихлор-2-[[4-(гидроксиметил)-4-[(пирролидин-1-ил)карбонил]пиперидин-1-ил]метил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (24,1 мг, 16 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 387, 389 (3:2), найдено 387, 389 (3:2).); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,89–3,42 (м, 8H), 2,82–2,78 (м, 2H), 2,40–2,32 (м, 4H), 2,04-1,88 (м, 4H), 1,66-1,57 (т, *J*=11,5 Гц, 2H).

Пример 8. Соединение 7 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метил)проп-2-енамид)



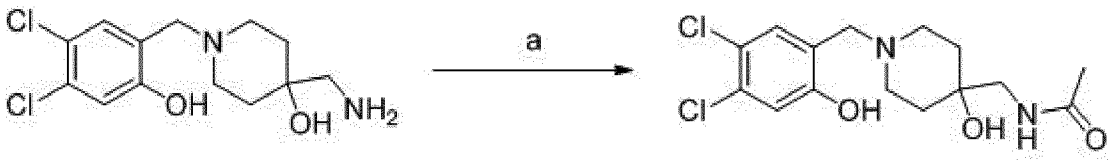
Соединение 7

[0251] Стадия a:

[0252] К перемешиваемому раствору 2-[[4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-дихлорфенола (38 мг, 0,12 ммоль) и Et_3N (18 мг, 0,18 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли проп-2-еноилхлорид (11 мг, 0,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Полученный раствор гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,84 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 7 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)проп-2-енамид) в виде почти белого твердого вещества (8,6 мг, 19 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 373, 375 (3 : 2), найдено 373, 375 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,33–6,24 (м, 2H), 5,71–5,63 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,32 (с, 4H), 2,62-2,58 (м, 4H), 1,60-1,49 (м, 4H).

Пример 9. Соединение 8 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)ацетамид)



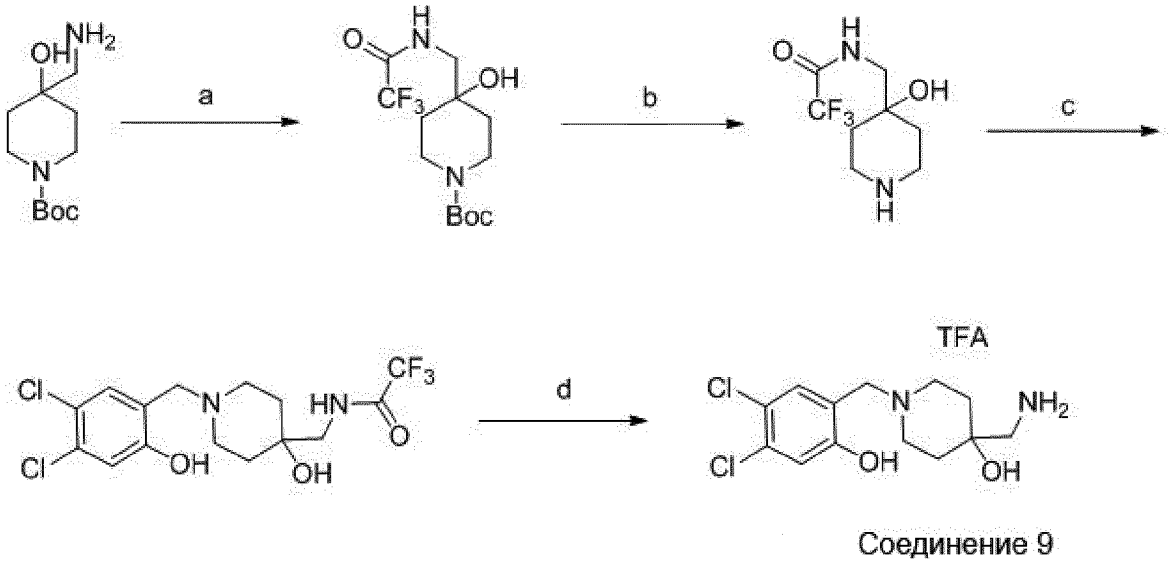
Соединение 8

[0253] Стадия a:

[0254] К смеси 4-(аминометил)-1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ола (0,19 г, 0,62 ммоль) и NaOH (49 мг, 1,24 ммоль) в EtOH (4 мл) прибавляли уксусный ангидрид (65 мг, 0,63 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 35 % B до 38 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,85 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 8 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (60 мг, 27 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для

$C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ [M + H]$^+$: 347, 349 (3:2), найдено 347, 349 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,74 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 2,58 (т, *J* = 10,8 Гц, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,71-157 (м, 4H).

Пример 10. Соединение 9 (4-(аминометил)-1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ола трифторуксусная кислота)



[0255] Стадия a:

[0256] К раствору *трет*-бутил 4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 8,68 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям прибавляли трифторацетил 2,2,2-трифторацетат (1,83 г, 8,71 ммоль) и Et_3N (1,32 г, 13,04 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 x 50 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-гидрокси-4-[(трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (2,65 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{21}F_3N_2O_4$ [M + H]$^+$: 327, найдено 327; ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,18 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,03 (с, 2H), 1,38 (с, 13H).

[0257] Стадия b:

[0258] Раствор *трет*-бутил 4-гидрокси-4-[(трифторацетамидо)метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,30 г, 3,98 ммоль) в DCM (6 мл) и TFA (3 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (20 мл) при комнатной температуре и подщелачивали до pH 7-8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали в MeOH (50 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-*N*-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]ацетамида в виде бесцветного масла (1,40 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_8H_{13}F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 227, найдено 227.

[0259] Стадия c:

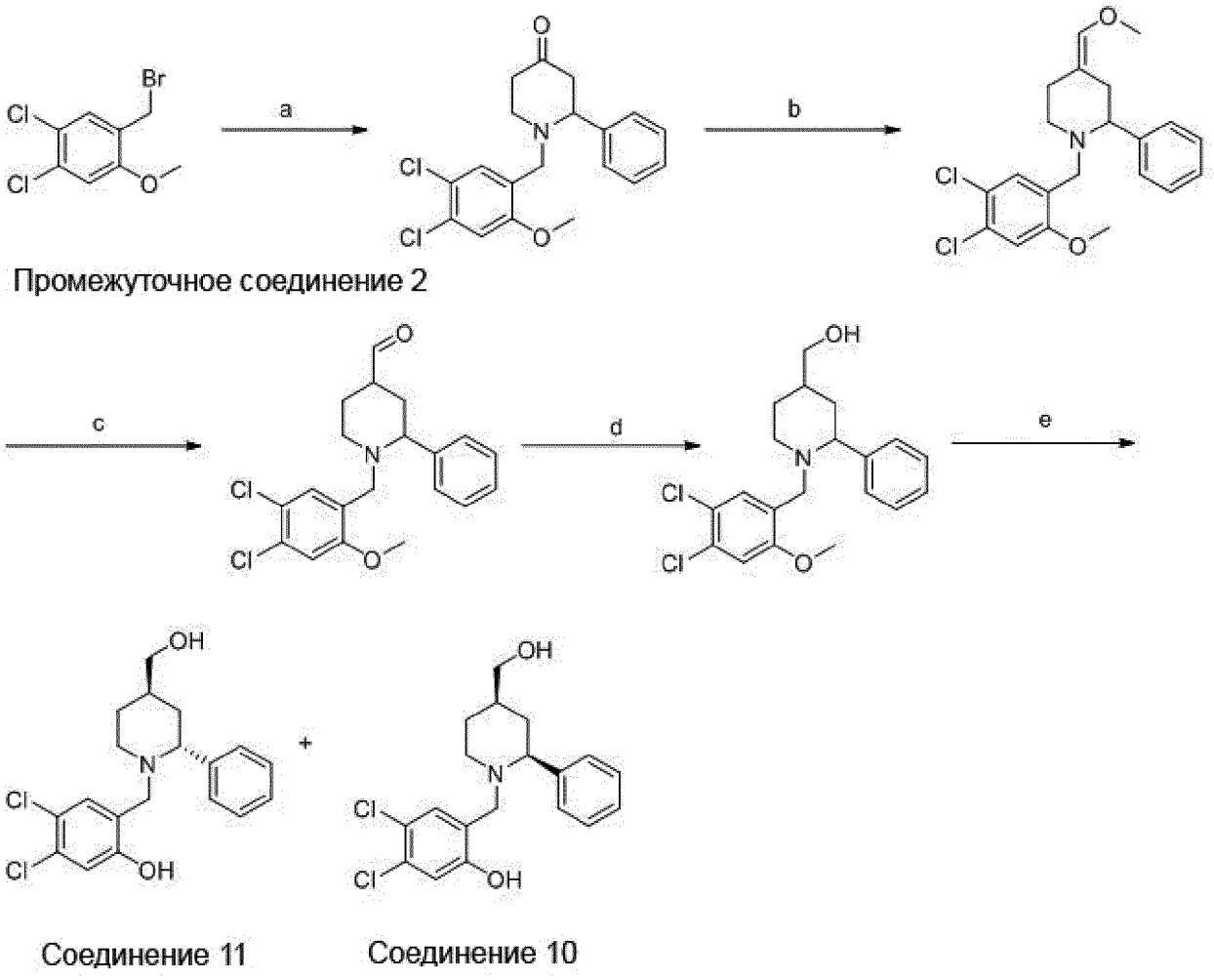
[0260] К раствору 2,2,2-трифтор-*N*-[(4-гидроксипиперидин-4-ил)метил]ацетамида (0,27 г, 1,19 ммоль), HOAc (72 мг, 1,20 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,23 г, 1,21 ммоль) в MeOH (10 мл) прибавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,76 г, 3,52 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали DCM/MeOH (20/1) с получением *N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-2,2,2-трифторацетамида в виде желтого полутвердого вещества (0,10 г, 22 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{17}Cl_2F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 401, 403 (3:2), найдено 401, 403 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,37 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,28 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 3,13-2,87 (м, 4H), 1,89-1,61 (м, 4H).

[0261] Стадия d:

[0262] К раствору *N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-гидроксипиперидин-4-ил]метил)-2,2,2-трифторацетамида (0,10 г, 0,25 ммоль) в EtOH (2 мл) и воды (1 мл) прибавляли NaOH (0,10 г, 2,50 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания

в течение 2 часов при комнатной температуре полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % TFA), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 % B до 60 % B за 8 мин; детектор: 210/254 нм; время удерживания: 6 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 9 (4-(аминометил)-1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ола трифторуксусная кислота) в виде твердого вещества пурпурового цвета (17 мг, 16 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 305, 307 (3:2), найдено 305, 307 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,58 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,42 (д, J = 15,6 Гц, 4H), 3,00 (с, 2H), 1,93 (с, 4H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, CD_3OD) δ -76,98.

Пример 11. Соединение 11 (4,5-дихлор-2-(((2R,4R)-rel-4-(гидроксиметил)-2-фенилпиперидин-1-ил)метил)фенол) и Соединение 10 (4,5-дихлор-2-(((2S,4R)-rel-4-(гидроксиметил)-2-фенилпиперидин-1-ил)метил)фенол)



[0263] Стадия a:

[0264] К смеси 2-фенилпиперидин-4-она (0,49 г, 2,78 ммоль) и K_2CO_3 (0,51 г, 3,70 ммоль) в DMF (8 мл) прибавляли промежуточное соединение 2 (0,50 г, 1,85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагрели до 40 °C и перемешивали в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, элюировали PE/EA (4/1) с получением 1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-2-фенилпиперидин-4-она в виде бесцветного масла (0,40 г, 59 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{19}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 364, 366 (3:2), найдено 364, 366 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54 (с, 1H), 7,45-7,29 (м, 5H), 6,87 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,65 (дд, *J* = 10,9, 3,8 Гц, 1H), 3,52 (д, *J* = 14,9 Гц, 1H), 3,20 (д, *J* = 14,8 Гц, 2H), 2,78-2,61 (м, 2H), 2,55 (д, *J* = 14,5 Гц, 1H), 2,46- 2,31 (м, 2H).

[0265] Стадия b:

[0266] К смеси (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (1,08 г, 3,29 ммоль) в ТГФ (15 мл, 185,14 ммоль) прибавляли *t*-BuOK (0,37 г, 3,29 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем при комнатной температуре прибавляли раствор 1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-2-фенилпиперидин-4-она (0,40 г, 1,10 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию останавливали водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, элюировали PE/EA (5/1) с получением (4*E*)-1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-4-(метоксиметилиден)-2- фенилпиперидина в виде почти белого твердого вещества (0,40 г, 92 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 392, 394 (3:2), найдено 392, 394 (3:2).

[0267] Стадия c:

[0268] К раствору (4*E*)-1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-4-(метоксиметилиден)-2-фенилпиперидина (0,40 г, 1,02 ммоль) в THF (4 мл) прибавляли водную HCl (1 мл, 6 н) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью ЕА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-2-фенилпиперидин-4-карбальдегида в виде желтого масла (0,35 г, неочищенное), которое использовали в следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) вычислено для $C_{20}H_{21}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 378, 380 (3 : 2), найдено 378, 380 (3 : 2).

[0269] Стадия d:

[0270] К раствору 1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-2-фенилпиперидин-4-карбальдегида (0,35 г, 0,93 ммоль) в MeOH (2 мл) в THF (5 мл) прибавляли $NaBH_4$ (70 мг, 1,85 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EA (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1-(4,5-дихлор-2-метоксибензил)-2-фенилпиперидин-4-ил)метанола в виде желтого масла (0,28 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{20}H_{23}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 380, 382 (3 : 2), найдено 380, 382 (3 : 2).

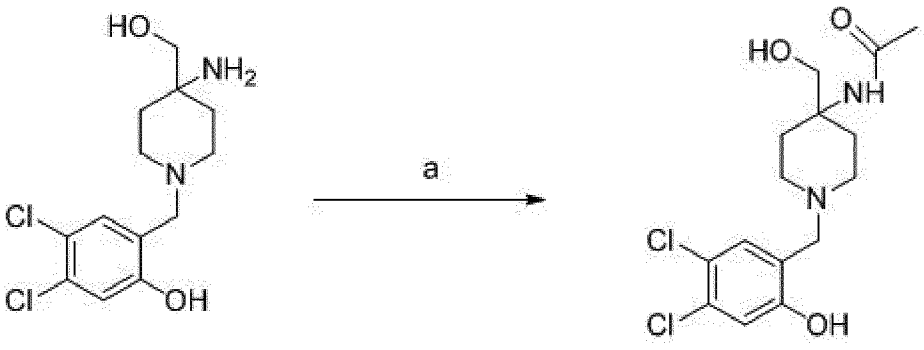
[0271] Стадия e:

[0272] К раствору [1-[(4,5-дихлор-2-метоксифенил)метил]-2-фенилпиперидин-4-ил]метанола (0,19 г, 0,50 ммоль) в DCM (1 мл) прибавляли BBr_3 (1,00 г, 4,00 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и нейтрализовали до pH >7 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Xbridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 % B до 70 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,44 мин и 7,68 мин.

[0273] Более быстро элюируемый изомер получен для соединения 11 (4,5-дихлор-2-(((2R,4R)-rel-4-(гидроксиметил)-2-фенилпиперидин-1-ил)метил)фенол) в качестве почти белого твердого вещества (3,0 мг, 2 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{21}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 366, 368 (3:2), найдено 366, 368 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,39-7,31 (м, 5H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,55-3,32 (м, 4H)), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 5H).

[0274] Более медленно элюируемый изомер получен для соединения 10 (4,5-дихлор-2-(((2S,4R)-rel-4-(гидроксиметил)-2-фенилпиперидин-1-ил)метил)фенол) в виде почти белого твердого вещества (16,9 мг, 9 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{19}H_{21}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 366, 368 (3:2), найдено 366, 368 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,39-7,31 (м, 5H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,46 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 3,41–3,20 (м, 3H), 3,10 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,95 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,13–2,01 (м, 1H), 1,80–1,50 (м, 3H), 1,38-1,20 (м, 2H).

Пример 12. Соединение 12 (*N*-[1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]ацетамид)



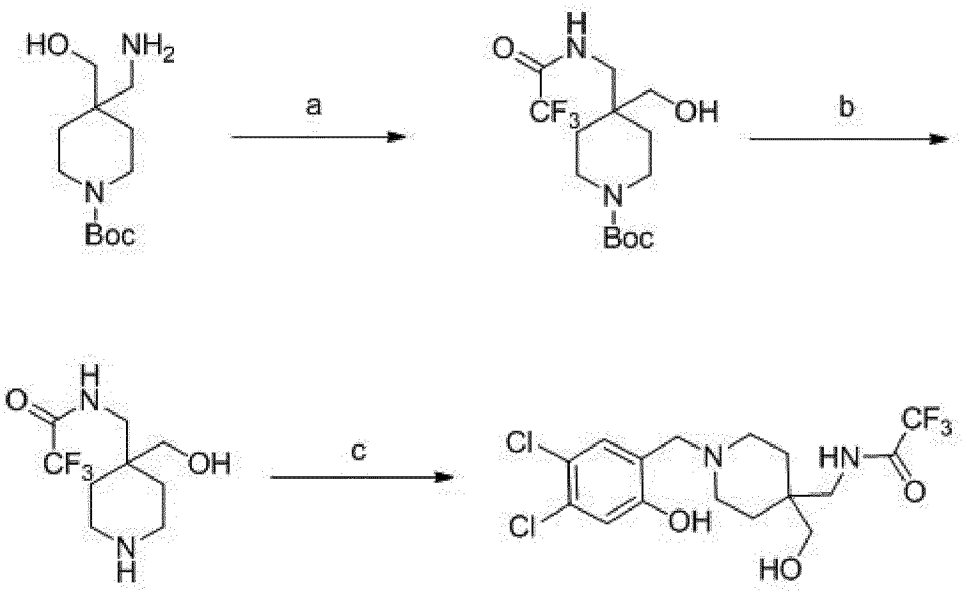
Соединение 14 Соединение 12

[0275] Стадия a:

[0276] К перемешиваемому раствору 2-((4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)-4,5-дихлорфенола (соединение 14, пример 14) (0,12 г, 0,30 ммоль) в DCM (5 мл) прибавляли Ac_2O (91 мг, 0,89 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем к реакционному раствору прибавляли NaOH (0,10 г, 2,50 ммоль) и H_2O (1 мл). Полученную смесь дополнительно перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40 % B до 50 % B за 16 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 9,65 мин. Фракцию, содержащую целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 12 (*N*-

[1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (49,1 мг, 48 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{20}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 347, 349 (3:2), найдено 347, 349 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,67 (д, *J* = 9,4 Гц, 4H), 2,74 (д, *J* = 12,0 Гц, 2H), 2,39 (т, *J* = 11,3 Гц, 2H), 2,20 (д, *J* = 14,2 Гц, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,73-1,57 (м, 2H).

Пример 13. Соединение 13 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метил)-2,2,2-трифторацетамид)



Соединение 13

[0277] Стадия a:

[0278] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,82 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусного ангидрида (0,17 г, 0,82 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли Et_3N (0,25 г, 2,46 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(гидроксиметил)-4-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,2 г, неочищенное), которое непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{23}F_3N_2O_4$ $[M + H]^+$: 341, найдено 341.

[0279] Стадия b:

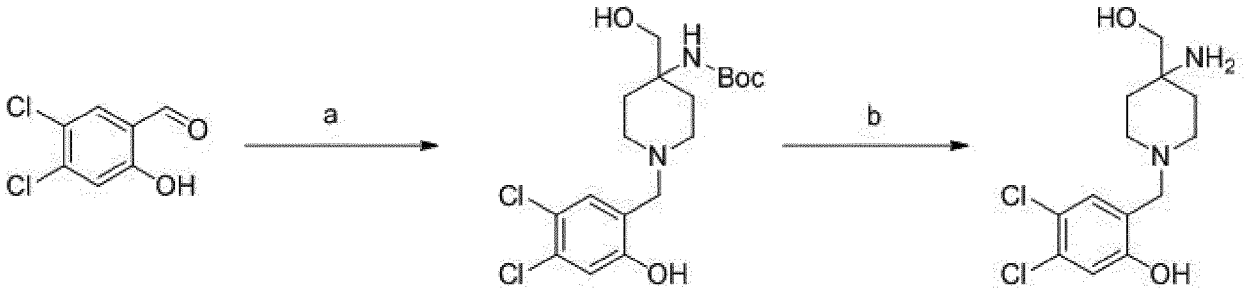
[0280] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(гидроксиметил)-4-((2,2,2-трифторацетамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,58 ммоль) в DCM (1 мл) прибавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2,2-трифтор-*N*-((4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамида в виде желтого масла (0,2 г, неочищенное), которое непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_9H_{15}F_3N_2O_2$ $[M + H]^+$: 241, найдено 241.

[0281] Стадия c:

[0282] К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-*N*-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метил]ацетамида (0,11 г, 0,45 ммоль) и промежуточного соединения 1 (86 мг, 0,45 ммоль) в MeOH (1 мл) прибавляли HOAc (3 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К перемешиваемому раствору прибавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,29 г, 1,35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EA (5×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×25 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10 % B до 90 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,10 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 13 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифторацетамид) в виде почти белого твердого вещества (82 мг, 43 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$: 415, 417 (3:2), найдено 415, 417 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,70 (уш, 1H),

3,72 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,25 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,28-2,50 (м, 4H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,47-1,30 (м, 2H).

Пример 14. Соединение 14 (2-[[4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-дихлорфенол)



Промежуточное соединение 1 Соединение 14

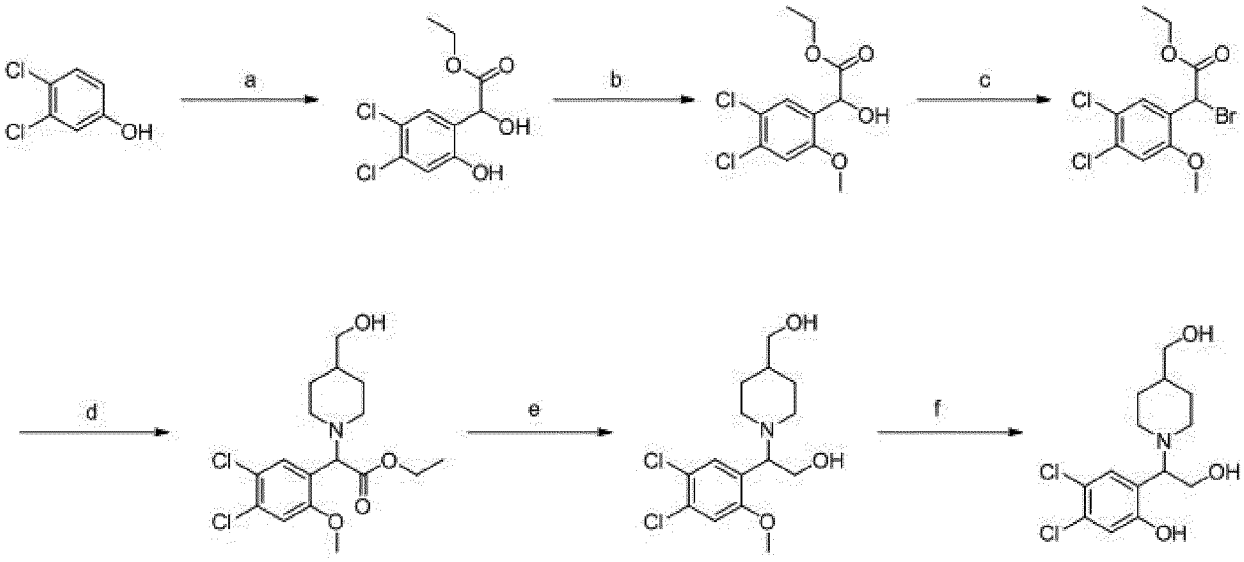
[0283] Стадия a:

[0284] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (0,23 г, 1,20 ммоль), HOAc (60 мг, 1,00 ммоль) и *трет*-бутил N-[4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]карбамата (0,29 г, 1,00 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,64 г, 3,00 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре в атмосфере азота и затем гасили водой (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой (3×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали EA с получением *трет*-бутил *N*-[1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]карбамата в виде желтого масла (0,10 г, 25 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{18}H_{26}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 405, 407 (3:2), найдено 405, 407 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,80 (д , *J* = 11,8 Гц, 2H), 2,45 (т, *J* = 11,8 Гц, 2H), 2,12 (д, *J* = 13,9 Гц, 2H), 1,73-1,62 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

[0285] Стадия b:

[0286] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил N-[1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]карбамата (0,10 г, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной атмосфере и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 % B до 70 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,41 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 14 (2-[[4-амино-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-дихлорфенол) в виде почти белого твердого вещества (29,3 мг, 39 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 305, 307 (3:2), найдено 305, 307 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,68-2,55 (м, 4H), 1,71-1,65 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H).

Пример 15. Соединение 15 (4,5-дихлор-2-[2-гидрокси-1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил]фенол)



Соединение 15

[0287] Стадия a:

[0288] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорфенола (1,00 г, 6,13 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли $TiCl_4$ (1,20 г, 6,33 ммоль) при -30 °C в атмосфере аргона. После

перемешивания при -30 °C в течение 30 минут в смесь по каплям добавляли раствор этил 2-оксоацетата (1,50 г, 7,35 ммоль, 50 % в толуоле) в DCM (5 мл). После прибавления полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 часов в атмосфере аргона. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) при комнатной температуре и разбавляли сорастворителем EA (50 мл) и водой (50 мл). Выделенный водный раствор экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью DCM/EA (6/1) с получением этил 2-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2-гидроксиацетата в виде светло-желтого полутвердого вещества (0,60 г, 31 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{10}H_{10}Cl_2O_4$ $[M - 1]^+$: 263, 265 (3:2), найдено 263, 265 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,40 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,16-4,00 (м, 2H), 1,22-1,09 (м, 3H).

[0289] Стадия b:

[0290] К перемешиваемому раствору этил 2-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2-гидроксиацетата (0,20 г, 0,75 ммоль) в DMF (2 мл) прибавляли K_2CO_3 (0,21 г, 1,51 ммоль) и MeI (0,32 г, 2,26 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли EA (20 мл) и водой (20 мл). Выделенный водный слой экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (5/1), с получением этил 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиацетата в виде бесцветного масла (0,15 г, 64 %).): ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,51 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,22 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 5,21 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 4,08 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,13 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

[0291] Стадия c:

[0292] К перемешиваемому раствору этил 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-гидроксиацетата (0,16 г, 0,57 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям прибавляли PBr_3 (0,62 г, 2,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученный раствор гасили водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (9/1) с получением этил 2-бром-2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)ацетата в виде светло-желтого масла (0,15 г, 65 %): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,73 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,25 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 1,27 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

[0293] Стадия d:

[0294] К перемешиваемому раствору этил 2-бром-2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)ацетата (0,15 г, 0,44 ммоль) в DMF (2 мл) прибавляли пиперидин-4-илметанол (76 мг, 0,66 ммоль) и K_2CO_3 (0,12 г, 0,88 ммоль) при комнатной температуре. Реакционной смеси давали нагреться до 40 °C и перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли сорастворителем EA (20 мл) и водой (20 мл). Выделенный водный слой экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]ацетата в виде светло-желтого масла (0,15 г, неочищенное): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{17}H_{23}Cl_2NO_4$ $[M + H]^+$: 376, 378 (3:2), найдено 376, 378 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) 7,59 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,18 (к, J = 9,0, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,52 (д , J = 7,1 Гц, 2H), 3,10–2,98 (м, 2H), 2,37–2,02 (м, 2H), 1,81–1,61 (м, 2H), 1,60–1,40 (м, 3H), 1,24 (к, J = 7,2 Гц, 3H).

[0295] Стадия e:

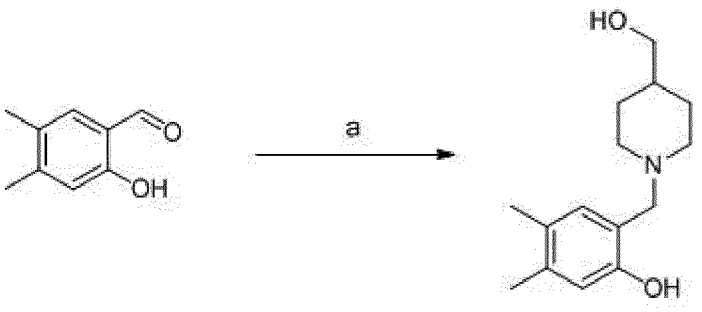
[0296] К перемешиваемому раствору этил 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]ацетата (0,14 г, 0,37 ммоль) в THF (2 мл) прибавляли DIBAL-H (2,2 мл, 2,21 ммоль, 1 M в толуоле) при 0 °C в атмосфере аргона. Реакционный

раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 часа в атмосфере аргона. Полученный раствор гасили водой (20 мл) при 0 °C и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этан-1-ола в виде светло-желтого масла (0,10 г, неочищенное), которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{21}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 334, 335 (3:2), найдено 334, 335 (3:2).

[0297] Стадия f:

[0298] К перемешиваемому раствору 2-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)-2-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этан-1-ола (0,10 г, 0,30 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли BBr_3 (0,34 г, 1,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Полученную смесь гасили водой (1 мл) при 0 °C и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40 % B до 90 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 6,55 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 15 (4,5-дихлор-2-[2-гидрокси-1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (20 мг, 20 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{19}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 320, 322 (3:2), найдено 320, 322 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,24 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,00–3,87 (м, 2H), 3,63 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 3,43 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 3,33-3,28 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 2H), 1,92-1,76 (м, 2H), 1,57 (с, 1H), 1,40 -1,23 (м, 2H).

Пример 16. Соединение 16 (2-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-диметилфенол)

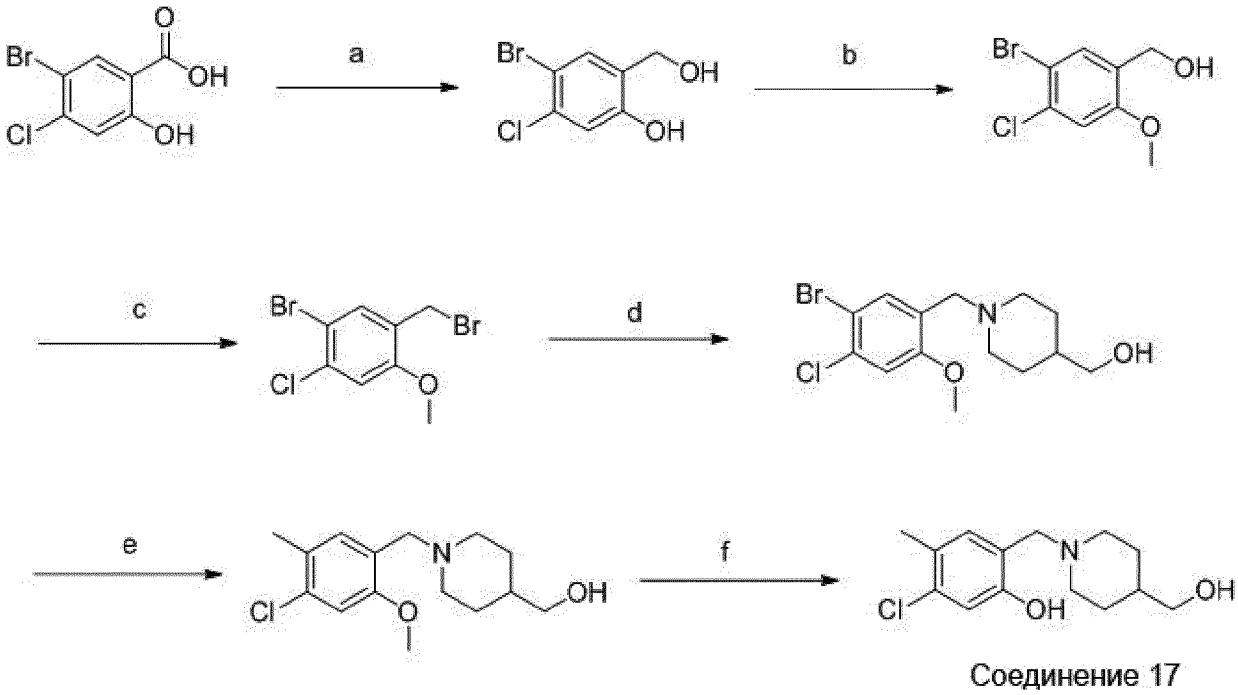


Соединение 16

[0299] Стадия a:

[0300] К перемешиваемому раствору 2-гидрокси-4,5-диметилбензальдегида (0,10 г, 0,67 ммоль) и пиперидин-4-илметанола (77 мг, 0,67 ммоль) в MeOH (3 мл) прибавляли HOAc (40 мг, 0,67 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,42 г, 2,00 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов полученную смесь гасили водой (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 55 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,15 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 16 (2-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4,5-диметилфенол) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, 15 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{23}NO_2$ $[M + H]^+$: 250, найдено 250; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,61 (уш., 1H), 6,78 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,44 (уш., 1H), 3,55 (с, 2H), 3,26 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,88 (д, J = 11,7, 2H), 2,10 (д, J = 11,5 Гц, 6H), 1,99 (тд, J = 11,6, 2,5 Гц, 2H), 1,73–1,63 (м , 2H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,21-1,05 (м, 2H).

Пример 17. Соединение 17 (5-хлор-2-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4-метилфенол)



[0301] Стадия a:

[0302] К перемешиваемому раствору 5-бром-4-хлор-2-гидроксибензойной кислоты (0,50 г, 1,99 ммоль) в THF (10 мл) прибавляли по каплям BH_3 (6 мл, 6,00 ммоль, 1 M в THF) при 0 °C в атмосфере азота. Затем реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (30 мл) при 0 °C и экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-5-хлор-2-(гидроксиметил)фенола в виде почти белого твердого вещества (0,33 г, 69 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_7H_6BrClO_2$ $[M - H]^+$: 235, 237, 239 (2:3:1), найдено 235, 237, 239 (2:3:1); ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (c, 1H), 6,89 (c, 1H), 4,69 (c, 2H).

[0303] Стадия b:

[0304] К перемешиваемой смеси 4-бром-5-хлор-2-(гидроксиметил)фенола (0,33 г, 1,41 ммоль) и K_2CO_3 (0,39 г, 2,81 ммоль) в DMF (3,5 мл) по каплям прибавляли MeI (0,60 г, 4,22 ммоль) при 25 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 часов.

Полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (15/1), с получением (5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)метанола в виде почти белого твердого вещества (0,20 г, 56 %): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).

[0305] Стадия c:

[0306] К перемешиваемому раствору (5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)метанола (0,20 г, 0,79 ммоль) в DCM (3,5 мл) прибавляли PBr_3 (0,43 г, 1,58 ммоль) при 25 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа при 25 °C полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бром-5-(бромметил)-2-хлор-4-метоксибензола в виде почти белого твердого вещества (0,20 г, 80 %), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,90 (с, 3H).

[0307] Стадия d:

[0308] К смеси 1-бром-5-(бромметил)-2-хлор-4-метоксибензола (0,20 г, 0,76 ммоль) и K_2CO_3 (0,21 г, 1,51 ммоль) в DMF (2,5 мл) прибавляли пиперидин-4-илметанол (0,13 г, 1,13 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью DCM/MeOH (15/1) с получением [1-[(5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-4-ил]метанола в виде почти белого твердого вещества

(0,13 г, 49 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{19}BrClNO_2$ $[M + H]^+$: 348, 350, 352 (2:3:1), найдено 348, 350, 352 (2:3:1).

[0309] Стадия e:

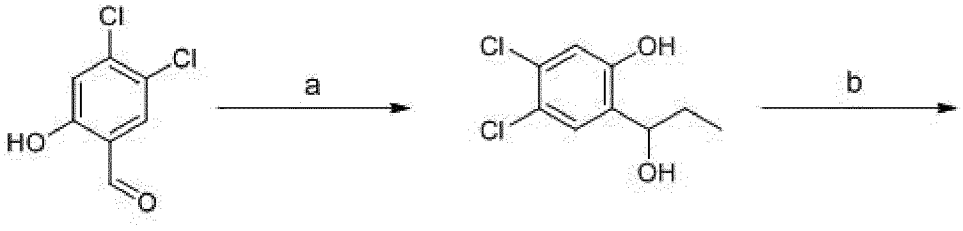
[0310] К смеси [1-[(5-бром-4-хлор-2-метоксифенил)метил]пиперидин-4-ил]метанола (0,13 г, 0,37 ммоль), метилбороновой кислоты (66 мг, 1,11 ммоль) и K_2CO_3 (0,23 г, 1,67 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) прибавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (54 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь трижды дегазировали азотом. Затем реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2,5 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали DCM/MeOH (10/1) с получением [1-[(4-хлор-2-метокси-5-метилфенил)метил]пиперидин-4-ил]метанола в виде коричневого твердого вещества (72 мг, 68 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{22}ClNO_2$ $[M + H]^+$: 284, 286 (3:1), найдено 284, 286 (3:1); ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,55-3,49 (м, 3H), 3,31 (с, 2H), 2,49 (с, 1H), 2,30 (с, 3H), 1,85-1,23 (м, 5H).

[0311] Стадия f:

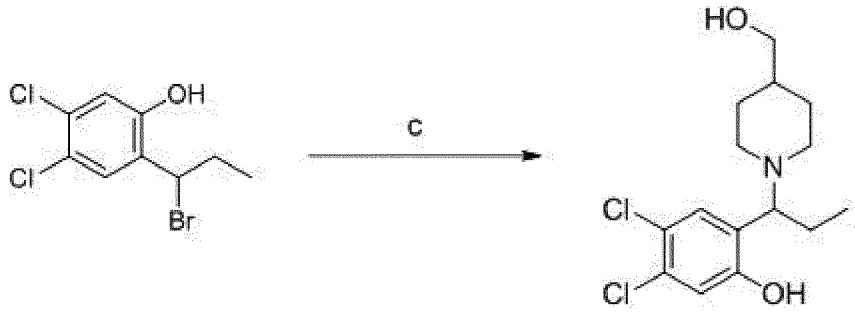
[0312] К перемешиваемому раствору [1-[(4-хлор-2-метокси-5-метилфенил)метил]пиперидин-4-ил]метанола (72 мг, 0,25 ммоль) в DCM (2,5 мл) прибавляли BBr_3 (0,25 г, 1,01 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов полученную смесь гасили водой (8 мл) при комнатной температуре и доводили значение pH до 7 с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 10

% B до 90 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,17 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 17 (5-хлор-2-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-4-метилфенол) в виде почти белого твердого вещества (16 мг, 23 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{20}ClNO_2$ $[M + H]^+$: 270, 272 (3:1), найдено 270, 272 (3:1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 6,93 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,42 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,04 (д, *J* = 11,4 Гц , 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H), 1,82 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,35-1,22 (м, 2H).

Пример 18. Соединение 18 (4,5-дихлор-2-[1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пропил]фенол)



Промежуточное соединение 1



Соединение 18

[0313] Стадия a:

[0314] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (0,15 г, 0,79 ммоль) в THF (3 мл) прибавляли бром(этил)магний (0,6 мл, 1,74 ммоль, 3 М в эфире) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (30 мл) при 0 °C и экстрагировали EA (3×35 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-бромпропил)-4,5-

дихлорфенола в виде почти белого твердого вещества (72 мг, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_9H_{10}Cl_2O_2$ $[M - H]^+$: 219, 221 (3 : 2), найдено 219, 221 (3 : 2).

[0315] Стадия b:

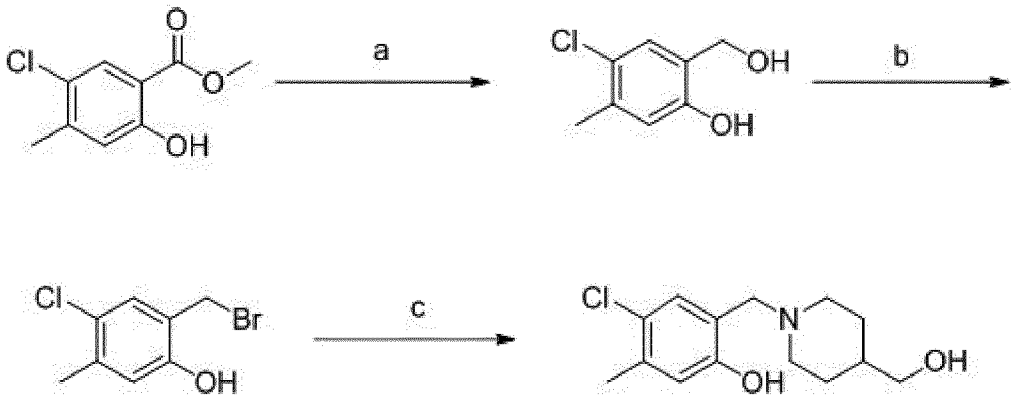
[0316] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-(1-гидроксипропил)фенола (0,20 г, 0,90 ммоль) в DCM (3 мл) прибавляли PBr_3 (0,49 г, 1,81 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (30 мл) и экстрагировали EA (3×45 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,50 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-бромпропил)-4,5-дихлорфенола в виде почти белого твердого вещества (70 мг, 32 % за две стадии): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_9H_9BrCl_2O$ $[M - H]^+$: 281, 283, 285 (2 : 3 : 1), найдено 281, 283, 285 (2 : 3 : 1).

[0317] Стадия c:

[0318] К перемешиваемой смеси 2-(1-бромпропил)-4,5-дихлорфенола (70 мг, 0,25 ммоль) и K_2CO_3 (69 мг, 0,49 ммоль) в DMF (3 мл) прибавляли пиперидин-4-илметанол (28 мг, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (5×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column, 100 Å, 5 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9 мин;

детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,54 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 18 (4,5-дихлор-2-[1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]пропил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (18 мг, 21 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$:318, 320 (3:2), найдено 318, 320 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,21 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,06 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,84 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,09–1,89 (м, 2H), 1,89–1,52 (м, 4H), 1,43–1,34 (м, 1H), 1,26–1,01 (м, 2H), 0,68 (т, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 19. Соединение 19 (4-хлор-2-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-5-метилфенол)



Соединение 19

[0319] Стадия a:

[0320] К перемешиваемому раствору метил 5-хлор-2-гидрокси-4-метилбензоата (0,50 г, 2,49 ммоль) в THF (15 мл) по каплям прибавляли DIBAL-H (12,5 мл, 12,46 ммоль, 1 М в толуоле) при 0 °C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) при 0 °C и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (5/1) с получением 4-хлор-2-(гидроксиметил)-5-метилфенола в виде почти белого твердого вещества (0,35 г, 67 %):

ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_8H_9ClO_2$ $[M - 1]^-$: 171, 173 (3 : 1), найдено 171, 173 (3 : 1); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,00 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 2,31 (с, 3H).

[0321] Стадия b:

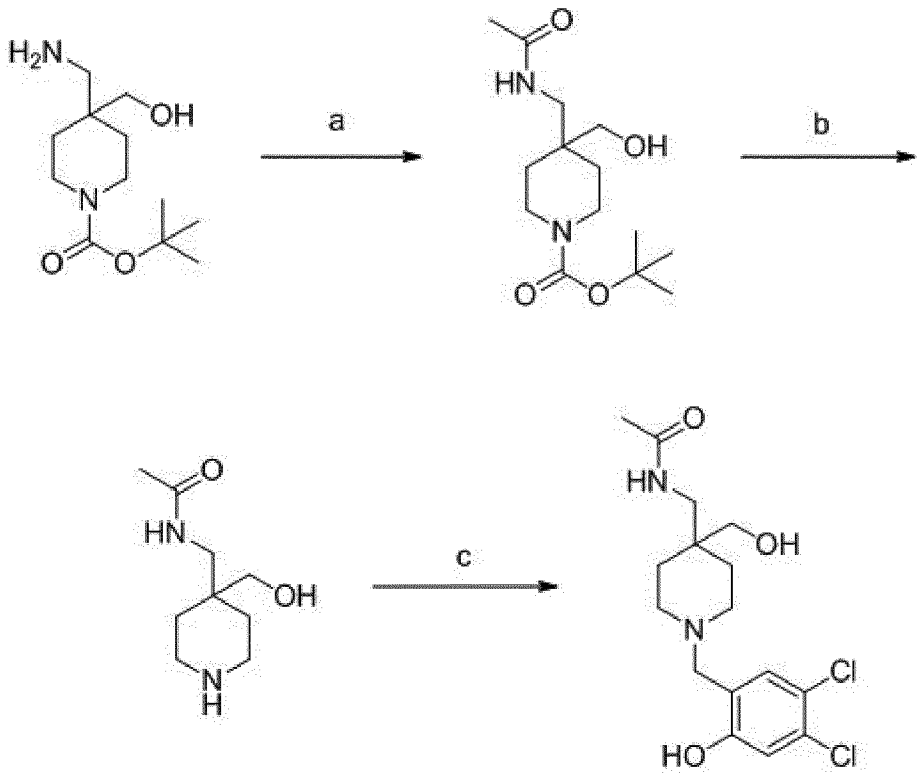
[0322] К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-(гидроксиметил)-5-метилфенола (0,35 г, 2,03 ммоль) в DCM (10 мл) прибавляли по каплям PBr_3 (1,10 г, 4,06 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов при 0 °C в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (30 мл) при 0 °C и экстрагировали EA (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(бромметил)-4-хлор-5-метилфенола в виде желтого масла (0,35 г, неочищенное), которое непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для C_8H_8BrClO $[M - H]^+$: 233, 235, 237 (2 : 3 : 1), найдено 233, 235, 237 (2 : 3 : 1).

[0323] Стадия c:

[0324] К перемешиваемой смеси 2-(бромметил)-4-хлор-5-метилфенола (0,35 г, 1,49 ммоль) и K_2CO_3 (0,41 г, 2,97 ммоль) в ACN (15 мл) прибавляли пиперидин-4-илметанол (0,26 г, 2,23 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EA (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 % B до 60 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,50 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 19 (4-хлор-2-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]-5-метилфенол) в виде почти белого твердого вещества (25 мг, всего 6 % за две стадии): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{20}ClNO_2$ $[M + H]^+$: 270, 272 (3:1), найдено 270, 272 (3:1); ^{1}H ЯМР (300

МГц, DMSO-d_6) δ 7,06 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,56 (с, 2H), 3,23 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,84 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,00 (м, J = 11,2, 2,4 Гц, 2H), 1,65 (д, J = 13,0 Гц, 2H), 1,35 (д, J = 11,2 Гц, 1H) , 1,22-0,98 (м, 2H).

Пример 20. Соединение 21 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метил)ацетамид)



Соединение 21

[0325] Стадия a:

[0326] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,82 ммоль) и Et_3N (0,25 г, 2,46 ммоль) в DCM (1 мл) прибавляли уксусный ангидрид (84 мг, 0,82 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(ацетамидометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г,

неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{26}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 287, найдено 287.

[0327] Стадия b:

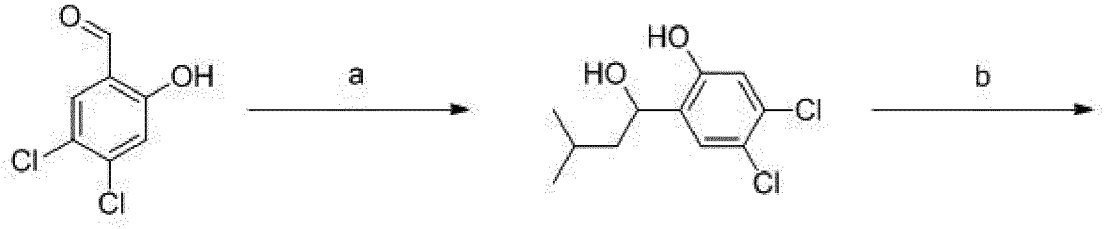
[0328] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-(ацетамидометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,30 г, 1,05 ммоль) в DCM (1 мл) прибавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл) и нейтрализовали до pH 8 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали EA (10×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамида (0,12 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_9H_{18}N_2O_2$ $[M + H]^+$: 187, найдено 187.

[0329] Стадия c:

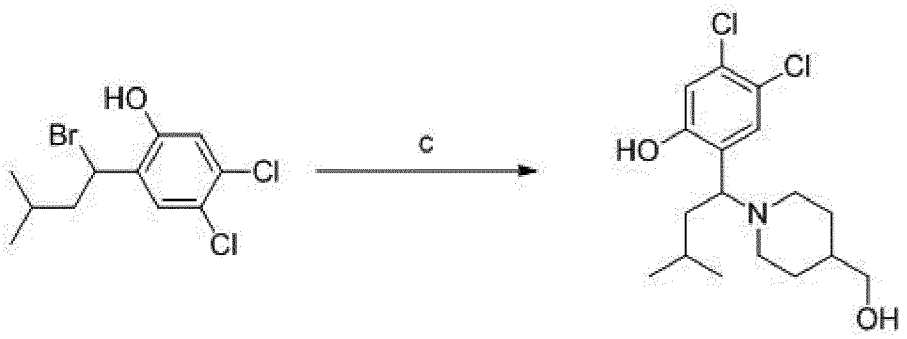
[0330] К перемешиваемому раствору *N*-[[4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]метил]ацетамида (0,12 г, 0,58 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,11 г, 0,58 ммоль) в MeOH (1 мл) прибавляли HOAc (35 мг, 0,6 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (5 мл) при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,14 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 21 (*N*-([1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил)метил)ацетамид) в виде почти белого твердого вещества (97 мг, 46 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 361, 363 (3:2), найдено 361, 363 (3:2); ^{1}H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89-7,76 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,94-4,29 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,07 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,49-2,40 (м, 4H), 1,86 (с, 3H), 1,47-1,26 (м, 4H).

Пример 21. Соединение 23 (4,5-дихлор-2-[1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-3-метилбутил]фенол)



Промежуточное соединение 1



Соединение 23

[0331] Стадия a:

[0332] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (0,10 г, 0,52 ммоль) в THF (2 мл) добавляли бром(2-метилпропил)магний (0,6 мл, 1,14 ммоль, 2 М в эфире) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 часа полученный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4,5-дихлор-2-(1-гидрокси-3-метилбутил)фенола в виде желтого масла (0,14 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{11}H_{14}Cl_2O_2$ $[M - H]^+$: 247, 249 (3:2), найдено 247, 249 (3:2).

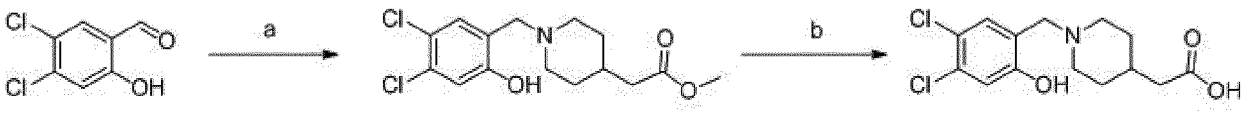
[0333] Стадия b:

[0334] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-(1-гидрокси-3-метилбутил)фенола (0,14 г, неочищенный) в DCM (2 мл) прибавляли PBr_3 (0,30 г, 1,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(1-бром-3-метилбутил)-4,5-дихлорфенола в виде желтого масла (0,18 г, неочищенное), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI): вычислено для $C_{11}H_{13}BrCl_2O$ $[M - H]^+$: 309, 311, 313 (2:3:1), найдено 309, 311, 313 (2:3:1).

[0335] Стадия c:

[0336] К перемешиваемому раствору 2-(1-бром-3-метилбутил)-4,5-дихлорфенола (0,18 г, 0,58 ммоль) в DMF (1 мл) прибавляли пиперидин-4-илметанол (0,13 г, 1,15 ммоль) и K_2CO_3 (0,16 г, 1,15 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь разбавляли водой (20 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EA (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 20 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20 % B до 80 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 8,14 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 23 (4,5-дихлор-2-[1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-3-метилбутил]фенол) в виде почти белого твердого вещества (10 мг, 5 % всего за три стадии): ЖХ-МС (ESI), вычислено для $C_{17}H_{25}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 346, 348 (3:2), найдено 346, 348 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,25 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,39 (уш., 1H), 3,83–3,76 (м, 1H), 3,22 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 3,00 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 2,83 (д, J = 11,5 Гц, 1H), 1,98–1,89 (м, 2H), 1,78–1,60 (м, 3H), 1,57–1,48 (м , 1H), 1,43-1,23 (м, 2H), 1,19-0,99 (м, 2H), 0,92-0,82 (м, 6H).

Пример 22. Соединение 28 (2-(1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота)



[0337] Стадия a:

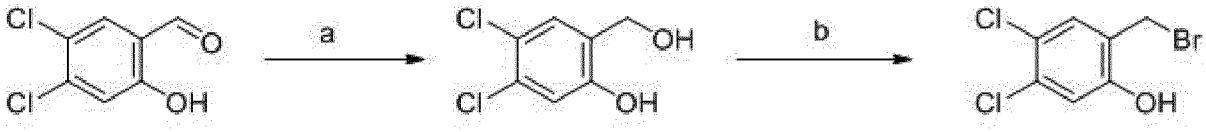
[0338] К перемешиваемому раствору метил 2-(пиперидин-4-ил)ацетата (0,25 г, 1,29 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,20 г, 1,05 ммоль) в MeOH (3 мл) прибавляли HOAc (62 мг, 1,03 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,66 г, 3,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота полученный раствор гасили водой (3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE/EA (7/1) с получением метил 2-(1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)ацетата в виде светло-коричневого твердого вещества (0,19 г, 55 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{19}Cl_2NO_3$ $[M + H]^+$: 332, 334 (3:2), найдено 332, 334 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 3,00 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 2,29 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 2,24-2,13 (м, 2H), 1,96-1,75 (м, 3H), 1,44-1,31 (м, 2H).

[0339] Стадия b:

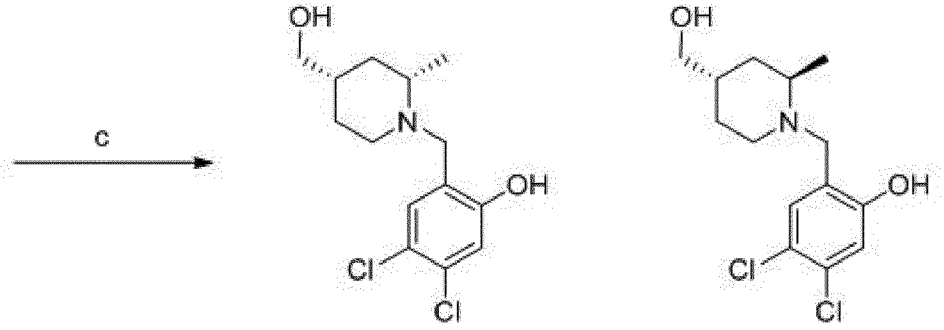
[0340] К перемешиваемому раствору метил 2-[1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ил]ацетата (0,19 г, 0,57 ммоль) в MeOH (4 мл) и воде (2 мл) прибавляли NaOH (0,11 г, 2,75 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор доводили до pH 7-8 с помощью водной HCl (1 н). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Sunfire Prep C_{18} OBD Column, 10 мкм, 19×250 мм; подвижная фаза A: вода (плюс 0,05 % TFA), подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 16 % B до 43 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 нм; время удерживания: 7,52. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали

при пониженном давлении с получением соединения 28 (2-(1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)уксусная кислота трифторуксусной кислоты) в виде бесцветного вязкого масла (24,7 мг, 14 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{17}Cl_2NO_3$ [M + H]$^+$: 318, 320 (3:2), найдено 318, 320 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,58 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,58–3,49 (м, 2H), 3,30 (с, 1H), 3,14–3,04 (м, 2H), 2,31 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,53 (м, 2H).

Пример 23. Соединение 29 (4,5-дихлор-2-(((2*S*,4*S*)-rel-4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)фенол) и Соединение 24 (4,5-дихлор-2-(((2*R*,4*S*)-rel-4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)фенол)



Промежуточное соединение 1



Соединение 29 Соединение 24

[0341] Стадия a:

[0342] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (0,20 г, 1,05 ммоль) в EtOH (10 мл) прибавляли $NaBH_4$ (79 мг, 2,09 ммоль) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 минут в атмосфере азота. Полученную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4,5-дихлор-2-(гидроксиметил)фенола в виде почти белого твердого вещества

(0,20 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_7H_6Cl_2O_2$ [M - H]$^-$: 191, 193 (3 : 2), найдено 191, 193 (3 : 2).

[0343] Стадия b:

[0344] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-(гидроксиметил)фенола (0,20 г, 1,04 ммоль) в DCM (10 мл) по каплям добавляли PBr_3 (0,56 г, 2,07 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(бромметил)-4,5-дихлорфенола в виде масла темно-серого цвета (0,20 г, неочищенное), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_7H_5BrCl_2O$ [M - H]$^-$: 253, 255, 257 (2:3:1), найдено 253, 255, 257 (2:3:1).

[0345] Стадия c:

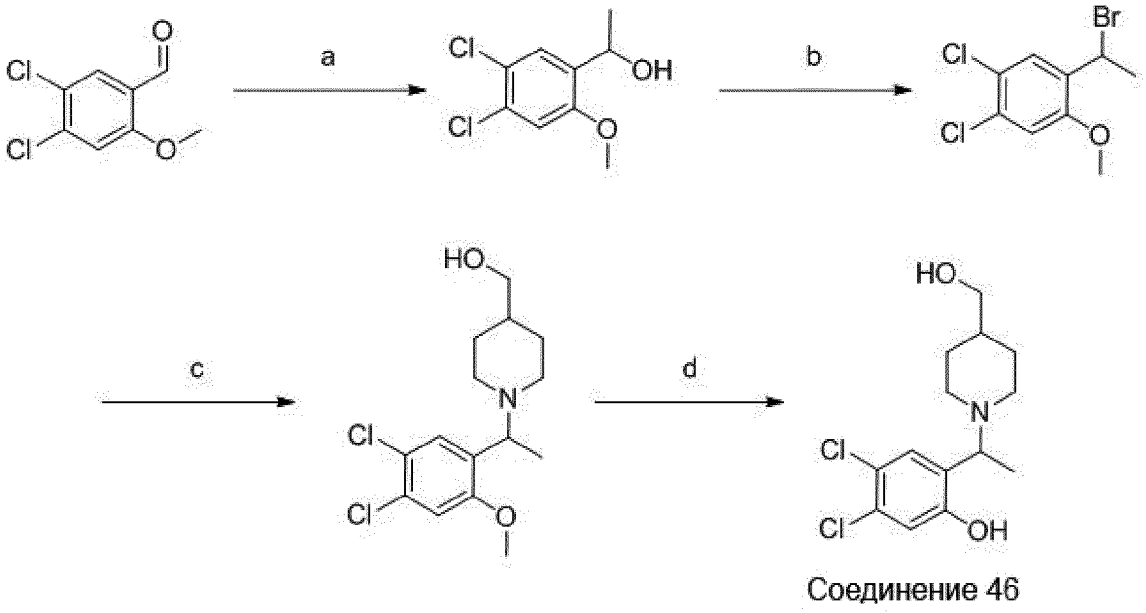
[0346] К смеси 2-(бромметил)-4,5-дихлорфенола (0,20 г, 0,78 ммоль) и K_2CO_3 (0,22 г, 1,56 ммоль) в ACN (10 мл) прибавляли (2-метилпиперидин-4-ил)метанол (0,15 г, 1,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40 ^oC и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 43 % B до 65 % B за 9 мин; детектор: UV 254/210 nm нм; время удерживания: Rt_1: 8,10 мин, Rt_2: 8,60 мин.

[0347] Более быстро элюируемый изомер получали для соединения 29 (4,5-дихлор-2-(((2S,4S)- rel -4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)фенола) в виде светло-

желтого твердого вещества (90 мг, 37 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 304, 306 (3:2), найдено 304, 306 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,12 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,33 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,46–3,29 (м, 3H), 3,05–2,84 (м, 1H), 2,55–2,30 (м, 1H), 2,17 (тд, *J* = 12,4, 2,6 Гц, 1H), 1,86–1,49 (м, 3H), 1,22 (д, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,33–0,97 (м, 2H).

[0348] Более медленно элюируемый изомер получали для соединения 24 (4,5-дихлор-2-(((2R,4S)- rel-4-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-1-ил)метил)фенола) в виде светло-желтого твердого вещества (6,5 мг, 3 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ [M + H]$^+$: 304, 306 (3:2), найдено 304, 306 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 3,84 (д, *J* = 2,0 Гц, 2H), 3,38 (д, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,27–3,13 (м, 1H), 2,79-2,59 (м, 2H), 1,92-1,61 (м, 3H), 1,50 (м, 1H), 1,38-1,18 (м, 1H), 1,13 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H).

Пример 24. Соединение 46 (4,5-дихлор-2-[1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил]фенол)



Соединение 46

[0349] Стадия a:

[0350] К перемешиваемому раствору 4,5-дихлор-2-метоксибензальдегида (1,50 г, 7,32 ммоль) в ТГФ (50 мл) прибавляли MeMgBr (9 мл, 9,00 ммоль, 1 М в THF) при 0 °C в атмосфере азота. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. Полученный раствор гасили водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (2×30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (5/1) с получением 1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этан-1-ола в виде почти белого твердого вещества (1,40 г, 87 %): ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,03 (к, *J* = 6,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,43 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

[0351] Стадия b:

[0352] К перемешиваемому раствору 1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этан-1-ола (0,50 г, 2,26 ммоль) в DCM (10 мл) прибавляли по каплям PBr_3 (1,22 г, 4,52 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 15 мин при комнатной температуре полученный раствор гасили водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(1-бромэтил)-4,5-дихлор-2-метоксибензола в виде светло-желтого масла (0,50 г, неочищенное), которое непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,55 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,01 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[0353] Стадия c:

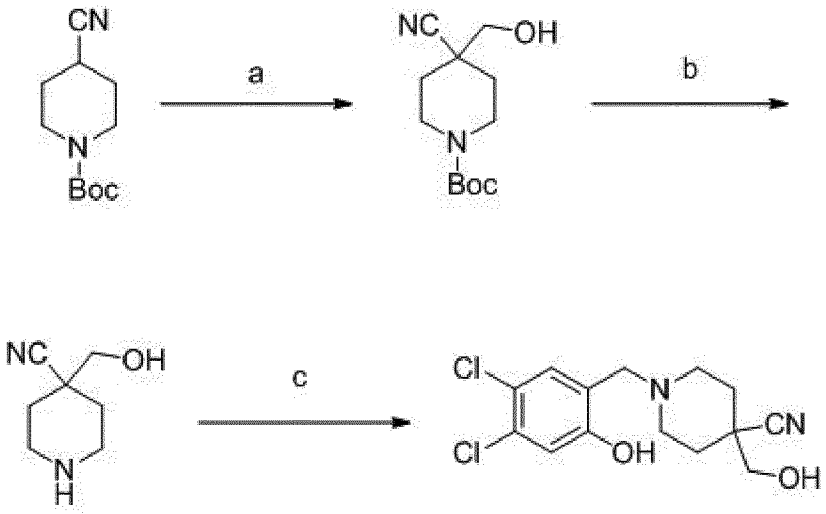
[0354] К перемешиваемой смеси 1-(1-бромэтил)-4,5-дихлор-2-метоксибензола (0,12 г, 1,06 ммоль) и K_2CO_3 (0,19 г, 1,41 ммоль) в ACN (10 мл) прибавляли пиперидин- 4-илметанол (0,12 г, 1,06 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 40 ^{o}C и перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2×30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40 % B до 80 % B за 8 мин; детектор UV 210 нм; время удерживания: 7,57 мин. Фракции,

содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением [1-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-4-ил]метанола в виде почти белого твердого вещества (0,10 г, 43 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{15}H_{21}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 318, 320 (3:2), найдено 318, 320 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,53 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,90–3,78 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,51 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,18 (д, *J* = 11,1 Гц, 1H), 2,82 (д, *J* = 11,4 Гц, 1H), 1,99 (т, *J* = 10,3 Гц, 1H), 1,89–1,73 (м, 2H), 1,65 (д, *J* = 13,1 Гц, 1H), 1,48-1,40 (м, 1H), 1,37-1,10 (м, 5H).

[0355] Стадия d:

[0356] К перемешиваемому раствору [1-[1-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)этил]пиперидин-4-ил]метанола (0,70 г, 2,20 ммоль) в DCM (20 мл) прибавляли BBr_3 (1,65 г , 6,60 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре полученную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и затем нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ до pH 7~8. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: X Bridge C_{18} OBD Prep Column 100 Å, 10 мкм, 19 мм × 250 мм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 42 % B до 50 % B за 12 мин; детектор: UV 210 нм; время удерживания: 8,60 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 46 (4,5-дихлор-2-[1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]этил]фенола) в виде почти белого твердого вещества (250 мг, 37 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 304, 306 (3:2), найдено 304, 306 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,07 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,52 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 3,05 (д, *J* = 11,5 Гц, 2H), 2,38 (т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 2,18 (т, *J* = 11,6 Гц, 1H), 1,85 (д, *J* = 13,2 Гц, 2H), 1,47-1,23 (м, 6H).

Пример 25. Соединение 54 (1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрил)



Соединение 54

[0357] Стадия a:

[0358] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-цианопиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,76 ммоль) в THF (8 мл) прибавляли LDA (2,85 мл, 5,71 ммоль, 2 M в THF) по каплям при -78 °C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 1 часа. Затем к раствору прибавляли параформальдегид (0,17 г, 5,71 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере аргона. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл) при -78 °C и разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×30 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EA (3/1) с получением *трет*-бутил 4-циано-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата в виде почти белого полутвердого вещества (0,60 г, 42 %): ЖХ-МС (ESI), вычислено для $C_{12}H_{20}N_2O_3$ $[M + H]^+$: 241, найдено 241; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,37–4,01 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,14–2,91 (м, 2H), 1,99–1,83 (м, 2H), 1,51–1,28 (м, 11H).

[0359] Стадия b:

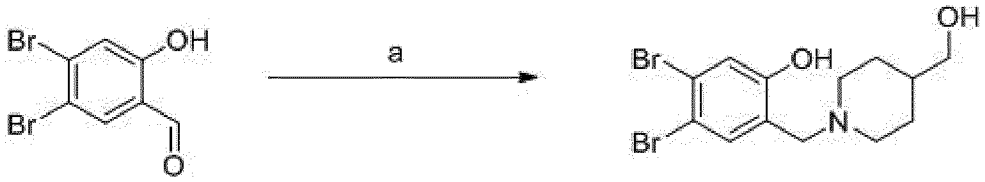
[0360] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-циано-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,20 г, 0,83 ммоль) в DCM (2 мл) прибавляли

TFA (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и доводили значение pH с помощью насыщенного водного раствора. K_2CO_3 до 8. Водный слой экстрагировали DCM (10×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным K_2CO_3 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрила в виде желтого масла (0,10 г, неочищенное), которое непосредственно использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0361] Стадия c:

[0362] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (0,10 г, 0,52 ммоль) в DCE (3 мл) прибавляли 4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрил (73 мг, 0,52 ммоль), HOAc (31 мг, 0,52 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,33 г, 1,57 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре полученную смесь гасили водой (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD Column 19×250 мм, 10 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40 % B до 78 % B за 9 мин; детектор: UV 210 нм; время удерживания: 8,23 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 54 (1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-4-карбонитрил) в виде почти белого твердого вещества (24 мг, 14 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{14}H_{16}Cl_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 315, 317 (3:2), найдено 315, 317 (3:2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,7 (уш., 1H), 7,33 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,93-2,76 (м, 2H), 2,28-2,06 (м, 2H), 1,90-1,69 (м, 2H), 1,62-1,39 (м, 2H).

Пример 26. Соединение 60 (4,5-дибром-2-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)фенол)

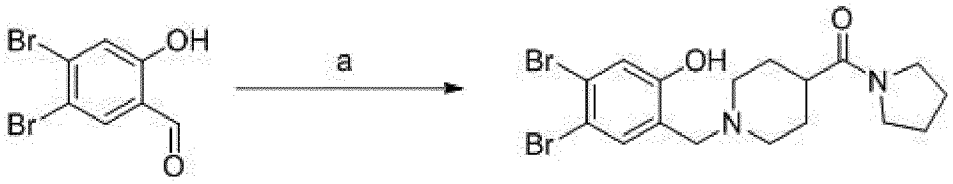


Соединение 60

[0363] Стадия a:

[0364] Во флакон Biotage на 20 мл, снабженный магнитной мешалкой, прибавляли 4-пиперидинметанол (53,9 мкл, 300 мкмоль) к раствору 4,5-дибром-2-гидроксибензальдегида (80,0 мг, 286 мкмоль) в безводном THF (2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор охлаждали до 0 °C и к реакционной смеси по каплям прибавляли AcOH (20 мл, 372 мкмоль) с последующим прибавлением порциями $NaBH(OAc)_3$ (78,4 мг, 372 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. При переносе в колбу Эрленмейера реакцию останавливали прибавлением по каплям 1 н NaOH при 0°C (5 мл) и дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл) и к двухфазной смеси прибавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл). Затем ее переносили в экстракционную воронку. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл). Затем органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Затем полученное неочищенное твердое вещество очищали флэш-хроматографией с использованием 30-100 % EA в гексанах. Полученное белое твердое вещество затем частично растворяли в смеси ACN/вода (40:60) и лиофилизировали с получением соединения 60 (4,5-дибром-2-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил) фенол) (61,4 мг, 48 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{17}Br_2NO_2$ $[M]^+$: 377,0/379,0 (1:2), найдено [M + H]+: 378,0/380,0 (1:2). ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,44 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,25 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,86 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 2,04 (тд, J = 11,8, 2,3 Гц, 2H), 1,68 (дд, J = 12,7, 1,5 Гц, 2H), 1,46 – 1,34 (м, 1H), 1,14 (кд, J = 12,5, 3,8 Гц, 2H).

Пример 27. Соединение 63 ((1-(4,5-дибром-2-гидроксибензол)пиперидин-4-ил)(пирролидин-1-ил)метанон)

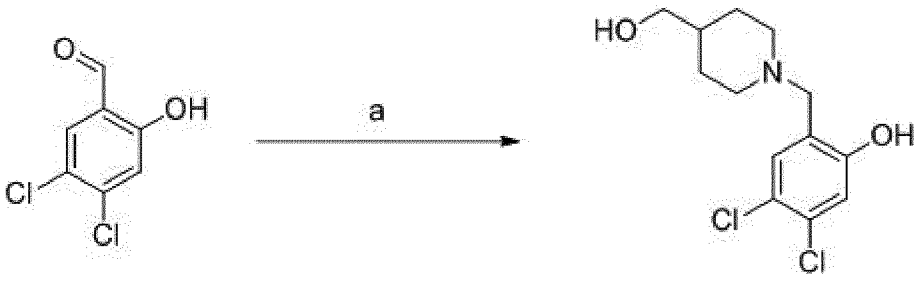


Соединение 63

[0365] Стадия a:

[0366] Во флакон Biotage объемом 20 мл, снабженный магнитной мешалкой, прибавляли гидрохлорид 4-пиперидинил(1-пирролидинил)метанона (656 мг, 3,0 ммоль), Et_3N (0,42 мл, 3,0 ммоль) и дибромсалицальдегид (663 мг, 3,3 ммоль). Реагенты растворяли в безводном THF (10 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям прибавляли AcOH (0,35 мл, 6,0 ммоль). Затем порциями прибавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,27 г, 6,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию останавливали прибавлением 0,5 н HCl при 0°C (10 мл) и перемешивали еще 30 минут. Затем реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл) и к двухфазной смеси прибавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл). Двухфазную смесь переносили в экстракционную воронку. Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (3×20 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали досуха. Полученную смолу затем очищали флэш-хроматографией с использованием градиента от 60 % EA в гексанах до 10 % MeOH/EA. Продукт повторно очищали м помощью обращённо-фазовый хроматографии (колонка C-18) с использованием градиента 5-100 % ACN/H_2O. Нужные фракции объединяли и лиофилизировали с получением соединения 63 (1-(4,5-дибром-2-гидроксибензил)пиперидин-4-ил)(пирролидин-1-ил)метанон) (35,2 мг, 6,6 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): вычислено для $C_{17}H_{22}Br_2N_2O_2$ $[M + H]^+$: 444,0/446,0 (1 : 2), найдено 444,8/446,8, 351 (1 : 2) ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,17 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,63 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 3,46 (т, J = 6,8 Гц, 4H), 3,04 (д, J = 11,8 Гц, 2H), 2,41 (т, J = 10,9 Гц, 1H), 2,15 (с, 2H), 2,02–1,91 (м, 3H), 1,91–1,81 (м, 3H), 1,81–1,73 (м, 2H).

Пример 28. Соединение 65 (4,5-дихлор-2-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)фенол)



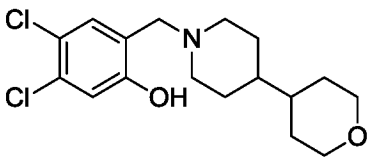
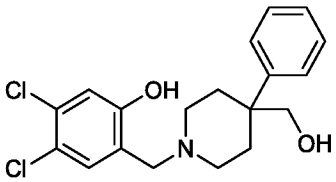
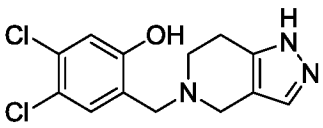
Промежуточное соединение 1 Соединение 65

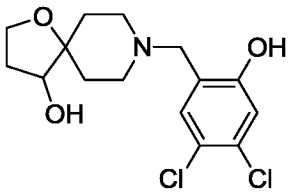
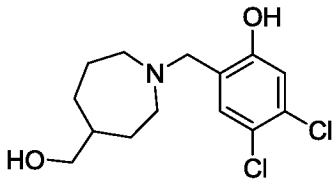
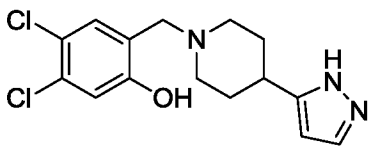
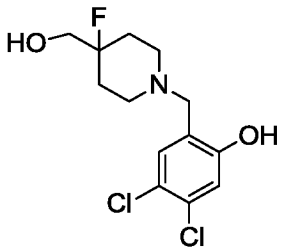
[0367] Стадия a:

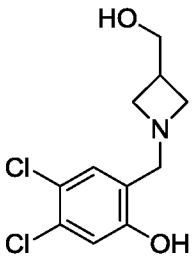
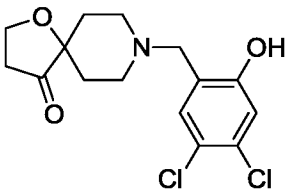
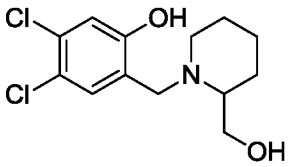
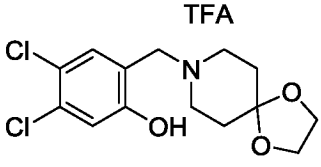
[0368] К раствору пиперидин-4-илметанола (63 мг, 0,55 ммоль), промежуточного соединения 1 (0,10 г, 0,53 ммоль), уксусной кислоты (30 мг, 0,50 ммоль) в DCE (3 мл) прибавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,32 г, 1,51 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере азота реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C_{18} OBD Column 190 мм x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 10 ммоль/л NH_4HCO_3, подвижная фаза B: ACN; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 40 % B до 55 % B за 7 мин; детектор: UV 254/220 нм; время удерживания: 6,33 мин. Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 65 (4,5-дихлор-2-((4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метил)фенол) в виде почти белого твердого вещества (34 мг, 22 %): ЖХ-МС (ESI) рассчитано для $C_{13}H_{17}Cl_2NO_2$ $[M + H]^+$: 290, 292 (3:2), найдено 290, 292 (3:2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSOd_6 + D_2O) δ 7,32 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,25 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,84 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 2,04 (т, J = 9,6 Гц, 2H), 1,69 (д, J = 11,2 Гц, 2H), 1,40–1,36 (м, 1H), 1,17 (к, J = 8,0 Гц, 2H).

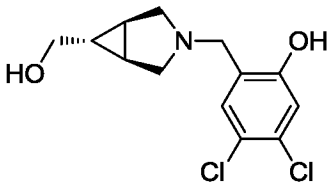
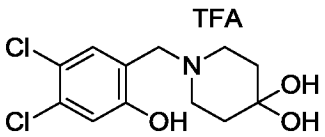
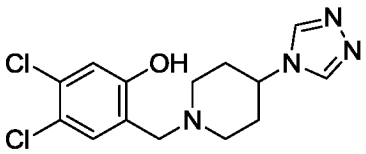
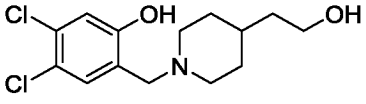
[0369] Соединения, приведенные ниже в таблице 1a, получены способом, аналогичным способу, описанному для соединения 65, исходя из 4,5-дихлор-2-гидрокси-бензальдегида и соответствующего амина, которые были получены, как описано в настоящем документе, или которые были коммерчески доступными.

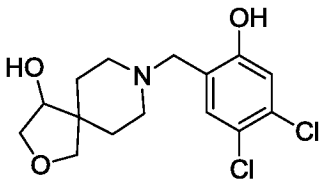
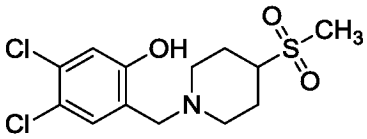
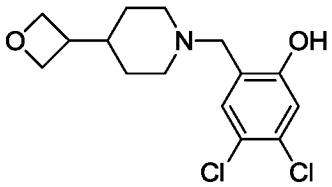
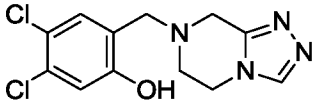
Таблица 1a

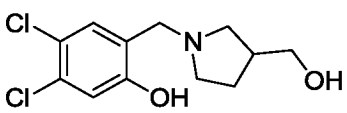
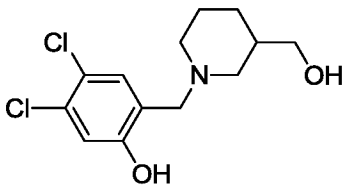
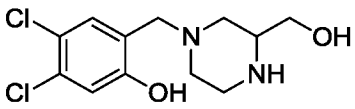
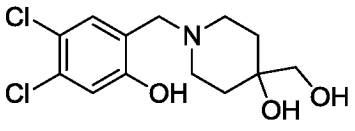
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС $(M + H)^+$ и ^{1}H ЯМР
20		4,5-дихлор-2-[[4-(оксан-4-ил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 344, 346 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,17 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,95 (дд, *J* = 12,5, 3,2 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,35 (д, *J* = 18,1 Гц, 2H), 3,02 (д, *J* = 11,8 Гц, 2H), 2,16 (тд, *J* = 12,2, 2,3 Гц, 2H), 1,89-1,77 (м, 2H), 1,66 (д, *J* = 10,9 Гц, 2H), 1,41-1,09 (м, 6H).
22		4,5-дихлор-2-[[4-(гидроксиметил)-4-фенилпиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M+H]^+$: 366, 368 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,38-7,22 (м, 5H), 7,16 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 2,69-2,58 (м, 2H), 2,24-2,02 (м, 4H), 1,86 (т, *J*=11,9 Гц, 2H)
25		4,5-дихлор-2-((6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)фенол	$[M + H]^+$: 298, 300 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,00 (уш, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,80 (т, *J* = 5.8 Гц, 2H), 2,69 (т, *J* = 5,9 Гц, 2H).

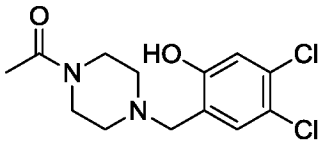
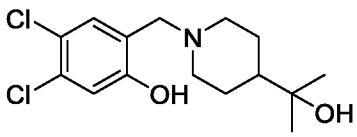
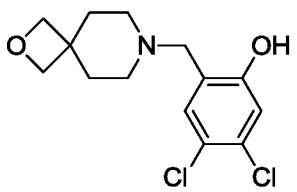
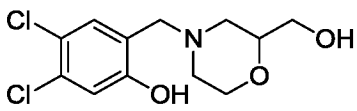
26		8-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ол	$[M + H]^+$: 332, 334 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,23 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,01-3,90 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,92-2,72 (м, 2H), 2,70-2,52 (м, 2H), 2,37-2,22 (м, 1H), 1,96-1,50 (м, 5H).
27		4,5-дихлор-2-[[4-(гидроксиметил)азепан-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 304, 306 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,17 (д, J = 6.4 Гц, 2H), 2,78-2,48 (м, 4H), 1,80-1,43 (м, 5H), 1,48-1,02 (м, 2H).
30		2-((4-(1*H*-пиразол-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 326, 328 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,51 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,07 (д, J = 11,7 Гц, 2H), 2,85-2,73 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 2H), 2,03 (д, J = 13,3 Гц, 2H), 1,80 (м, 2H).
31		4,5-дихлор-2-[[4-фтор-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 308, 310 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,21 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,51 (д, J = 19,8 Гц, 2H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 2H), 1,96-1,62 (м, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3OD) δ -169,55.

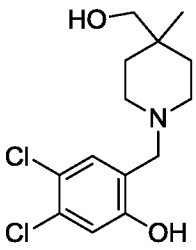
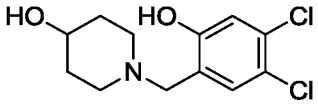
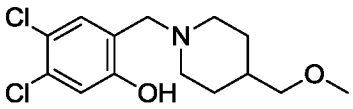
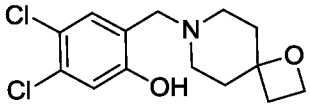
32		4,5-дихлор-2-[[3-(гидроксиметил)-азетидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 262, 264 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,02 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,81-3,71 (м, 4H), 3,44 (т, *J* = 7.9 Гц, 2H), 3,18 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,83-2,65 (м, 1H).
33		8-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил) метил]-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-он	$[M + H]^+$: 330, 332 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,08 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,74 (д, *J* = 11.6 Гц, 2H), 2,58 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,33-2,27 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 4H).
34		4,5-дихлор-2-[[2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,17 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 4,39 (д, *J* = 14,3 Гц, 1H), 3,86-3,64 (м, 2H), 3,50 (д, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,91 (дт, *J* = 12,7, 4,1 Гц, 1H), 2,59-2,48 (м, 1H), 2,39-2,16 (м, 1H), 1,82-1,39 (м, 6H).
35		4,5-дихлор-2-[1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илметил]фенолтрифторуксусная кислота	$[M + H]^+$: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,93 (с, 4H), 3,42 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 1,90 (с, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,72.

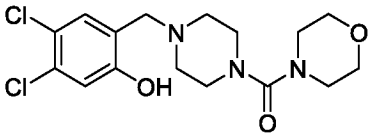
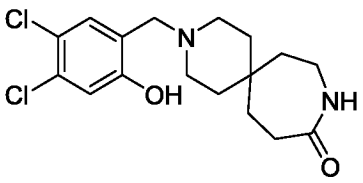
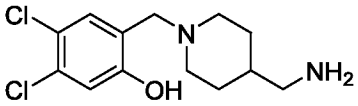
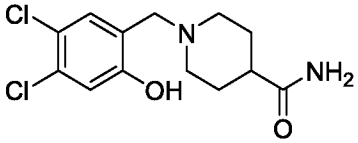
36		4,5-дихлор-2-(((1R,5S,6R)-6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)фенол	[M + H]$^+$: 288, 290 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,24 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,94 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 1,33 (д, J = 2,9 Гц, 2H), 1,19-1,09 (м, 1H).
37		1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-4,4-диол трифторуксусная кислота	[M + H]$^+$: 292, 294 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,10 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,52 (с, 4H), 2,59 (с, 4H); ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -74,08.
38		4,5-дихлор-2-[[4-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	[M + H]$^+$: 327, 329 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,64 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,28-4,15 (м, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,98-2,89 (м, 2H), 2,25-2,15 (м, 2H), 2,06-1,87 (м, 4H).
39		4,5-дихлор-2-((4-(2-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)метил)фенол	[M + H]$^+$: 304, 306 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,33 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,62 (с, 2H), 3,44 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,85 (дд, J = 11,8, 3,4 Гц, 2H), 2,05 (тд, J = 11,8, 2,5 Гц, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 3H), 1,14

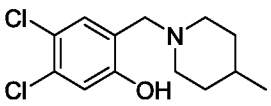
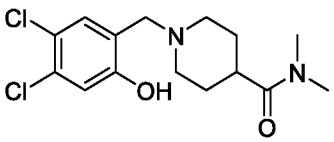
			(м, 2H).
40		8-(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-ол	$[M + H]^+$: 332, 334 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,08 (дд, *J* = 9.6, 4.9 Гц, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,75-3,59 (м, 5H), 2,71 (д, *J* = 9,5 Гц, 2H), 2,50-2,39 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 3H).
41		4,5-дихлор-2-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенол	$[M + H]^+$: 338, 340 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,16-2,87 (м, 6H), 2,16-1,94 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 2H).
42		4,5-дихлор-2-[[4-(оксетан-3-ил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 316, 318 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,31 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,60-4,49 (м, 2H), 4,38-4,30 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,67-1,52 (м, 3H), 1,11-0,92 (м, 2H).
43		4,5-дихлор-2-[5H,6H,7H,8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-илметил]фенол	$[M + H]^+$: 299, 301 (3 : 2), найдено 299, 301 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,72 (с,

			2H), 2,88 (м, 2H).
44		4,5-дихлор-2-[[3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 276, 278 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,22 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,58-3,40 (м, 2H), 2,87-2,65 (м, 3H), 2,59 (дд, *J* = 10,0, 5,8 Гц, 1H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2.11-1,97 (м, 1H), 1,68-1,55 (м, 1H).
45		4,5-дихлор-2-[[3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 290, 292 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,34 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,70-3,55 (м, 2H), 3,31 (дд, *J* = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 3,19 (дд, *J* = 10,6, 5,2 Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,79 (д, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,65 (м, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,03-0,84 (м, 1H).
47		4,5-дихлор-2-((3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)метил)фенол	$[M + H]^+$: 291, 293 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,36 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,66-4,53 (м, 1H), 3,67-3,53 (м, 2H), 3,38-3,27 (м, 3H), 2,90 (д, *J* = 12,1 Гц, 1H), 2,83-2,78 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H).
48		1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]-4-(гидроксиметил)-	$[M+H]^+$: 306, 308 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,37 (с, 2H),

		пиперидин-4-ол	2,76 (м, J = 11,9, 3,8 Гц, 2H), 2,58 (д, J = 11,7, 3,2 Гц, 2H), 1,81-1,54 (м, 4H).
49		1-[4-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)-метил]пиперазин-1-ил]этан-1-он	$[M+H]^+$: 303, 305 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,52 (с, 2H), 3,47-3,36 (м, 4H), 2,47- 2,31 (м, 4H), 1,96 (с, 3H).
50		4,5-дихлор-2-[[4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M+H]^+$: 318, 320 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,32 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,97 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,00 (т, J = 9,6 Гц, 2H), 1,72 (д, J = 9,9 Гц, 2H), 1,35-1,12 (м, 3H), 1,05 (с, 6H).
51		4,5-дихлор-2-[2-окса-7-азаспиро[3.5]-нонан-7-илметил]фенол	$[M + H]^+$: 302, 304 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,34 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,27 (с, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,38-2,32 (м, 4H), 1,80 (м, 4H).
52		4,5-дихлор-2-[[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 292, 294 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (уш., 1H), 7,35 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,77 (дд, J = 11,4, 1,5 Гц, 1H), 3,62-3,19 (м, 6H), 2,78 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,65 (д, J = 11.4 Гц, 1H), 2,10 (тд, J = 11,5, 3.3 Гц,

			1H), 1,91-1,80 (т, *J* = 11,5 Гц, 1H).
53		4,5-дихлор-2-[[4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 304, 306 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,32 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,57-2,48 (м, 2H), 2,40-2,29 (м, 2H), 1,53-1,40 (м, 2H), 1,28-1,18 (м, 2H), 0,86 (с, 3H).
55		1-[(4,5-дихлор-2-гидроксифенил)метил]пиперидин-4-ол	$[M + H]^+$: 276, 278 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,75-2,62 (м, 2H), 2,17 (т, *J* = 10.5 Гц, 2H), 1,83-1,68 (м, 2H), 1,47-1,29 (м, 2H).
56		4,5-дихлор-2-[[4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил]фенол	$[M + H]^+$: 304, 306 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,17 (д, *J* = 17,4 Гц, 2H), 2,83 (д, *J* = 11,5 Гц, 2H), 2,02 (т, *J* = 11,2 Гц, 2H), 1,69-1,58 (м, 3H), 1,25-1,10 (м, 2H).
57		4,5-дихлор-2-[1-окса-7-азаспиро-[3.5]нонан-7-илметил]фенол	$[M + H]^+$: 302, 304 (3 : 2); ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,20 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,53 (т, *J* = 7.9 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,55-2,37 (м, 6H), 2,01-1,91 (м,

			4H).
58		4-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперазин-1-ил)(морфолино)метанон	$[M]^+$: 374,0; ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,04(с, 1H), 6,93(с, 1H), 3,68-3,66(м, 7H), 3,35-3,25(м, 8H), 2,56 (м, 4H).
59		3-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)-3,9-диазаспиро[5.6]додекан-10-он	$[M + H]^+$: 357,2, 359,2. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,01 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,95 (уш.с, 1H), 3,66 (с, 2H), 3.18 (дд, *J* = 10,2, 5.8 Гц, 2H), 2,85-2,24 (м, 6H), 2,02-1,34 (м, 8H).
61		2-((4-(аминометил)пиперидин-1-ил)метил)-4,5-дихлорфенол	$[M + H]^+$: 289,2. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,17 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 7,85 (с, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,16 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,72 (с, 2H), 1,90 (д, *J* = 13,0 Гц, 2H), 1,81 (с, 2H), 1,43 – 1,30 (м, 2H).
62		1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)пиперидин-4-карбоксамид	$[M + H]^+$: 303.1. ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,25 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,18 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,79 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 1,97 (дт, *J* = 2,4, 11,8 Гц, 2H), 1,60 (дд, *J* = 1,7, 12,8 Гц, 2H), 1,37 – 1,26 (м, 1H), 1,07 (дк, *J* = 3,8, 12,3 Гц, 2H).

64		4,5-дихлор-2-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)фенол	$[M + H]^+$: 274,0. ^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,32 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,83 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 2,09 – 2,01 (м, 2H), 1,63 (д, *J* = 12,1 Гц, 2H), 1,47 – 1,30 (м, 1H), 1,13 (кд, *J* = 12,6, 3,7 Гц, 2H), 0,90 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).
66		1-(4,5-дихлор-2-гидроксибензил)-N,N-диметил-пиперидин-4-карбоксамид	$[M + H]^+$: 331,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,34 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,87 (д, *J* = 11,7 Гц, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,12 (дд, *J* = 11,9, 9,4 Гц, 1H), 1,64 (д, *J* = 11,0 Гц, 1H), 1,59-1,51 (м, 2H).

Пример 29. Оценка активностей блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0370] Этот анализ используется для оценки активностей раскрытых соединений в качестве блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Клеточная культура

[0371] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие Kv1.3, выращивали в среде DMEM, содержащей 10 % инактивированной нагреванием FBS, 1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-глутамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки выращивали в колбе для культивирования при 37 °C в атмосфере 5 % CO_2 в термостате с контролем влажности.

Растворы

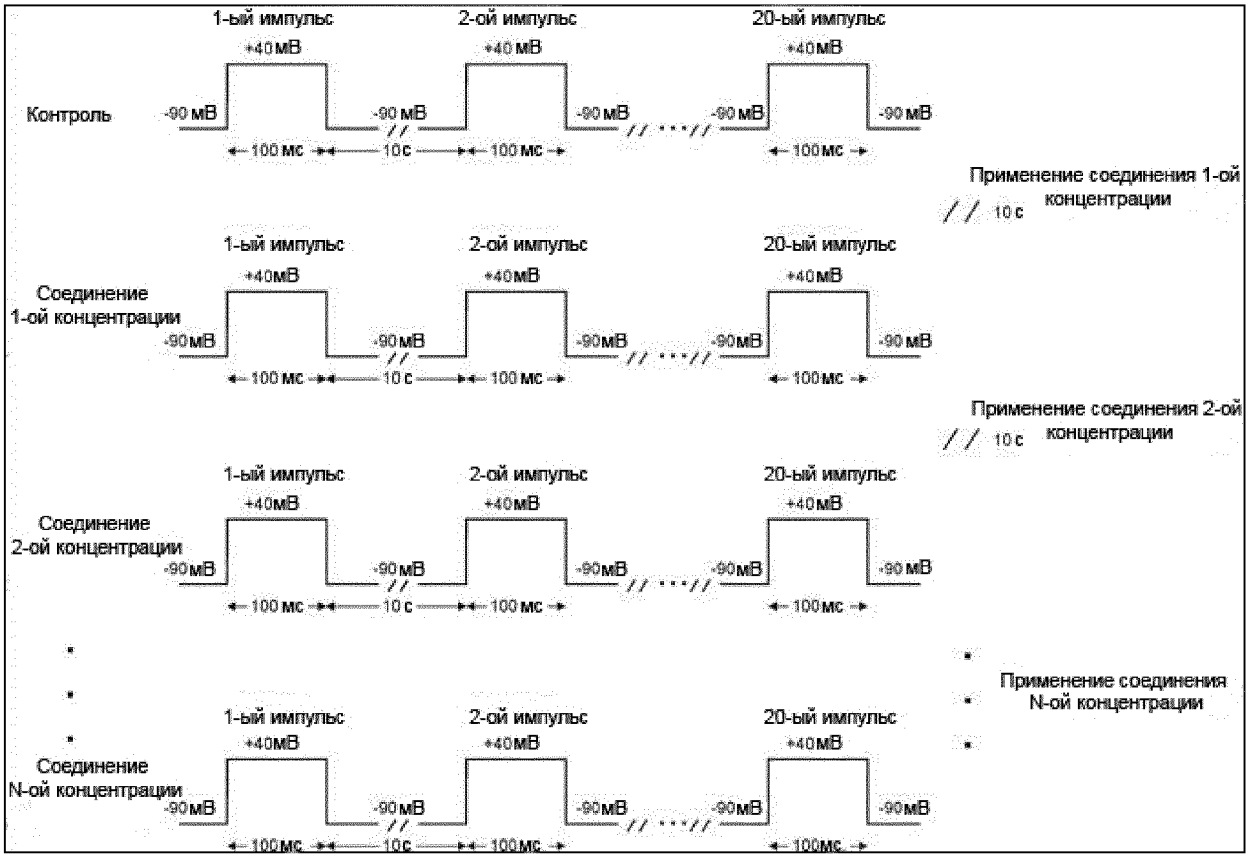
[0372] Клетки промывали внеклеточным раствором, содержащим 140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 5 мМ глюкозы, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 60 мМ KF, 20 мМ EGTA, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм.

Все соединения растворяли в DMSO при 30 мМ. Исходные растворы соединений были свежеразбавлены внешним раствором до концентраций 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание DMSO (0,3 %) присутствовало в 100 мкМ.

Протокол потенциалов

[0373] Токи индуцировали с помощью деполяризующих импульсов длительностью 100 мс от -90 мВ (исходный потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Последовательности контрольных импульсов (без соединения) и с соединением для каждой применяемой концентрации этого соединения содержали 20 импульсов. Между последовательностями импульсов использовались 10-секундные перерывы (см. таблицу А ниже).

Таблица А. Протокол потенциала



Записи, получаемые методом патч-клампа (patch clamp), и применение соединения

[0374] Записи цельноклеточных токов и применение соединений осуществлялись с помощью автоматизированной платформы для патч-клампа Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для сбора данных использовали усилитель для патч-клампа EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) вместе с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. Пассивные токи утечки вычитались в режиме онлайн с использованием процедуры P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). К одной и той же клетке последовательно применяли увеличивающиеся концентрации соединения без промывок между ними. Общее время инкубации соединения перед следующей последовательностью импульсов не превышало 10 секунд. Ингибирование пикового тока наблюдалось во время уравновешивания соединения.

Анализ полученных данных

[0375] AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC_{50} использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и величины пиков в присутствии соединения нормировались по отношению к контрольным значениям в отсутствие соединения. Используя Origin (OridinLab), IC_{50} получали из данных, соответствующих уравнению Хилла: $I_{соединение}/I_{контроль}=(100-A)/(1 + ([соединение]/IC_{50})nH)+A$, где величина IC_{50} представляет собой концентрацию, при которой ток ингибирования составляет половину от максимального, [соединение] представляет собой концентрацию примененного соединения, A представляет собой долю тока, которая не блокируется, и nH представляет собой коэффициент Хилла.

Пример 30. Оценка активностей hERG

[0376] Этот анализ используется для оценки ингибирующих активностей раскрытых соединений в отношении канала hERG.

Электрофизиология hERG

[0377] Этот анализ используется для оценки ингибирующих активностей раскрытых соединений в отношении канала hERG.

Клеточная культура

[0378] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие hERG, выращивали в среде Хэма F-12 с глутамином, содержащей 10 % инактивированной нагреванием FBS, 1 % пенициллина/стрептомицина, гигромицин (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл). Клетки выращивали в колбе для культивирования при 37 °C в атмосфере 5 % CO_2 в термостате с контролем влажности.

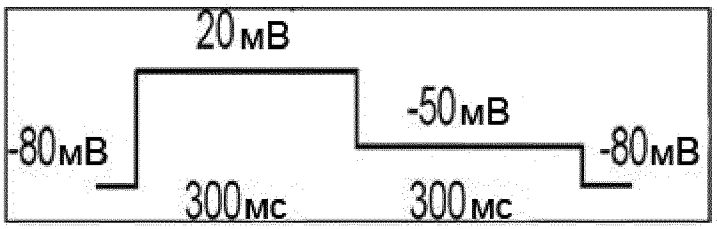
Растворы

[0379] Клетки промывали внеклеточным раствором, содержащим 140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$, 5 мМ глюкозы, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,4 с помощью NaOH; 295-305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 60 мМ KF, 20 мМ EGTA, 10 мМ HEPES; pH доводили до 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 мМ. Исходные растворы соединений были свежеразбавлены внешним раствором до концентраций 30 нМ, 100 нМ, 300 нМ, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) присутствовало в 100 мкМ.

Протокол потенциалов

[0380] Протокол потенциалов (см. таблицу B) был разработан для имитации изменений потенциалов 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 (индуцируя следовый ток) и окончательной стадией к исходному потенциалу -80 мВ. Частота импульсов составляла 0,3 Гц. Последовательности контрольных импульсов (без соединения) и с соединением для каждой примененной концентрации соединения содержали 70 импульсов.

Таблица B. Протокол потенциалов hERG



Записи, получаемые методом патч-кламп (patch clamp), и применение соединения

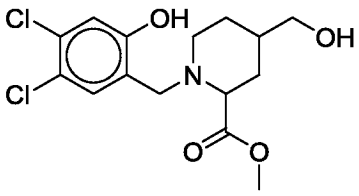
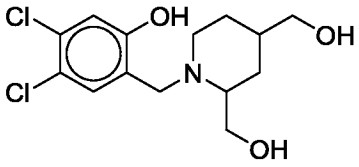
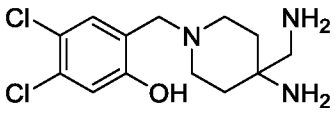
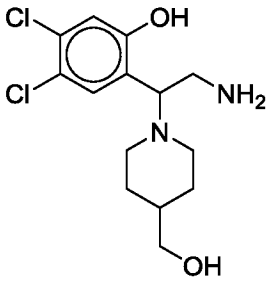
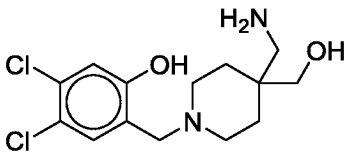
[0381] Записи цельноклеточных токов и применение соединения осуществлялись с помощью автоматизированной платформы для патч-кламп Patchliner (Nanion). Для сбора данных использовали усилитель для патч-кламп EPC 10 (HEKA) вместе с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. К одной и той же клетке последовательно применяли увеличивающиеся концентрации соединения без промывок между ними.

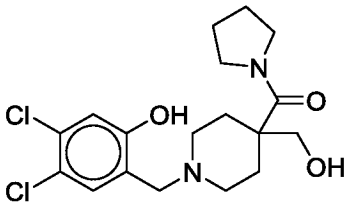
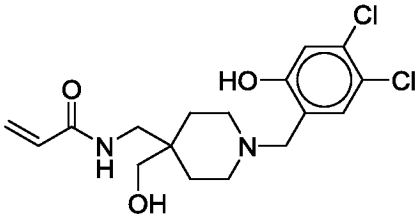
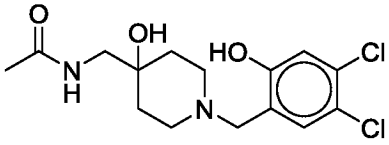
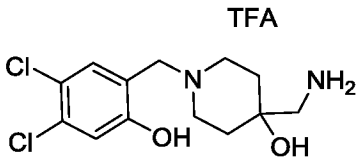
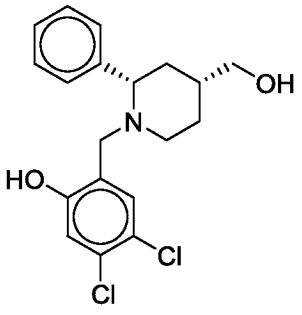
Анализ полученных данных

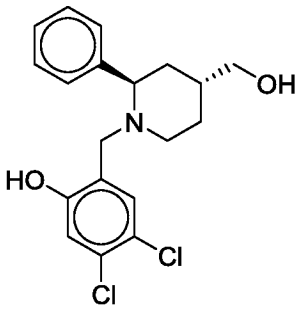
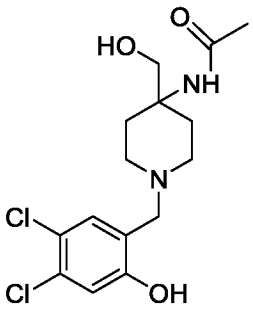
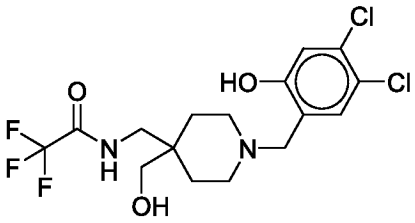
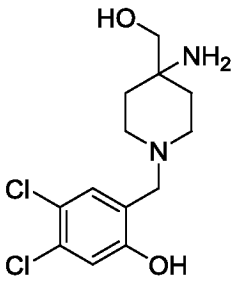
[0382] Значения AUC и PEAK получали с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для определения IC_{50} использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и PEAK в присутствии соединения нормировались по отношению к контрольным значениям в отсутствие соединения. Используя Origin (OridinLab), IC_{50} получали из данных, соответствующих уравнению Хилла: $I_{соединение}/I_{контроль}=(100-A)/(1 + ([соединение]/IC_{50})nH)+A$, где величина IC_{50} представляет собой концентрацию, при которой ток ингибирования составляет половину от максимального, [соединение] представляет собой концентрацию примененного соединения, A представляет собой долю тока, которая не блокируется, и nH представляет собой коэффициент Хилла.

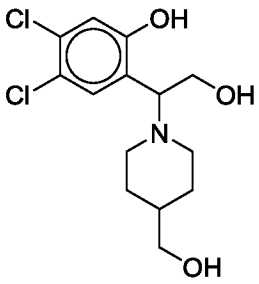
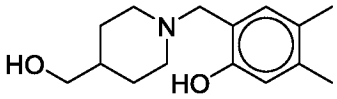
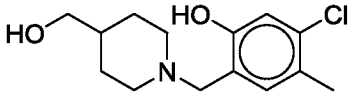
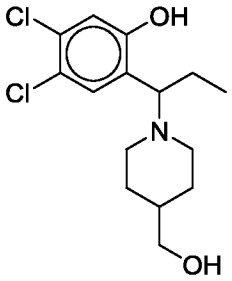
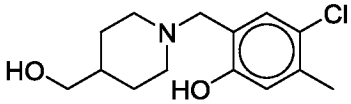
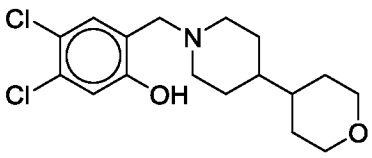
[0383] В таблице 1 представлены обобщенные результаты по ингибирующим активностям некоторых выбранных соединений, описанных в настоящем изобретении, в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG.

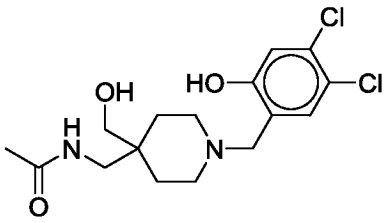
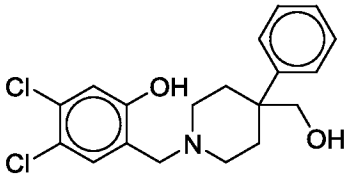
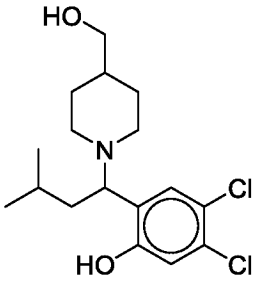
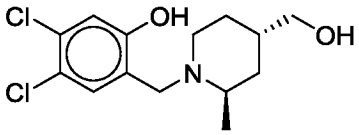
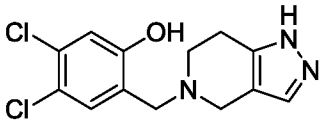
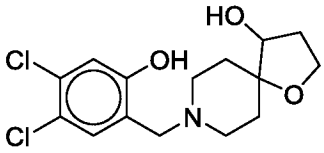
Таблица 1. Значения IC_{50} (мкМ) некоторых примеров соединений по настоящему изобретению в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG

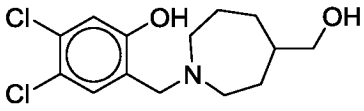
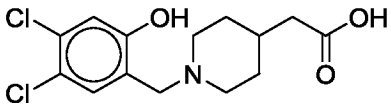
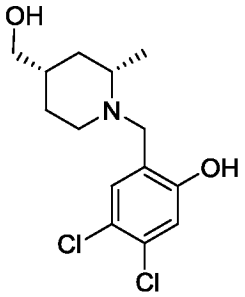
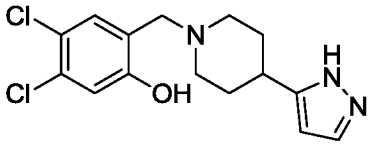
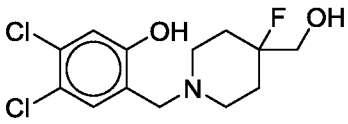
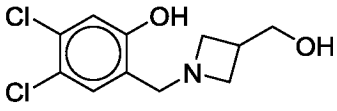
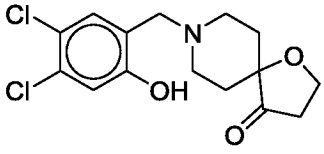
Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
1		<10	*
2		<10	*
3		<1	<30
4		<10	*
5		<1	<30

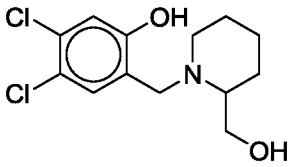
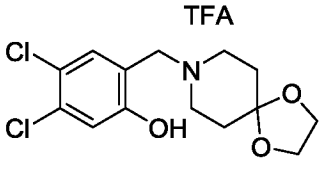
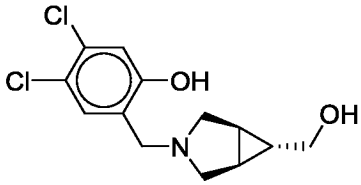
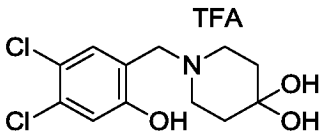
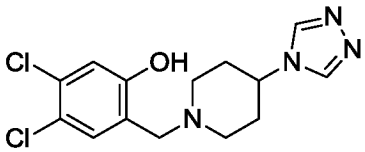
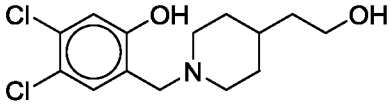
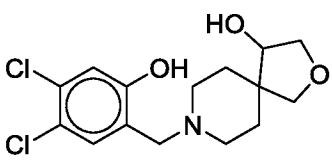
Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
6		<10	*
7		<1	*
8		<10	*
9		<1	<30
10		<10	*

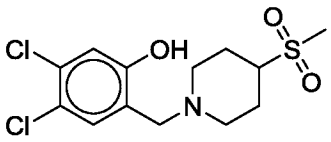
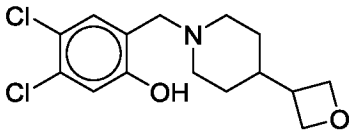
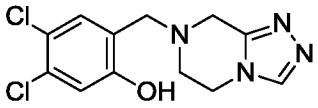
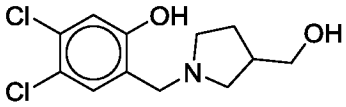
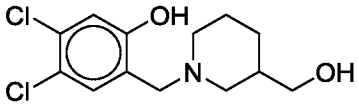
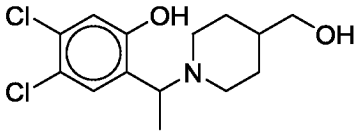
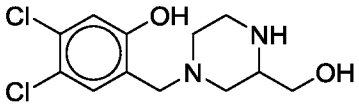
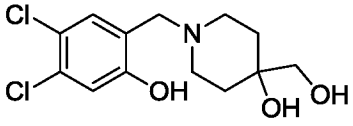
Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
11		<10	*
12		<1	>30
13		<1	*
14		<1	<30

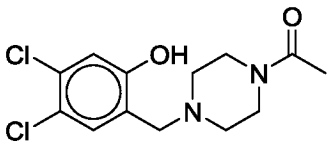
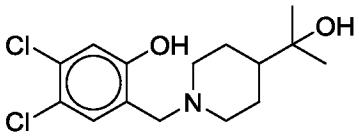
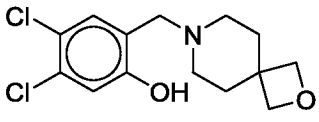
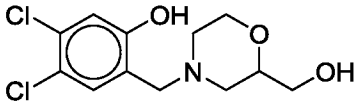
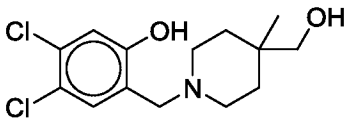
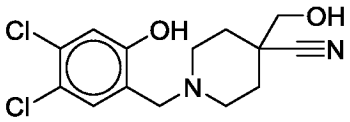
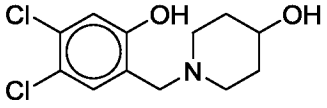
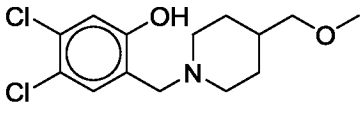
Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
15		<10	*
16		<10	*
17		<10	*
18		<10	<30
19		<1	>30
20		<1	<30

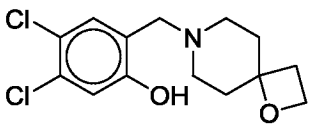
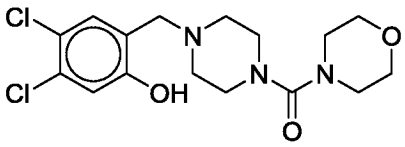
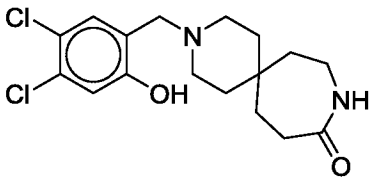
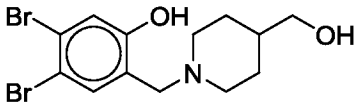
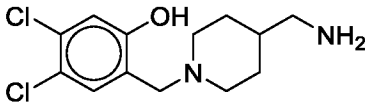
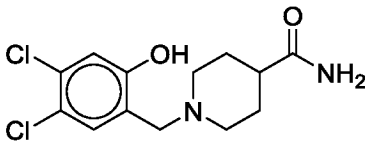
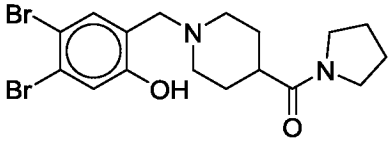
Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
21		<1	<30
22		<1	<30
23		<10	*
24		<10	*
25		<10	<30
26		<1	<30

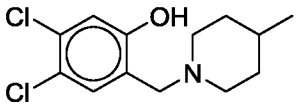
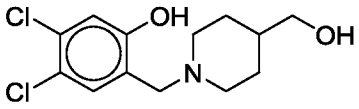
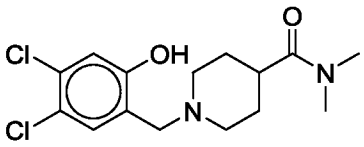
Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC_{50}	hERG IC_{50}
27		<1	<30
28		<10	*
29		<1	<30
30		<10	<30
31		<10	*
32		<10	<30
33		<10	*

Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
34		<10	*
35		<10	*
36		<10	*
37		<10	*
38		<10	*
39		<10	<30
40		<1	<30

Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC_{50}	hERG IC_{50}
41		<10	*
42		<10	<30
43		<10	*
44		<10	<30
45		<10	<30
46		<10	*
47		<10	*
48		<10	<30

Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
49		<10	<30
50		<10	<30
51		<10	<30
52		<10	30
53		<10	<30
54		<10	<30
55		<10	<30
56		<10	<30

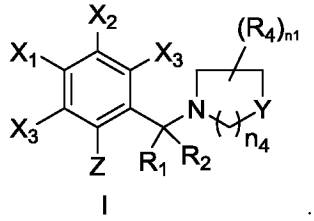
Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
57		<10	<30
58		<10	<30
59		<10	*
60		<1	<30
61		<1	<30
62		<10	<30
63		<1	<30

Номер соединения	**Структура**	**Kv1.3 IC_{50}**	**hERG IC_{50}**
64		<10	<30
65		<10	<30
66		<10	<30

*Не проверено.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



I ;

где

Y в каждом случае независимо обозначает $C(R_4)_2$, NR_4, O, S, SO, SO_2 или $SO(=NR_a)$;

Z обозначает OR_a;

X_1 обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

X_2 обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

X_3 в каждом случае независимо обозначает H, галоген, CN, алкил, галоидзамещённый алкил, циклоалкил или галоидзамещённый циклоалкил;

каждый R_1 и R_2 независимо обозначают H, алкил, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_bR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_b(C=O)R_a$;

R_4 в каждом случае независимо обозначает H, галоген, алкил, циклоалкил, галогензамещенный алкил, галогензамещенный циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил, при необходимости замещенный гетероарил, CN, оксо, $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$ или при необходимости замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

или два R_4, взятые вместе, при необходимости образуют замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил, содержащий 0-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S;

R_6 и R_7 в каждом случае независимо обозначают H, алкил, циклоалкил, при необходимости замещенный арил или при необходимости замещенный гетероарил;

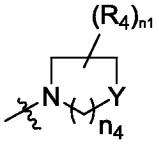
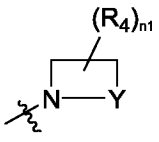
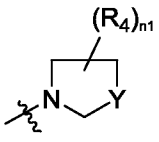
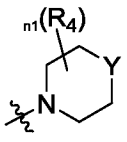
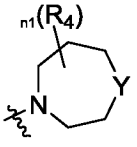
R_a и R_b в каждом случае независимо обозначают H, алкил, алкенил, циклоалкил, галоидзамещенный алкил, галоидзамещенный циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил или при необходимости замещенный гетероарил; или же R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, при необходимости образуют замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0-3 дополнительных гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящий из N, O и S;

алкил, циклоалкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил в X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_4, R_6 и R_7, в каждом конкретном случае, при необходимости замещаются 1-4 заместителями, каждый независимо выбранный из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, галогензамещенного циклоалкила, галогензамещенного алкила, галогена, $(CR_aR_b)_{n3}OR_a$, $(CR_aR_b)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_aR_b)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_aR_b)_{n3}(C=O)NR_aR_b$ и оксо, если позволяет валентность;

n_1 в каждом случае независимо обозначает целое число от 0 до 4, если позволяет валентность;

n_3 в каждом случае независимо обозначает целое число от 0 до 4; и

n_4 в каждом случае независимо обозначает 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  или  .

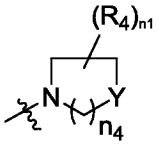
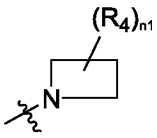
3. Соединение по п. 1 или 2, в котором Y обозначает $C(R_4)_2$.

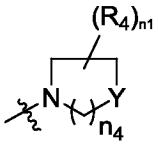
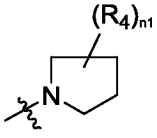
4. Соединение по п. 1 или 2, в котором Y обозначает NR_4.

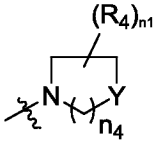
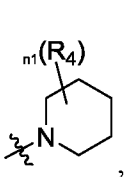
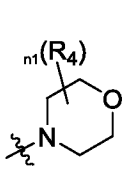
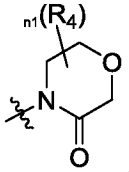
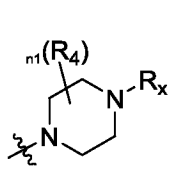
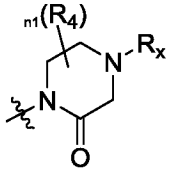
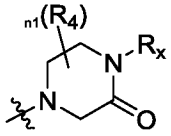
5. Соединение по п. 1 или 2, в котором Y обозначает O.

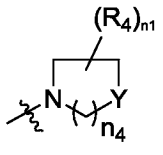
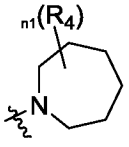
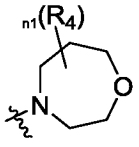
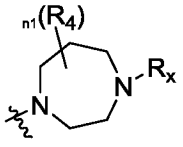
6. Соединение по п. 1 или 2, в котором Y обозначает S, SO, SO_2 или $SO(=NR_a)$.

7. Соединение по п. 1 или 2, в котором Y обозначает NR_4, $CMeR_4$ или CHR_4.

8. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  .

9. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  .

10. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  ,  ,  ,  ,  или  ; где R_x обозначает R_4.

11. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент  имеет структуру  ,  или  ; где R_x обозначает R_4.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H или алкил.

13. Соединение по любому из пп.1-11, в котором каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H или Me.

14. Соединение по любому из пп.1-11, в котором каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_bR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_b(C=O)R_a$.

15. Соединение по любому из пп.1-11, в котором каждый R_1 и R_2 независимо обозначает H, CH_2OH, CH_2NH_2 или $CONH_2$.

16. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 независимо обозначает $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}SO_2R_a$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

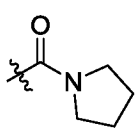
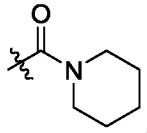
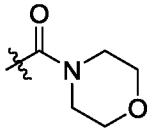
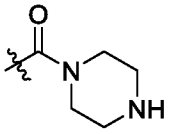
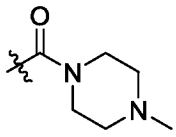
17. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 независимо обозначает $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

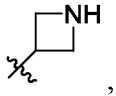
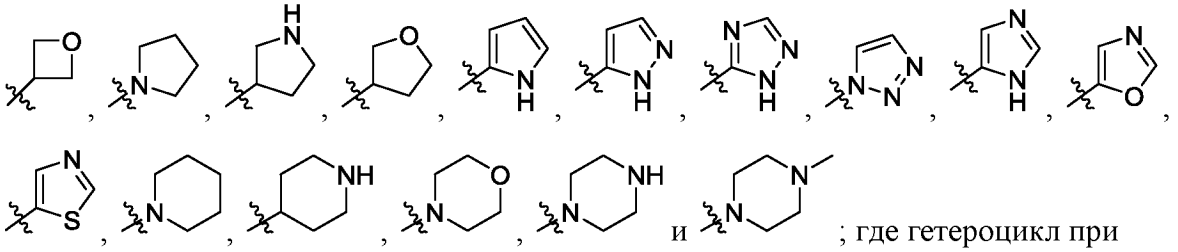
18. Соединение по любому из пп.1-15, в котором в одном или в нескольких случаях R_4 обозначает $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$.

19. Соединение по любому из пп.1-15, в котором в одном или в нескольких случаях R_4 обозначает OR_a, NR_aR_b, $-CH_2OR_a$, $-CH_2NR_aR_b$, $-CH_2CH_2OR_a$ или $-CH_2CH_2NR_aR_b$.

20. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 при необходимости обозначает замещенный 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

21. Соединение по любому из пп.1-15, в котором два R_4, взятые вместе, при необходимости образуют замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил, содержащий 0-3 гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

22. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает CH_2OH, CH_2NH_2,  ,  ,  ,  или  .

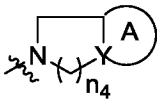
23. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из  , ,  и ; где гетероцикл при необходимости замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, если позволяет валентность.

24. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает H, алкил, циклоалкил, при необходимости замещенный насыщенный гетероцикл, при необходимости замещенный арил, при необходимости замещенный гетероарил, CN, CF_3, OCF_3, OR_a, $(CR_6R_7)_{n3}OR_a$ или оксо.

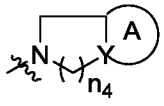
25. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 обозначает $(C=O)R_b$, $(C=O)OR_b$, SO_2R_a, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}OR_b$, $(C=O)(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aR_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_aSO_2R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)R_b$, $(CR_6R_7)_{n3}NR_a(C=O)NR_aR_b$ или $(CR_6R_7)_{n3}(C=O)NR_aR_b$.

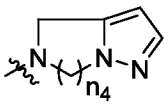
26. Соединение по любому из пп.1-15, в котором по меньшей мере в одном случае R_4 независимо обозначает H или алкил.

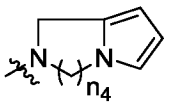
27. Соединение по любому из пп.1-15, в котором две группы R_4, взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют 3-7-членный при необходимости замещенный карбоцикл или гетероцикл.

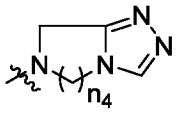
28. Соединение по любому из пп.1-7, в котором две группы R_4, взятые вместе с двумя атомами углерода, с которыми они связаны, образуют конденсированную бициклическую систему со структурой 

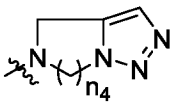
, где A представляет собой 3-7-членный при необходимости замещенный карбоцикл, насыщенный гетероцикл или гетероарил.

29. Соединение по п. 28, в котором структурный фрагмент 

имеет структуру 

, 

, 

или 

.

30. Соединение по любому из пп.1-14, в котором R_6 и R_7 в каждом случае независимо обозначает H или алкил.

31. Соединение по любому из пп.1-30, в котором Z обозначает OH или OMe.

32. Соединение по п.31, в котором Z обозначает OH.

33. Соединение по любому из пп.1-32, в котором X_1 обозначает H, CN, галоген, фторзамещенный алкил или алкил.

34. Соединение по п.33, в котором X_1 обозначает H, CN, Cl, Br, Me или CF_3.

35. Соединение по п.33, в котором X_1 обозначает H или Cl.

36. Соединение по любому из пп.1-35, в котором X_2 обозначает H, CN, галоген, фторзамещенный алкил или алкил.

37. Соединение по п.36, в котором X_2 обозначает H, CN, Cl, Br, Me или CF_3.

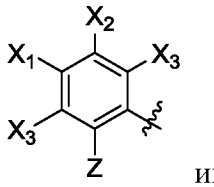
38. Соединение по п.36, в котором X_2 обозначает H или Cl.

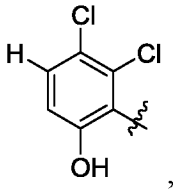
39. Соединение по любому из пп.1-38, в котором X_3 обозначает H, галоген, CN, алкил или галогензамещенный алкил.

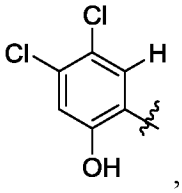
40. Соединение по п.39, в котором X_3 обозначает H, Cl, Br, Me или CF_3.

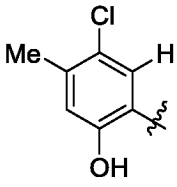
41. Соединение по п.39, в котором X_3 обозначает H или Cl.

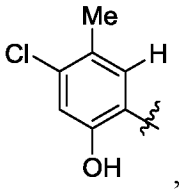
42. Соединение по любому из пп.1-30, в котором структурный фрагмент



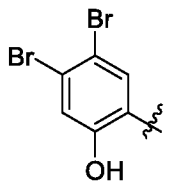
имеет структуру 

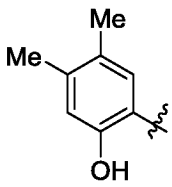
, 

, 

, 

,



или 

.

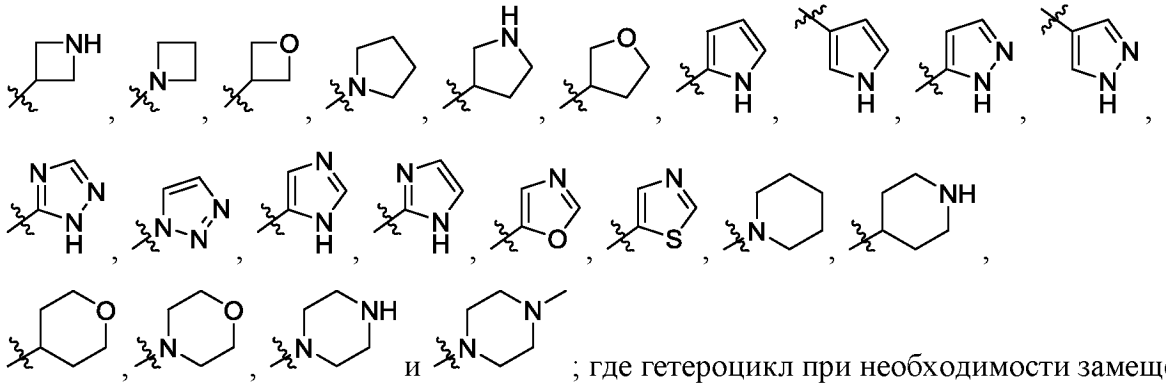
43. Соединение по любому из пп.1-42, в котором n_1 обозначает 0, 1, 2 или 3.

44. Соединение по любому из пп.1-11, в котором n_3 в каждом случае независимо обозначает 0, 1 или 2.

45. Соединение по п.1, в котором n_4 обозначает 1 или 2.

46. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо обозначает H, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

47. Соединение по п.46, в котором по меньшей мере в одном случае R_a или R_b независимо обозначает H, Me, Et, Pr или гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из



; где гетероцикл при необходимости замещен алкилом, OH, оксо или $(C=O)C_{1-4}$алкилом, если позволяет валентность.

48. Соединение по любому из пп.1-45, в котором R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, при необходимости образуют замещенный гетероцикл, содержащий атом азота и 0-3 дополнительных гетероатома, каждый выбранный из группы, состоящей из N, O и S.

49. Соединение по п.1, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1-66, как показано в таблице 1.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-49 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

51. Способ лечения состояния у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, в котором состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы,

воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и заболевания почек.

52. Способ по п.51, в котором иммунологическим нарушением является отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.

53. Способ по п.52, в котором аутоиммунным заболеванием является ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка или сахарный диабет I типа.

54. Способ по п.51, в котором расстройством центральной нервной системы является болезнь Альцгеймера.

55. Способ по п.51, в котором воспалительное заболевание является воспалительным состоянием кожи, артритом, псориазом, спондилитом, пародонтитом или воспалительной невропатией.

56. Способ по п.51, в котором гастроэнтерологическое расстройство является воспалительным заболеванием кишечника.

57. Способ по п.51, в котором метаболическое нарушение является ожирением или сахарным диабетом II типа.

58. Способ по п.51, в котором сердечно-сосудистое заболевание является ишемическим инсультом.

59. Способ по п.51, в котором заболевание почек является хроническим заболеванием почек, нефритом или хронической почечной недостаточностью.

60. Способ по п.51, в котором состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета I типа, болезни Альцгеймера, воспалительного состояния кожи, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета II типа,

ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

61. Способ по п.51, в котором вид млекопитающего относится к человеку.

62. Способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

63. Способ по п. 62, в котором вид млекопитающего относится к человеку.