

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391936 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.03

(22) Дата подачи заявки
2022.01.10

(51) Int. Cl. C07D 487/14 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ЧЕТЫРЕХЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ
КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) PCT/CN21/71062

(32) 2021.01.11

(33) CN

(86) PCT/US2022/011824

(87) WO 2022/150707 2022.07.14

(71) Заявитель:

ТЭБОМЕДЕКС БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Серрано-Бу Майкл Х., Е Чжисюн
(US), Чжэн Вэйхун (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предлагаются замещенные конденсированные четырехциклические соединения, применяемые в качестве ингибиторов МК2. Кроме того, в изобретении предлагаются фармацевтические композиции соединений по изобретению. В изобретении также предлагается применение в медицине замещенных конденсированных четырехциклических соединений.

A1

202391936

202391936

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578725EA/23

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ЧЕТЫРЕХЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

В этой заявке испрашивается преимущество приоритета заявки PCT International Application No. PCT/CN21/71062, зарегистрированной 11 января 2021 года, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

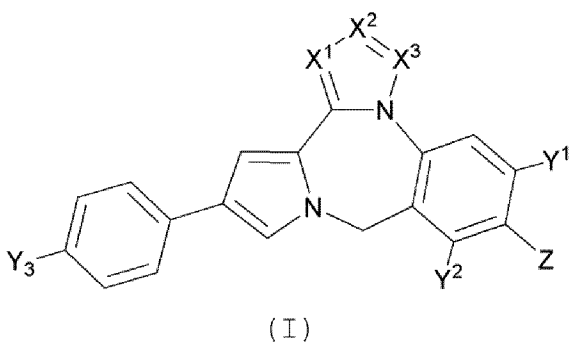
Митоген-активируемая протеинкиназа p38 (p38 MAPK) преобразует ряд внеклеточных сигналов, которые приводят к воспалительной реакции, делению и дифференцировке клеток, апоптозу и подвижности клеток. Первоначально считалось, что p38 MAPK является идеальной мишенью для противовоспалительных терапевтических средств. Однако, неудача с более чем десятком различных химических соединений на клинической фазе исследований позволяет предположить, что p38 MAPK может представлять собой неэффективную терапевтическую мишень. Было обнаружено, что многие из этих соединений являются в разной степени гепатотоксичными, и в течение нескольких недель развивается резистентность к противовоспалительному действию. На основе ретроспективного анализа можно сделать вывод, что неудачи на клинической фазе исследований, обусловленные нежелательными побочными эффектами, по-видимому, не являются неожиданными, так как p38 MAPK регулирует активность более чем 60 субстратов.

Одним из нижележащих субстратов p38 MAPK является митоген-активируемая протеинкиназа-митоген-активируемая протеинкиназа-2 (МАРКАРК или МК2). Помимо других ее функций, МК2 регулирует биосинтез фактора некроза опухоли α и других цитокинов. Кроме того, МК2 активируется после повреждения ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла, в результате чего клетки имеют возможность восстанавливать свою ДНК и продолжать пролиферировать. МК2 также фосфорилирует белок теплового шока 27 (Hsp27), который является важным биомаркером прогрессирования рака. Таким образом, МК2 может служить потенциальной противовоспалительной мишенью и противораковой мишенью, для того чтобы повысить эффективность химиотерапии без нежелательных побочных эффектов, которые воздействуют на мишени, находящиеся выше по сигнальному пути (то есть, p38 MAPK).

Поэтому, существует постоянная потребность в поиске и разработке новых соединений, которые ингибируют МК2 и которые могут применяться в качестве терапевтических средств.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В конкретных вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I):



и к их фармацевтически приемлемым солям, где X^1 - X^3 , Y^1 - Y^3 и Z определены в описании изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также относится к способам лечения МК2-связанного нарушения, включающим введение субъекту соединения по изобретению.

Кроме того, изобретение относится к способам ингибирования пролиферации раковых клеток, включающим контактирование раковых клеток с соединением по изобретению.

В изобретении также предлагаются способы ингибирования МК2 активности в клетках, включающим контактирование клеток с соединением по изобретению.

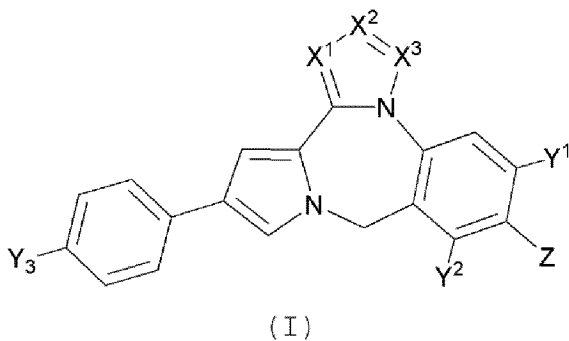
В изобретении также предлагаются способы лечения или предотвращения метаболического нарушения, включающие введение субъекту соединения по изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В конкретных аспектах, в изобретении предлагаются замещенные конденсированные четырехциклические соединения и их фармацевтические композиции. В частности, такие замещенные конденсированные четырехциклические соединения могут применяться в качестве ингибиторов МК2, и, следовательно, могут применяться в качестве противораковых средств, противовоспалительных средств или противодиабетических средств.

I. СОЕДИНЕНИЯ

В конкретных вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям, имеющим структуру формулы (I):



где

X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой СН, С-(алкил) или N;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой Н или галоген;

Y^3 представляет собой CN или галоген;

Z представляет собой $-C(O)NZ^1Z^2$, $-NHC(O)NZ^3Z^4$, $-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$ или $-NZ^7Z^8$;

Z^1 представляет собой Н или алкил;

Z^2 представляет собой необязательно замещенный алкил, аминоалкил, циклоалкил, гетероциклил или гетероциклоалкил; или

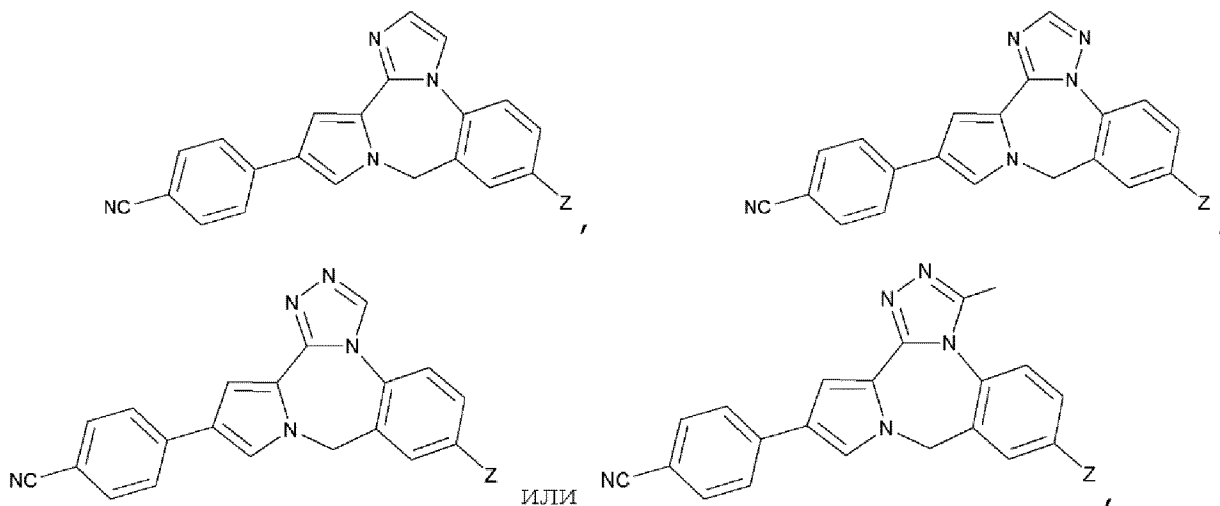
Z^1 и Z^2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца или необязательно замещенного гетеробициклического кольца;

Z^3 и Z^4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

Z^5 и Z^6 вместе с атомом С, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца; и

Z^7 и Z^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного циклического амида, циклической мочевины или циклического карбамата.

В конкретных вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям, имеющим структуру:



и к их фармацевтически приемлемым солям, где Z определен в описании изобретения.

В конкретных вариантах осуществления, один из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N, например, X^1 представляет собой N, и X^2 и X^3 каждый представляет собой СН. В других вариантах осуществления, два из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой N, например, X^1 и X^3 каждый представляет собой N, и X^2 представляет собой СН, или X^1 и X^2 каждый представляет собой N, и X^3 представляет собой СН, или X^1 и X^2 каждый представляет собой

N, и X^3 представляет собой CSH_3 . В других вариантах осуществления, каждый из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N.

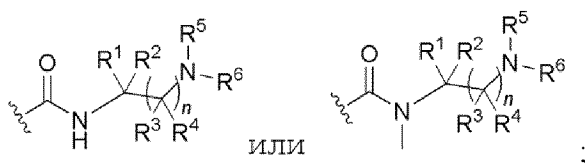
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $-C(O)NZ^1Z^2$.

В конкретных вариантах осуществления, Z^1 представляет собой H или CH_3 .

В конкретных вариантах осуществления, Z^2 представляет собой замещенный алкил или замещенный аминоалкил. В других вариантах осуществления, Z^2 представляет собой замещенный линейный C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления, Z^2 представляет собой замещенный разветвленный C_2 - C_6 алкил.

В конкретных вариантах осуществления, Z^2 замещен с помощью алкиламина, например, метиламино или диметиламино. В других вариантах осуществления, Z^2 замещен с помощью гидроксильного алкила.

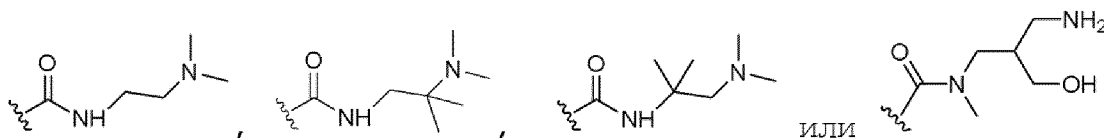
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



n представляет собой 0, 1 или 2; R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , в случае каждого присутствия, независимо представляют собой H, алкил или гидроксильный алкил; и R^5 и R^6 в случае каждого присутствия, независимо представляют собой H или алкил.

В конкретных вариантах осуществления, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , в случае каждого присутствия, независимо представляют собой H или CH_3 ; и, в случае каждого присутствия, R^5 и R^6 представляет собой CH_3 . В других вариантах осуществления, в случае каждого присутствия, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой H; и, в случае каждого присутствия, R^5 и R^6 представляет собой CH_3 .

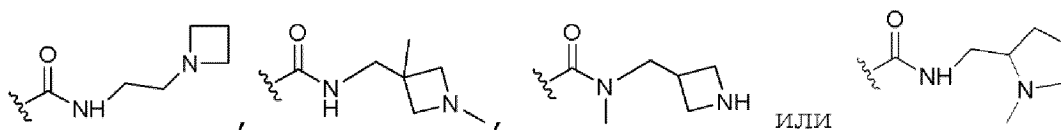
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



В конкретных вариантах осуществления, Z^2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил.

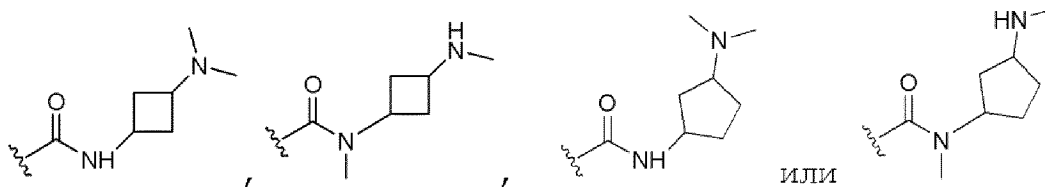
В конкретных вариантах осуществления, гетероциклоалкил включает азетидинил, пирролидинил или пиперидинил. В других вариантах осуществления, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



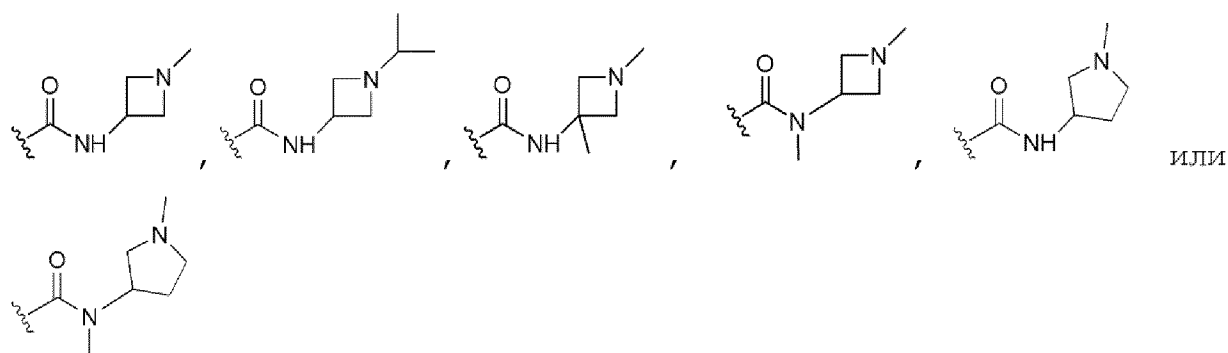
В конкретных вариантах осуществления, Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, например, необязательно замещенный циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В других вариантах осуществления, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкиламина, например, метиламино или диметиламино.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



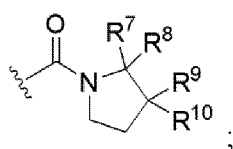
В конкретных вариантах осуществления, Z^2 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, например, необязательно замещенный азетидинил, пирролидинил или пиперидинил. В других вариантах осуществления, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила, например, метила или изопропила.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $-C(O)NZ^1Z^2$; и Z^1 и Z^2 , вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца.

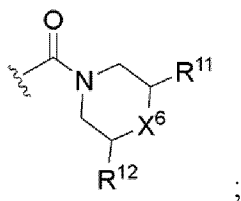
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил; и R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, амина, алкил, аминоалкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

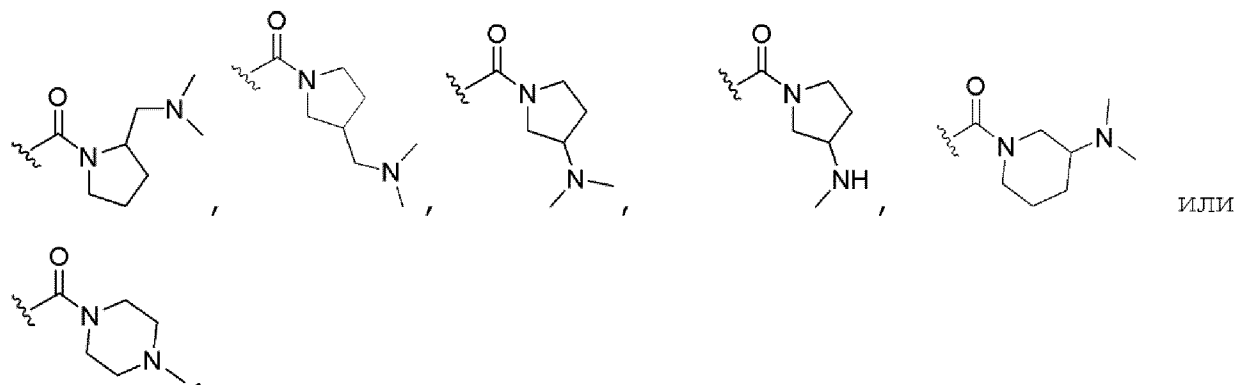
В других вариантах осуществления, R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой H, алкил или алкиламиноалкил; и R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино или алкиламиноалкил, например метиламино, диметиламино, метиламиноалкил или диметиламиноалкил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

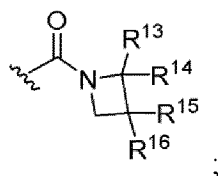


X^6 представляет собой CH_2 , NH или $N(алкил)$; R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой H , CN , галоген, гидроксил, amino, алкил, аминоалкил, алкиламино или алкиламиноалкил; и когда X^6 представляет собой NH или $N(алкил)$, то тогда R^{11} и R^{12} не являются гидроксильной, amino или алкиламино. В других вариантах осуществления, R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой H , CN , алкил, алкиламино или алкиламиноалкил, например метиламино, диметиламино, метиламиноалкил или диметиламиноалкил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

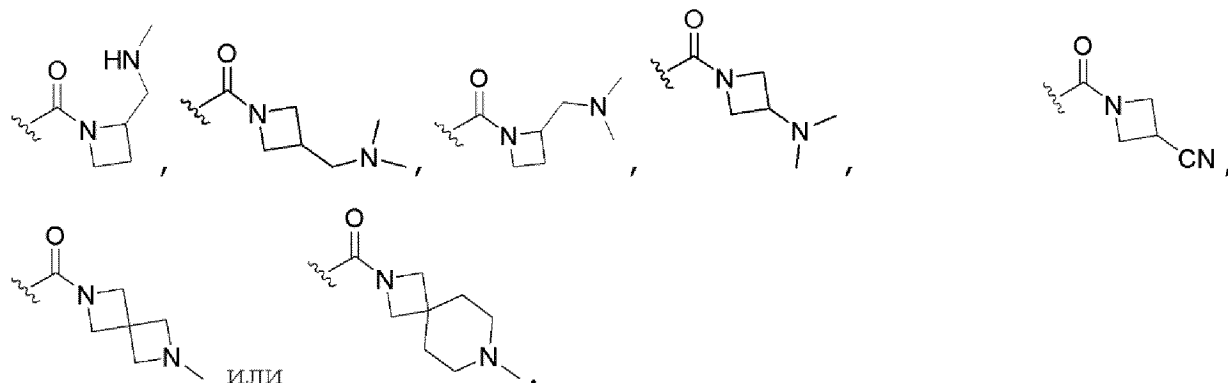


R^{13} и R^{14} каждый независимо представляет собой H , CN , галоген, алкил, aminoалкил или алкиламиноалкил; R^{15} и R^{16} каждый независимо представляет собой H , CN , галоген, гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил, или R^{15} и R^{16} объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного азотсодержащего гетероциклического кольца.

В других вариантах осуществления, R^{13} и R^{14} каждый независимо представляет собой H , CN , алкил, aminoалкил или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, R^{15} и R^{16} каждый независимо представляет собой H , CN , алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил, например, метиламино, диметиламино, метиламиноалкил или диметиламиноалкил. В других вариантах осуществления, R^{13} и R^{14} каждый представляет собой H ; и R^{15} и R^{16} объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного азотсодержащего гетероциклического кольца.

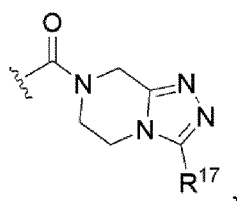
В конкретных вариантах осуществления, необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой азетидин, пирролидин или пиперидин. В других вариантах осуществления, азетидин, пирролидин или пиперидин, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила, например метила.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



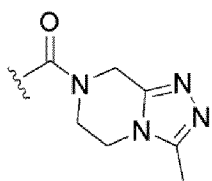
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $-C(O)NZ^1Z^2$; и Z_1 и Z_2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного гетеробициклического кольца.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



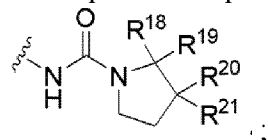
где R^{17} представляет собой H, -CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $-NHC(O)NZ^3Z^4$; и Z^3 и Z^4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероциклического кольца.

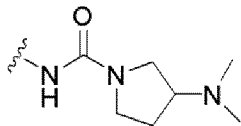
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, алкил, aminoалкил или алкиламиноалкил; и R^{20} и R^{21} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген,

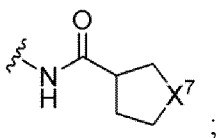
гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, R^{20} и R^{21} каждый независимо представляет собой H или алкиламино. В других вариантах осуществления, алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



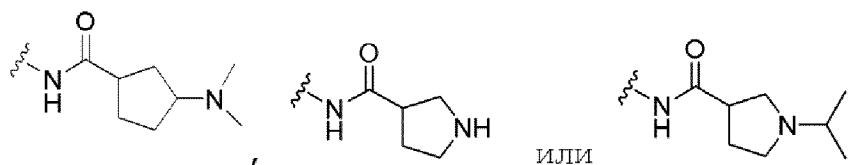
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$; и Z^5 и Z^6 вместе с атомом C, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероциклического кольца.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



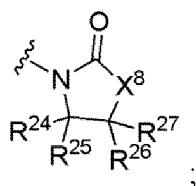
X^7 представляет собой CHR^{22} или NR^{23} ; R^{22} представляет собой H, $-CN$, галоген, гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил; и R^{23} представляет собой H, алкил, алкиламино или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, X^7 представляет собой CHR^{22} ; и R^{22} представляет собой алкиламино, например, метиламино или диметиламино. В других вариантах осуществления, X^7 представляет собой NR^{23} ; и R^{23} представляет собой H или алкил, например, метил или изопропил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой $-NZ^7Z^8$; и Z^7 и Z^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного циклического амида, циклической мочевины или циклического карбамата.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

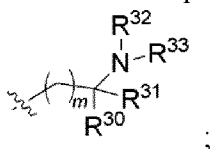


X^8 представляет собой $CR^{28}R^{29}$, NR^{30} или O; R^{24} и R^{26} каждый независимо представляет собой H или алкил; R^{25} представляет собой H или необязательно замещенный алкил, aminoалкил, алкиламиноалкил, гетероциклоалкил или гетероцикл; R^{27}

представляет собой H или необязательно замещенный алкил, амина, алкиламино, аминал, алкиламинал, гетероциклоалкил или гетероцикл; R^{28} и R^{29} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино, аминал или необязательно замещенный алкиламинал; R^{30} представляет собой H, алкил, алкиламинал или необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл; и когда X^8 представляет собой NR^{30} или O, то тогда R^{30} не является амина или алкиламино.

В конкретных вариантах осуществления, X^8 представляет собой NH или N-CH₃. В других вариантах осуществления, X^8 представляет собой CH₂. В других вариантах осуществления, X^8 представляет собой O.

В конкретных вариантах осуществления, один из R^{25} и R^{27} представляет собой H, а другой из R^{25} и R^{27} представляет собой



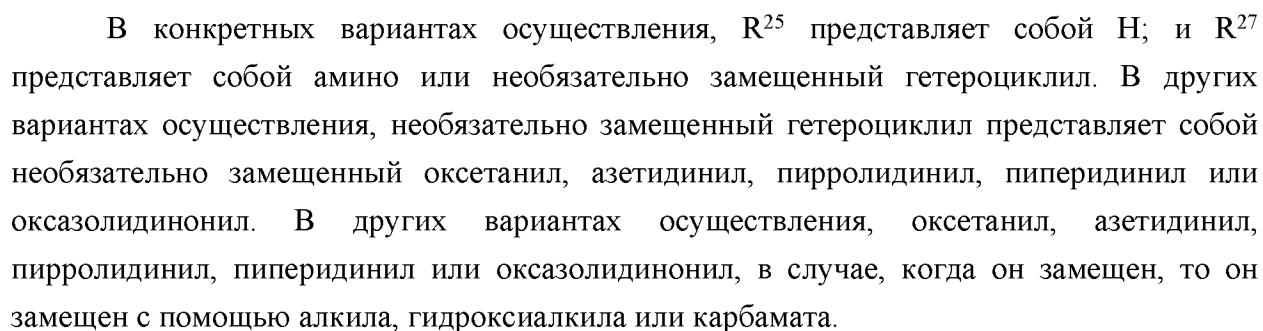
m представляет собой 0, 1 или 2; R^{30} и R^{31} каждый независимо представляет собой H или алкил, или R^{30} и R^{31} вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют карбоциклическое кольцо; и R^{32} и R^{33} каждый независимо представляет собой H, алкил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероцикл, или вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо.

В конкретных вариантах осуществления, R^{30} и R^{31} каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления, R^{30} и R^{31} каждый представляет собой алкил, например, метил.

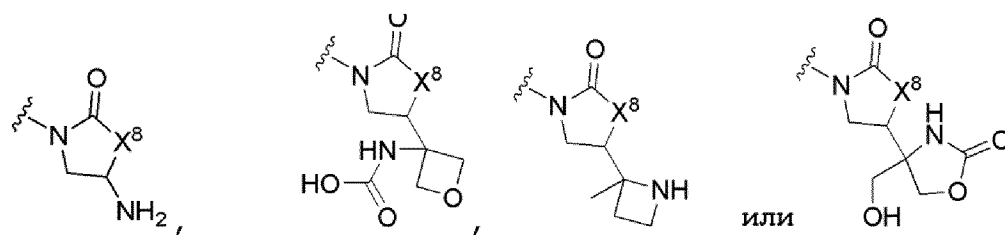
В конкретных вариантах осуществления, R^{32} и R^{33} каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления, R^{32} и R^{33} каждый представляет собой алкил, например, метил.

В конкретных вариантах осуществления, R^{32} представляет собой H или CH₃; и R^{33} представляет собой алкил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероцикл, например, циклопропил, циклобутил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил. В других вариантах осуществления, циклоалкил или гетероцикл, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью галогена, алкила, гидроксила, гидроксиалкила или карбамата.

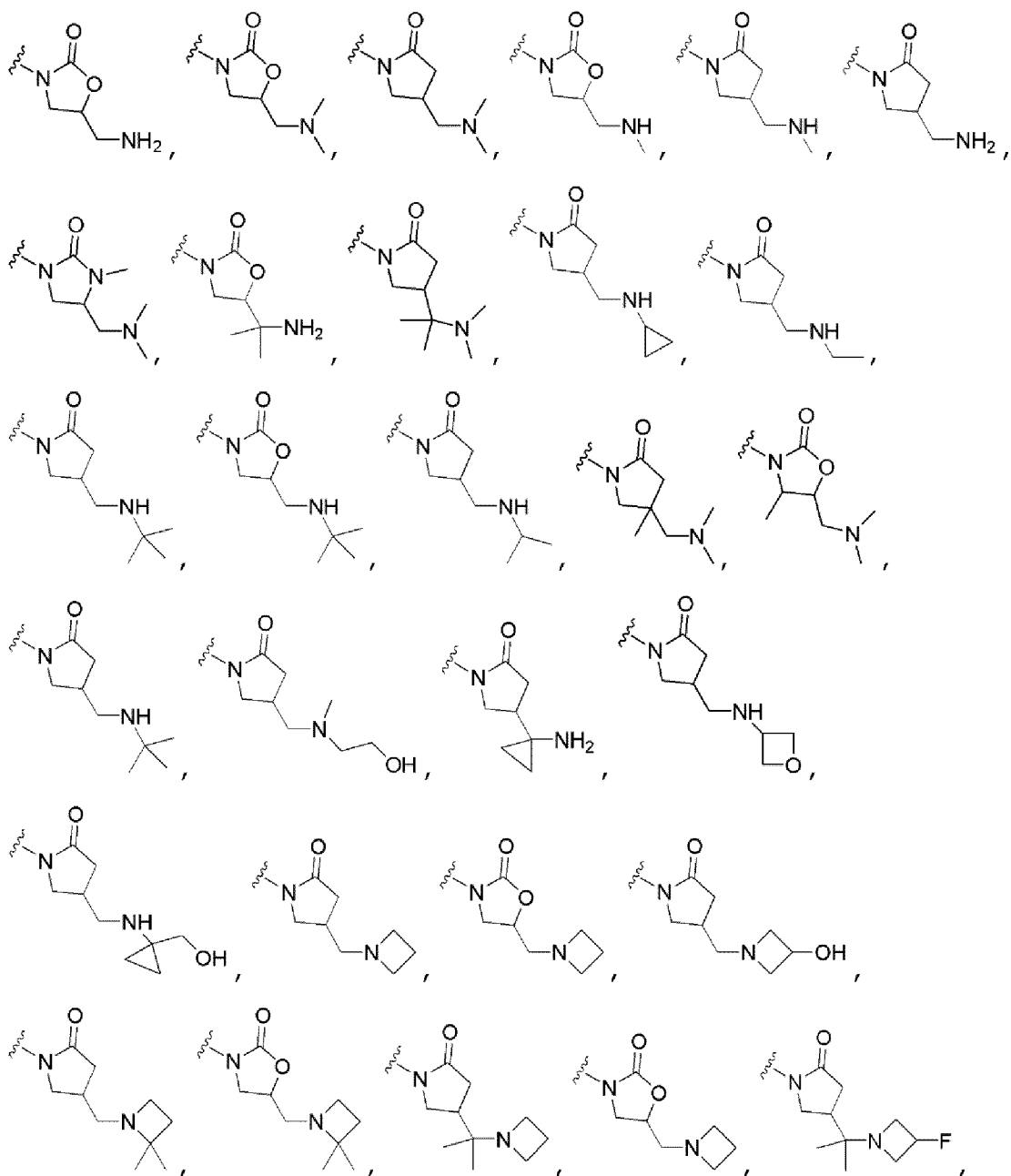
В конкретных вариантах осуществления, R^{32} и R^{33} объединяются с образованием необязательно замещенного азетидина, пирролидина или пиперидина. В других вариантах осуществления, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью галогена, алкила или гидроксила.

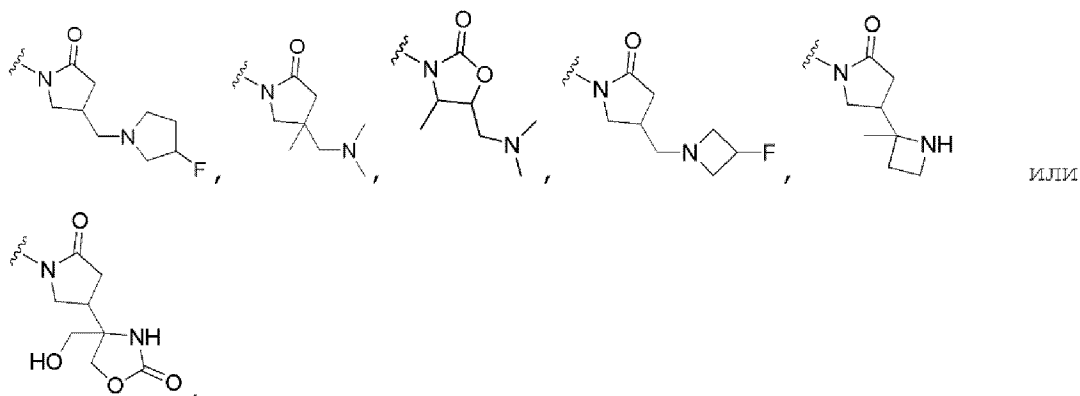


В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

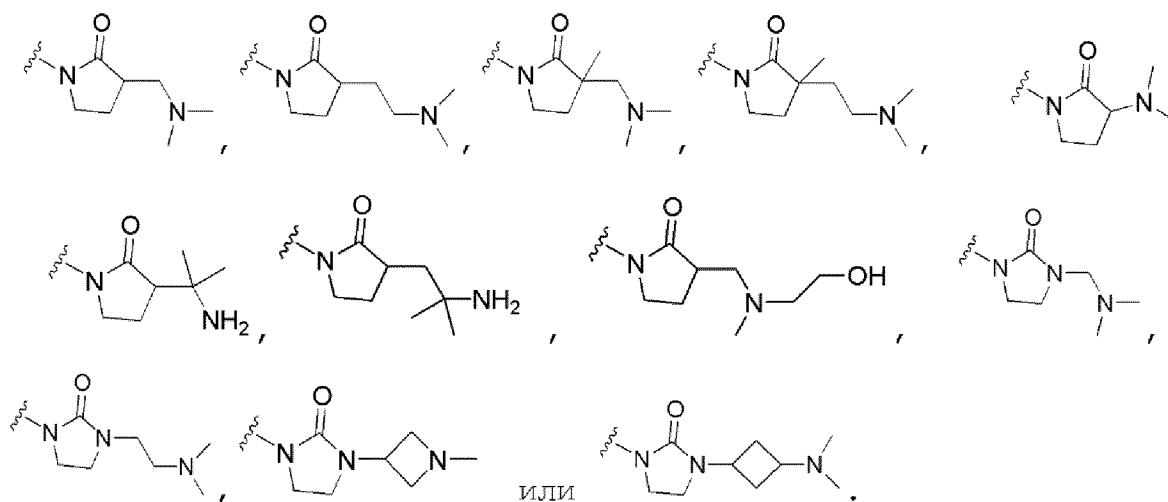




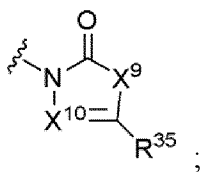
В конкретных вариантах осуществления, X^8 представляет собой $CR^{28}R^{29}$; и R^{28} и R^{29} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино, аминоалкил или необязательно замещенный алкиламиноалкил; и R^{30} представляет собой алкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл. В других вариантах осуществления, один из R^{28} и R^{29} представляет собой H или CH_3 , а другой из R^{28} и R^{29} представляет собой алкиламино, аминоалкил или необязательно замещенный алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, алкиламиноалкил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью гидроксила. В конкретных вариантах осуществления, R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} каждый представляет собой H.

В конкретных вариантах осуществления, X^8 представляет собой NR^{30} ; и R^{30} представляет собой алкиламиноалкил или необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл, например, необязательно замещенный циклопропил, циклобутил, оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил. В других вариантах осуществления, циклопропил или циклобутил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкиламина, например метиламино или диметиламино. В других вариантах осуществления, оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила, например, метила.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

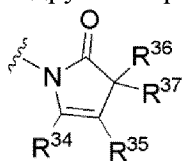


В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



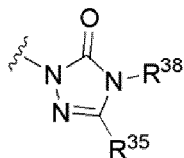
X^9 представляет собой $CR^{36}R^{37}$ или NR^{38} ; X^{10} представляет собой N или CR^{34} ; R^{34} и R^{35} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; R^{36} и R^{37} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино, аминоалкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный гетероцикл; и R^{38} представляет собой алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил.

В других вариантах осуществления, Z представляет собой

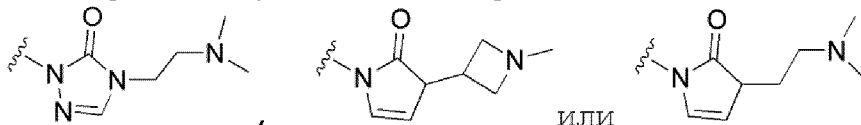


В других вариантах осуществления, один из R^{36} и R^{37} представляет собой H или алкил, а другой из R^{36} и R^{37} представляет собой алкиламиноалкил или необязательно замещенный гетероцикл. В других вариантах осуществления, необязательно замещенный гетероцикл представляет собой оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил. В других вариантах осуществления, оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

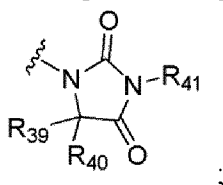
В других вариантах осуществления, Z представляет собой



В других вариантах осуществления, R^{38} представляет собой алкиламиноалкил. В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



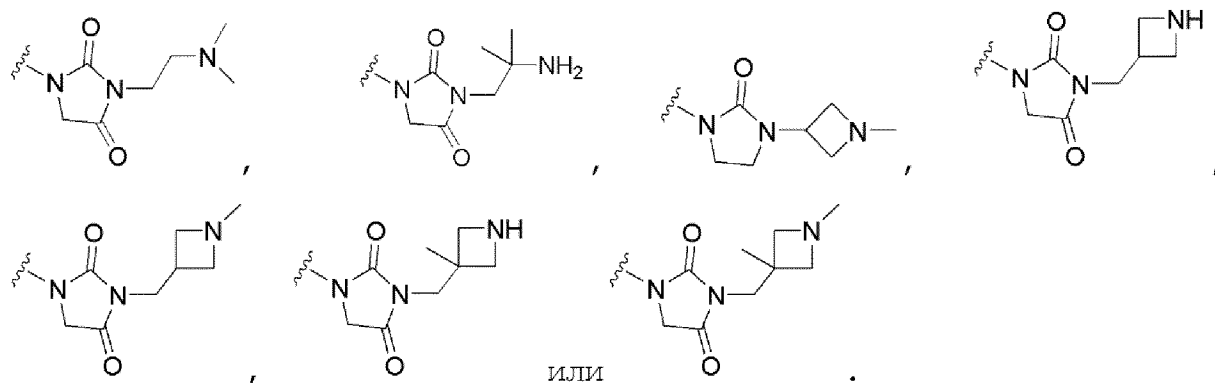
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



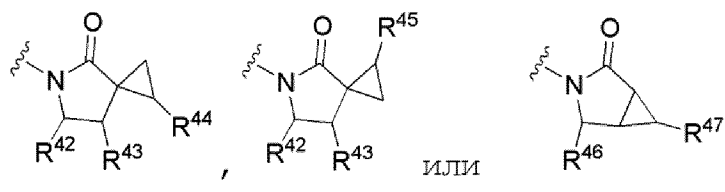
R^{39} и R^{40} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и R^{41} представляет собой аминоалкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный гетероцикл или гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления, R^{41} представляет собой аминоалкил или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления,

R^{41} представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления, гетероциклил или гетероциклоалкил, замещенный с помощью алкила, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила, например, метила.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

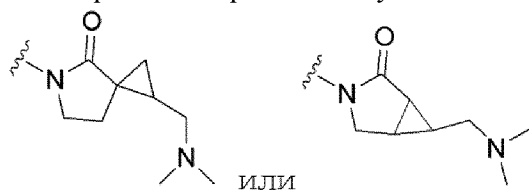


В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

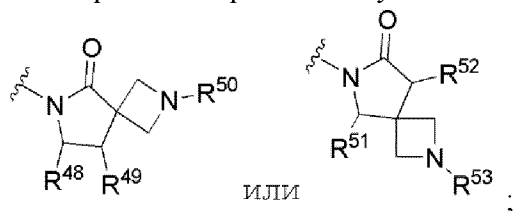


R^{42} , R^{43} и R^{46} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и R^{44} , R^{45} и R^{47} каждый независимо представляет собой H, алкиламино, аминоалкил или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, R^{42} , R^{43} и R^{46} каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления, R^{44} , R^{45} и R^{47} каждый представляет собой алкиламиноалкил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



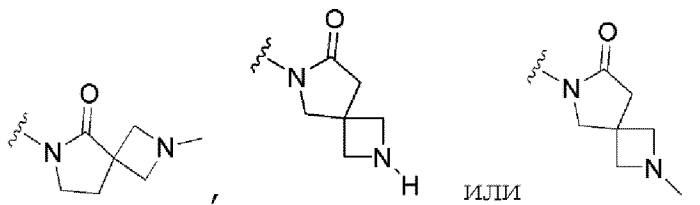
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



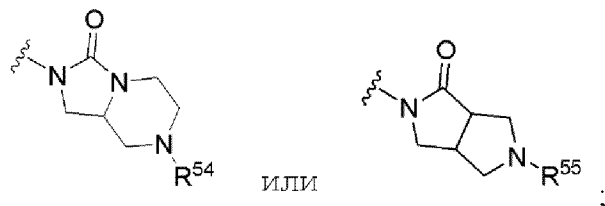
R^{48} , R^{49} , R^{51} и R^{52} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и R^{50} и R^{53} каждый независимо представляет собой H, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, R^{48} , R^{49} , R^{51} и R^{52}

каждый представляет собой H. В других вариантах осуществления, R^{50} и R^{53} каждый представляет собой алкил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

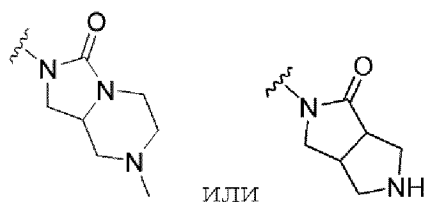


В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

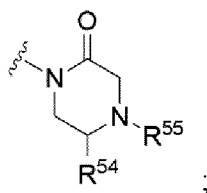


и R^{54} и R^{55} каждый независимо представляет собой H, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил. В других вариантах осуществления, R^{54} и R^{55} каждый представляет собой алкил, например, метил.

В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

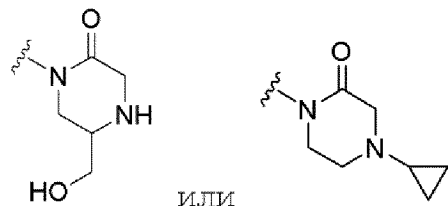


В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой



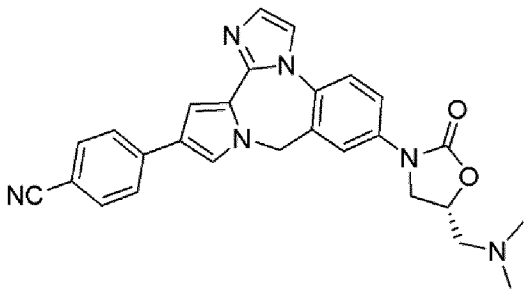
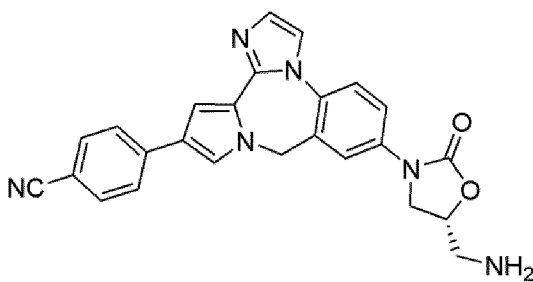
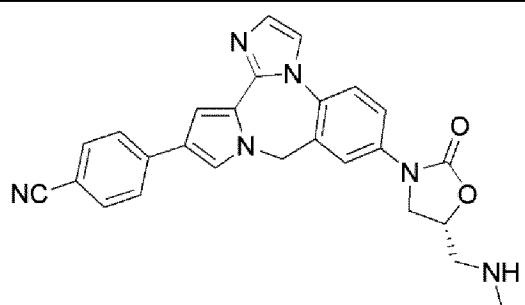
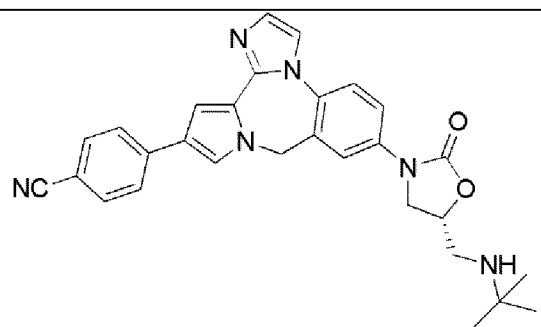
R^{54} представляет собой H или необязательно замещенный алкил или гидроксильный алкил; и R^{55} представляет собой H, алкил, аминоалкил, алкиламиноалкил или циклоалкил. В других вариантах осуществления, R^{54} представляет собой H или гидроксильный алкил. В других вариантах осуществления, R^{55} представляет собой H или циклоалкил, например, циклопропил.

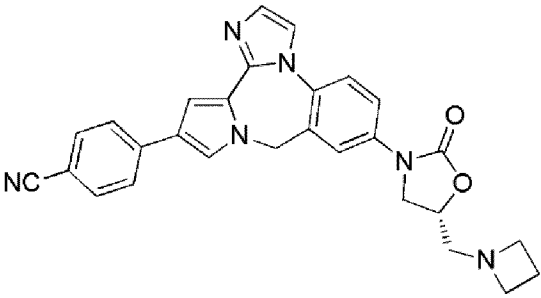
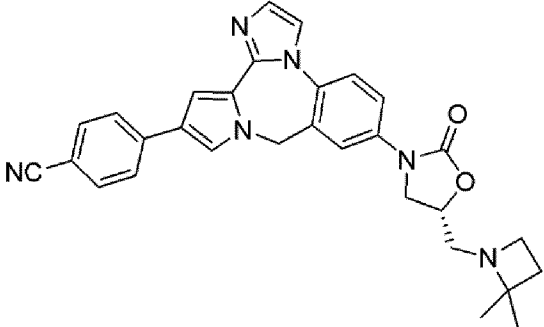
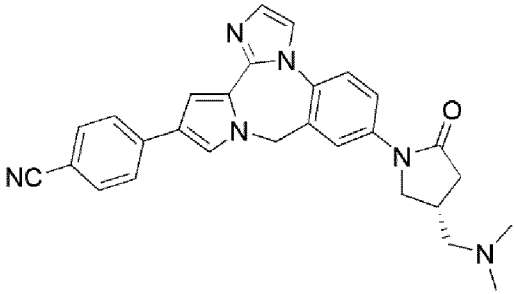
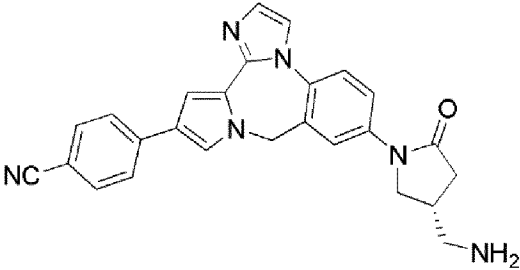
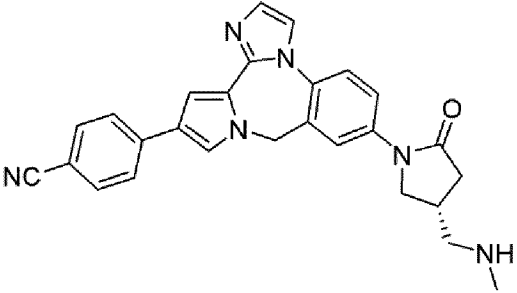
В конкретных вариантах осуществления, Z представляет собой

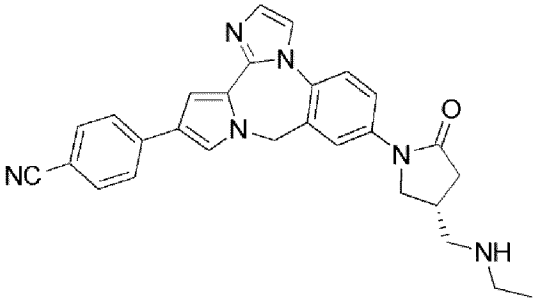
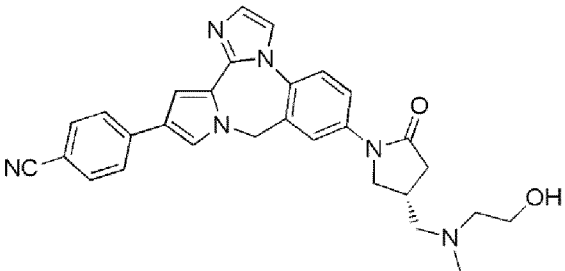
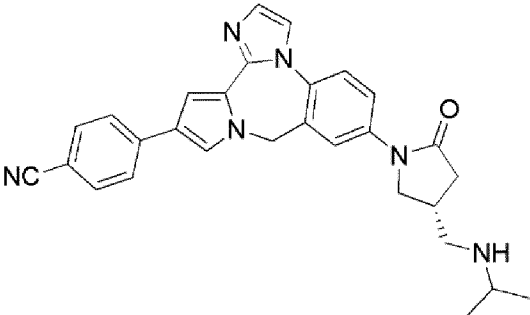
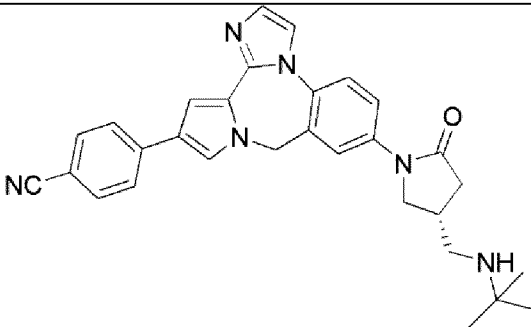
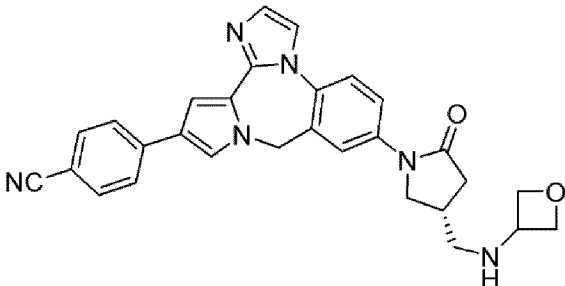


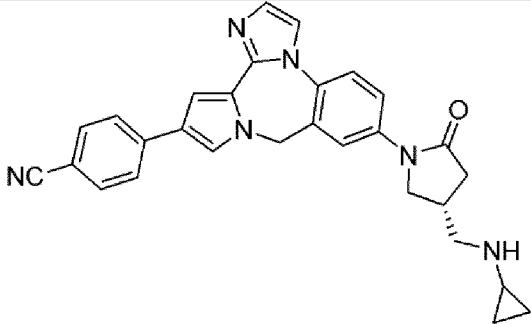
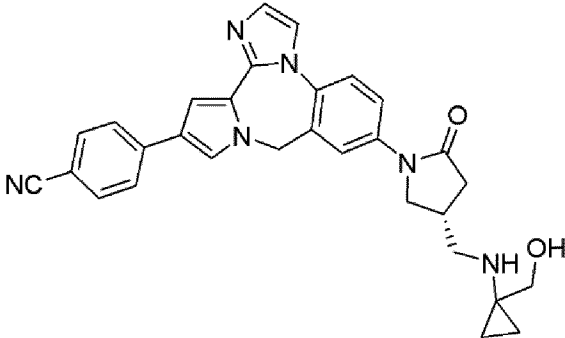
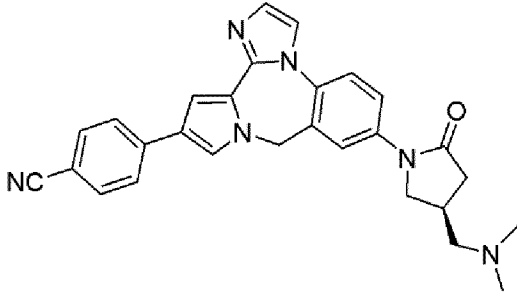
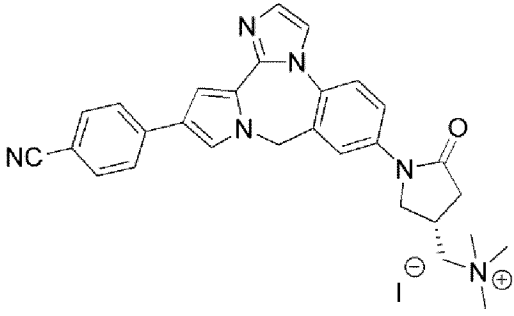
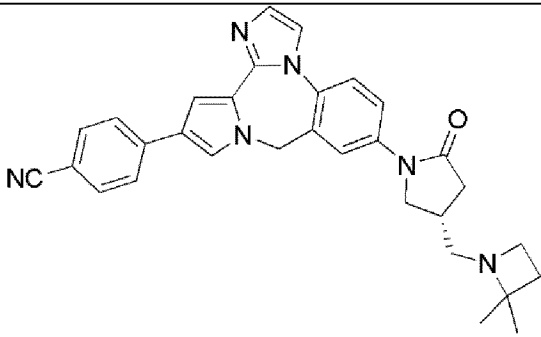
Примеры соединений формулы I представлены в таблице 1. Следует иметь в виду, что соединения таблицы 1 охватывают как форму свободного основания, так и соответствующую форму кислоты. Например, соединения в таблице 1 могут быть представлены в форме свободных оснований, но соединения в форме их соответствующих комплексов или солей с трифторуксусной кислотой или хлористоводородной кислотой или в форме солей с другими кислотами в равной степени входят в объем изобретения. Соединения могут быть выделены либо в форме свободного основания, либо в форме соли (например, гидрохлоридной соли), либо в обеих формах. В химических структурах, показанных ниже, иногда используются стандартные условные химические сокращения.

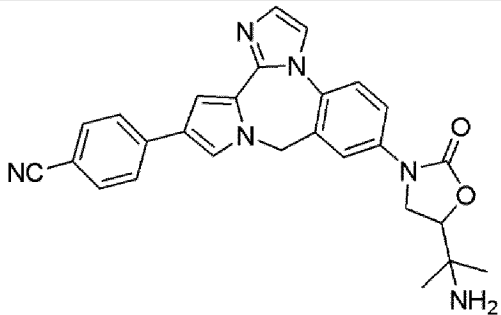
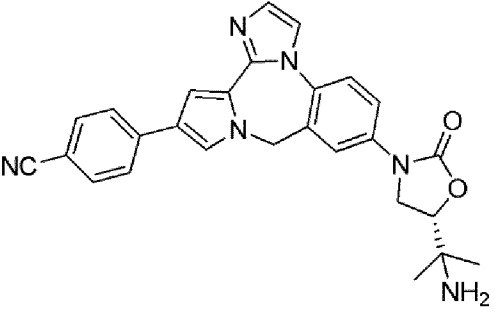
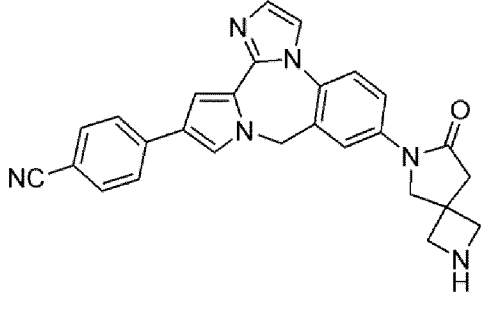
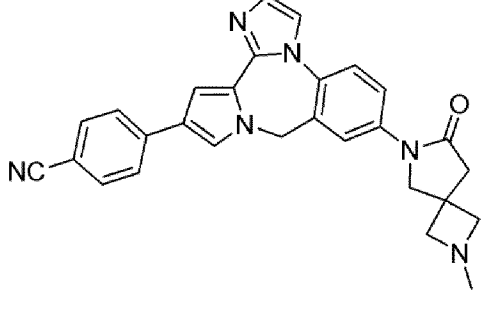
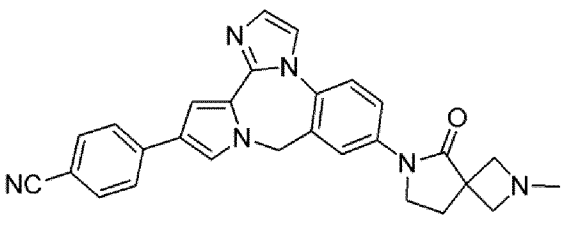
Таблица 1. Примеры соединений по изобретению

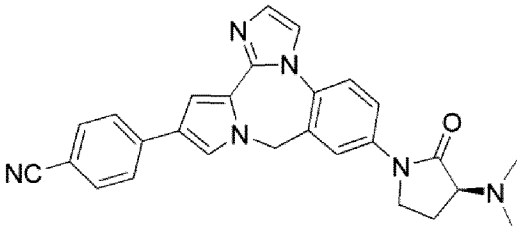
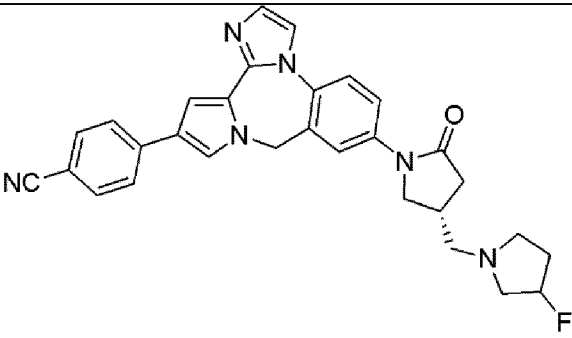
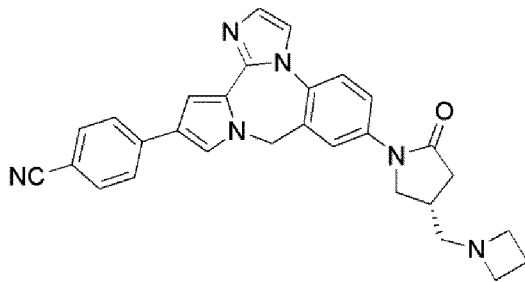
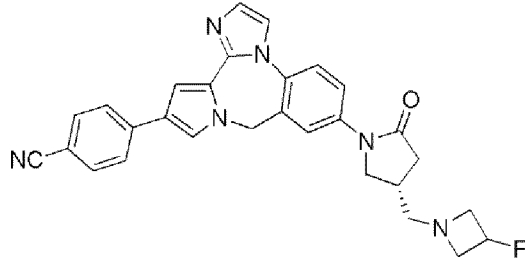
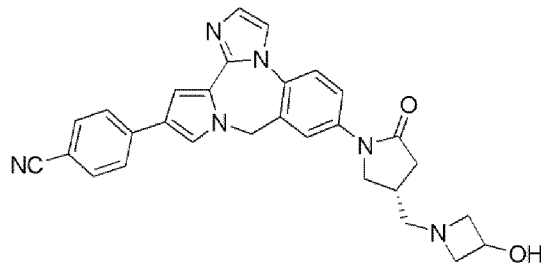
Структура	Пример #
	1
	2
	3
	4

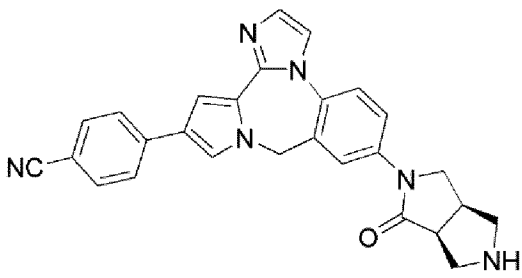
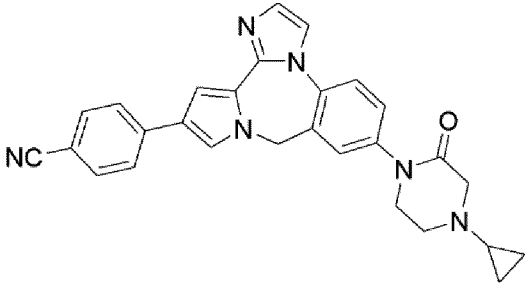
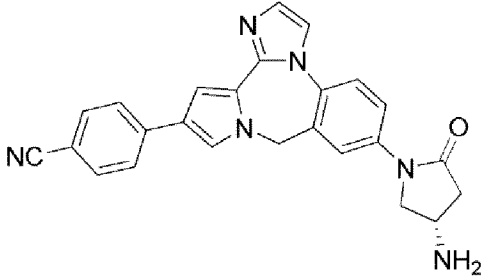
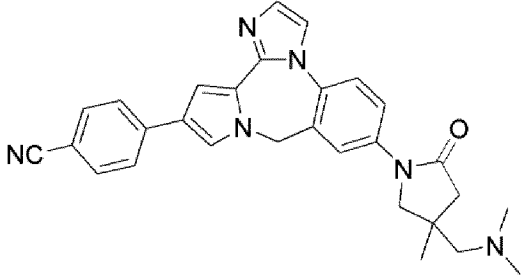
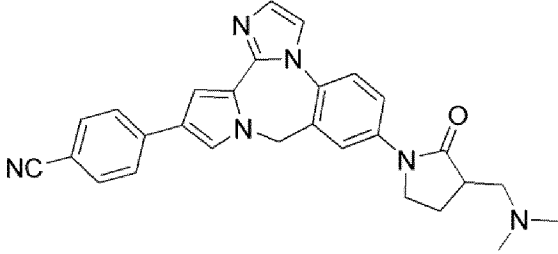
	5
	6
	7
	8
	9

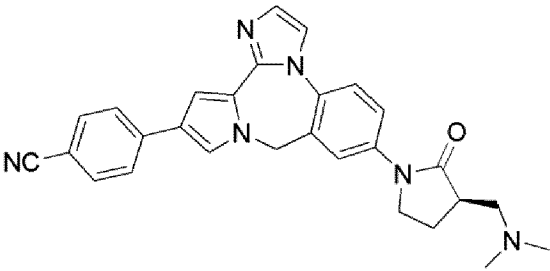
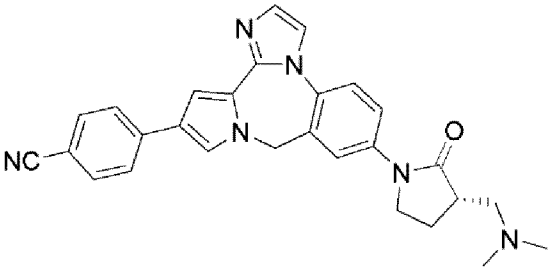
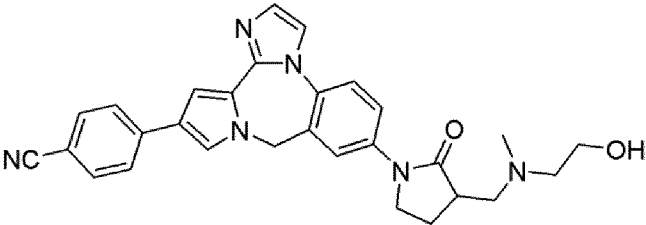
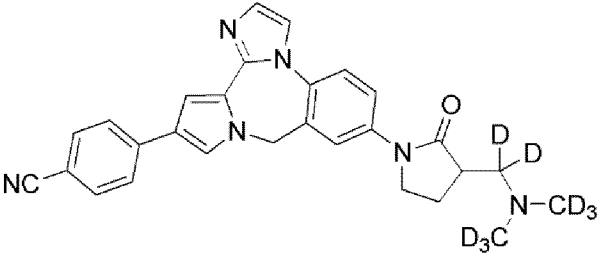
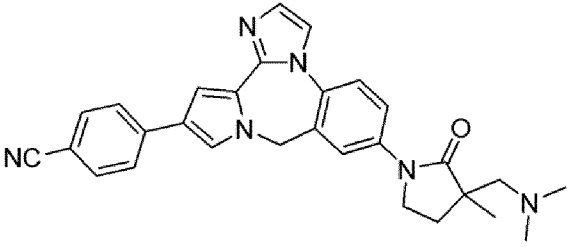
	10
	11
	12
	13
	14

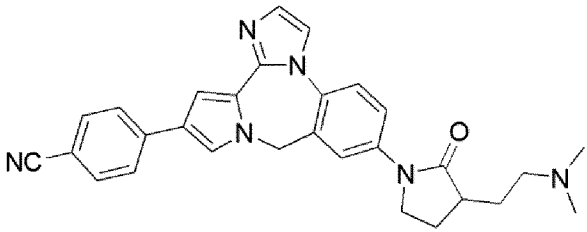
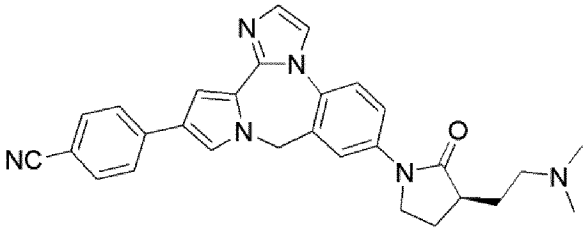
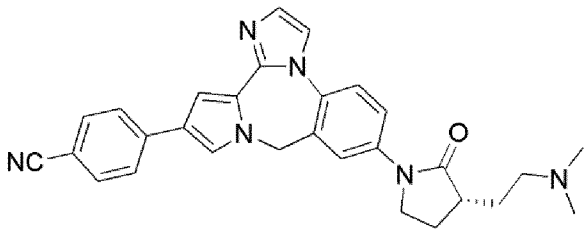
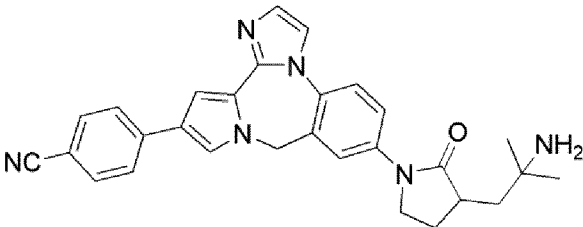
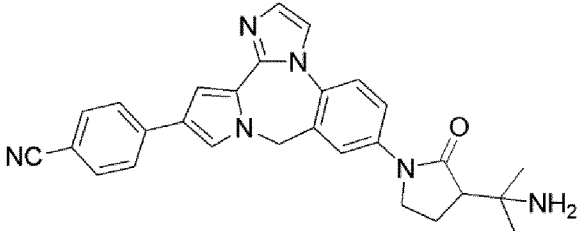
	15
	16
	17
	18
	19

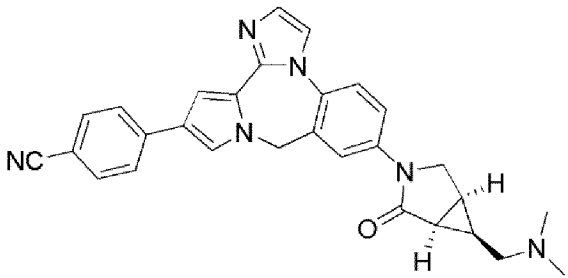
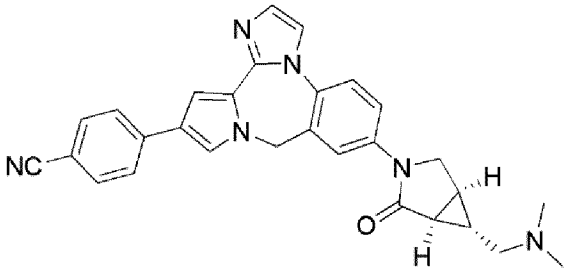
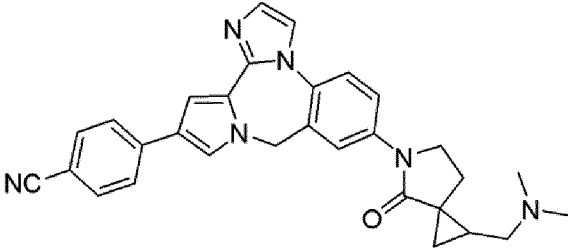
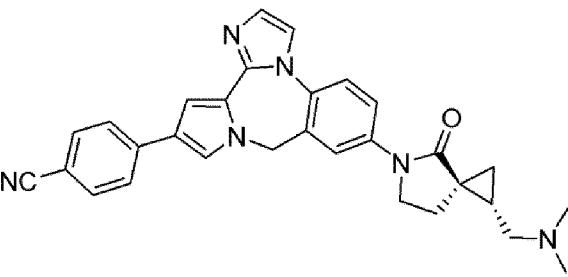
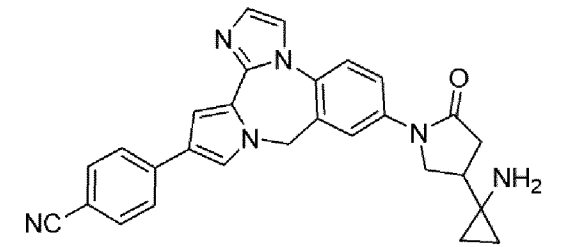
	20
	21
	22
	23
	24

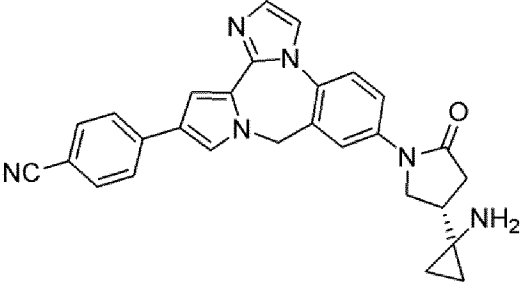
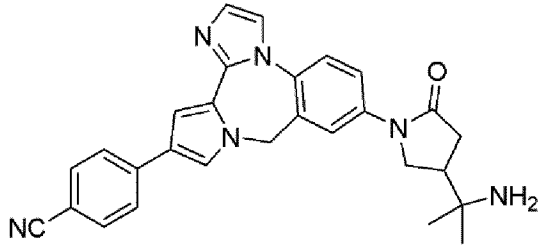
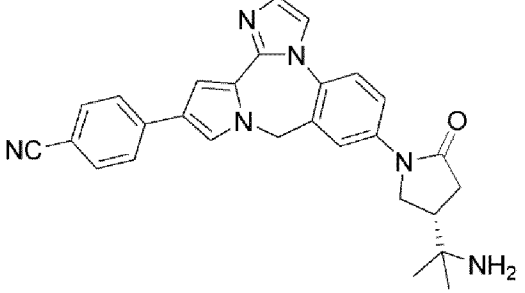
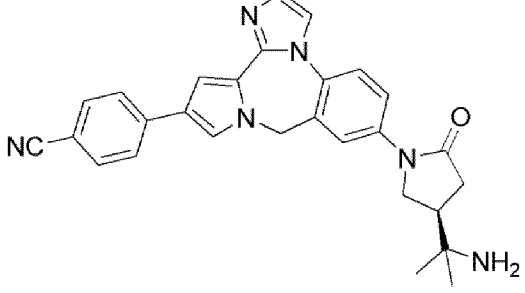
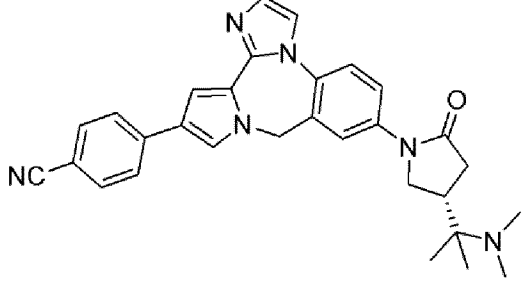
	25
	26
	27
	28
	29

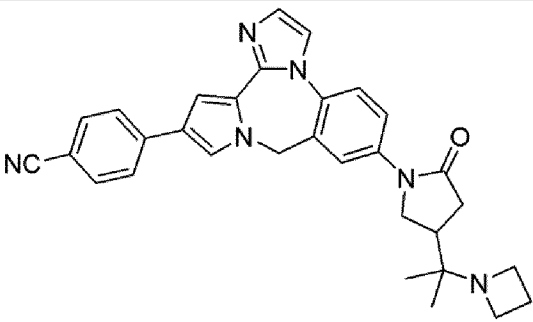
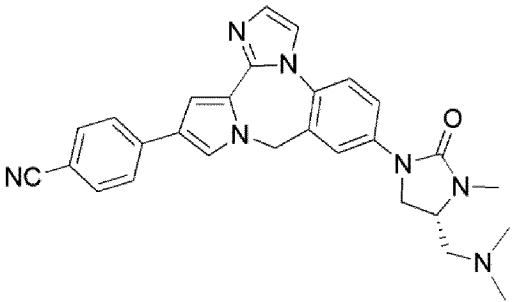
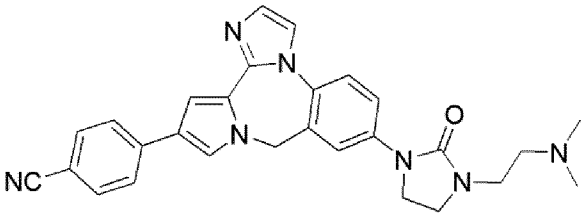
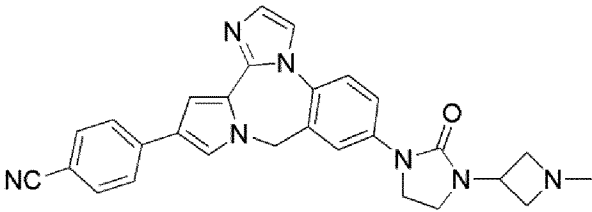
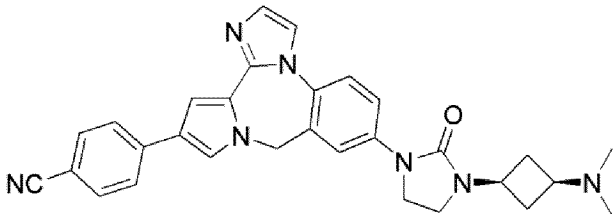
	30
	31
	32
	33
	34

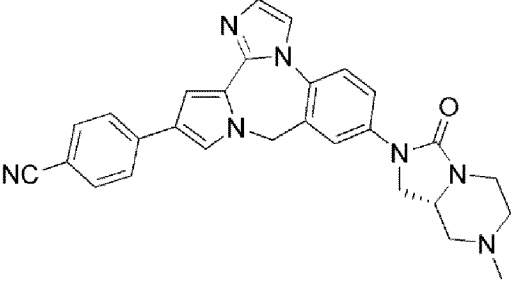
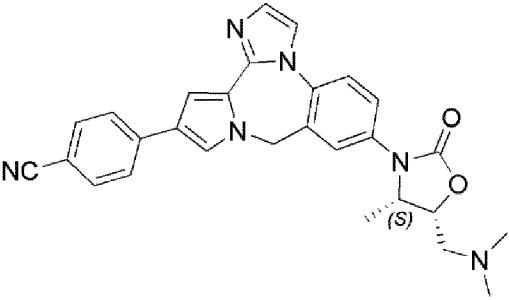
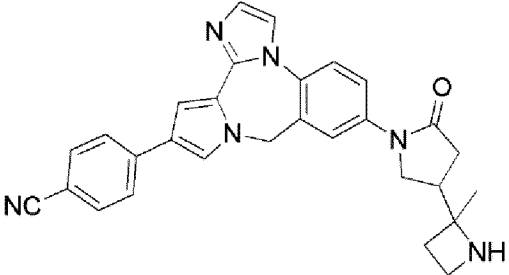
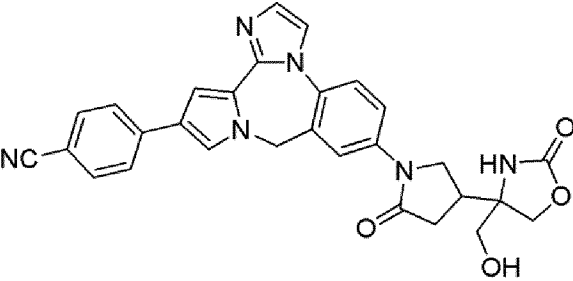
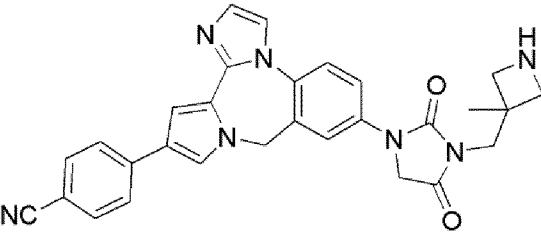
	35
	36
	37
	38
	39

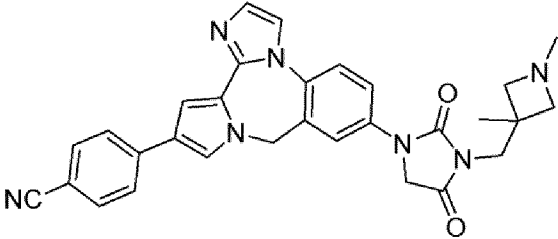
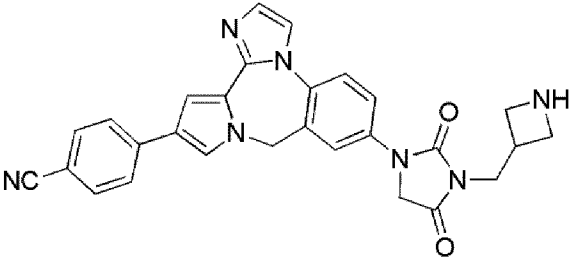
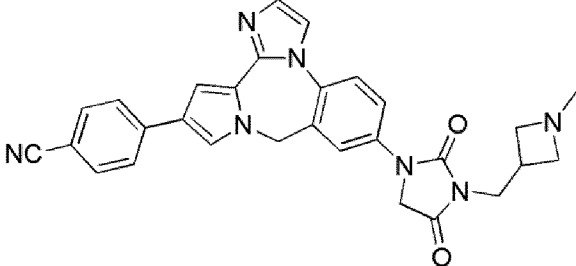
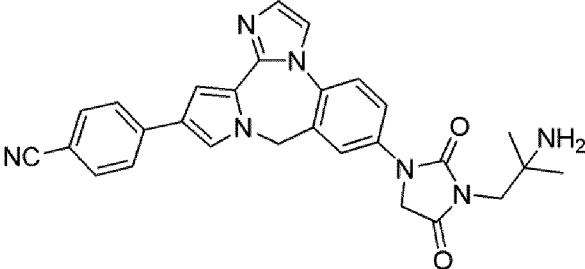
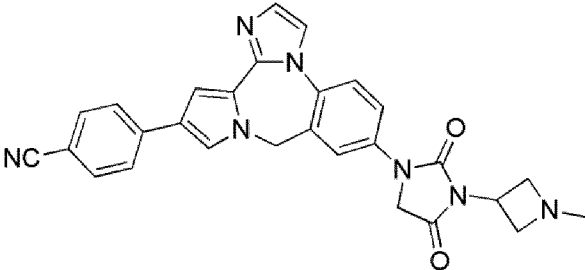
	40
	41
	42
	43
	44

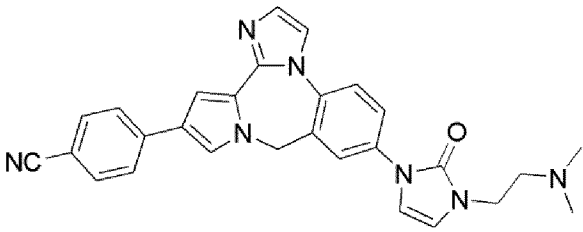
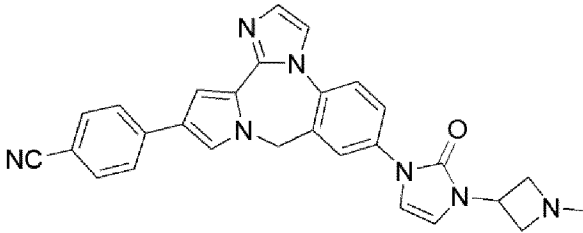
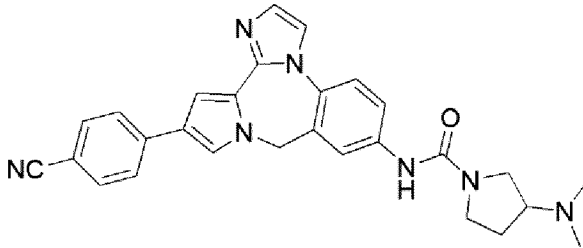
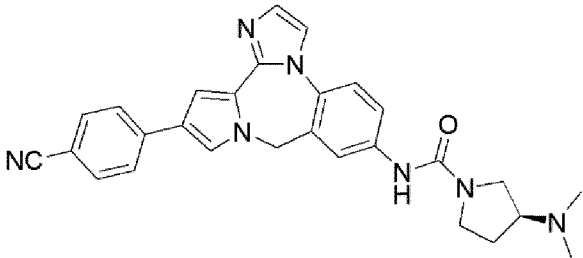
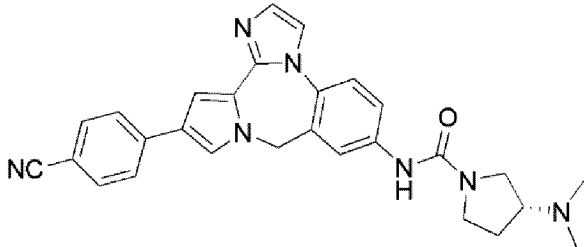
	45
	46
	47
	48
	49

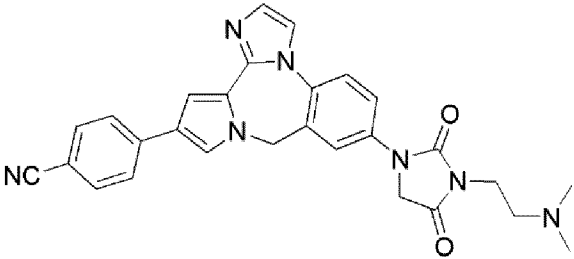
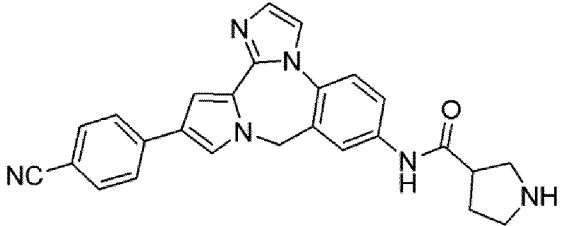
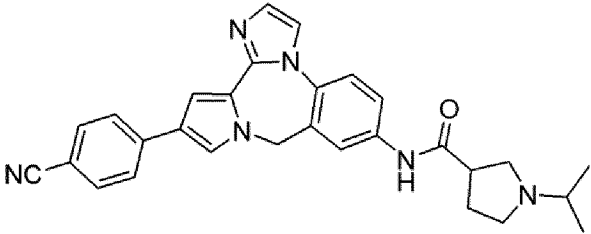
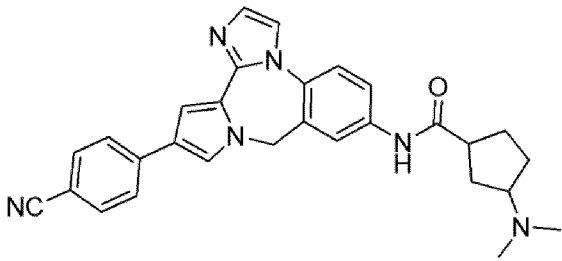
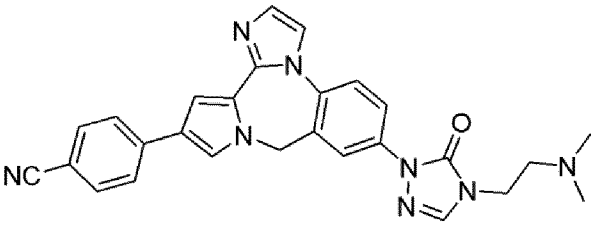
	50
	51
	52
	53
	54

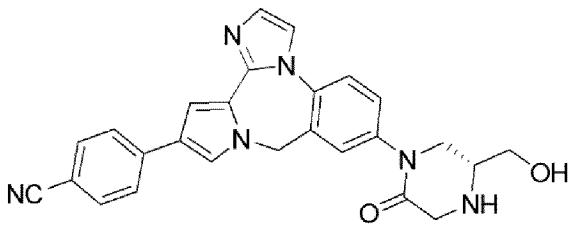
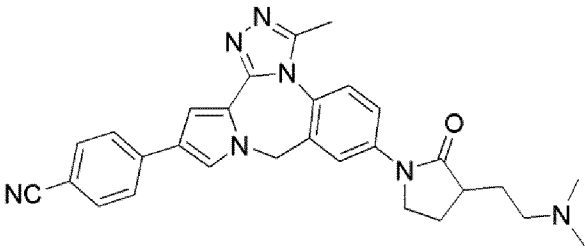
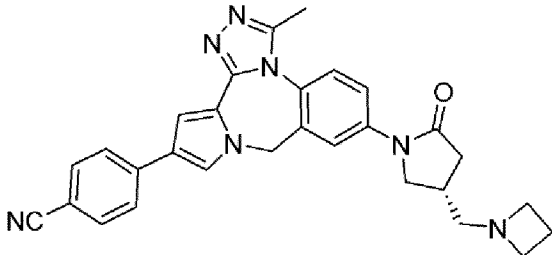
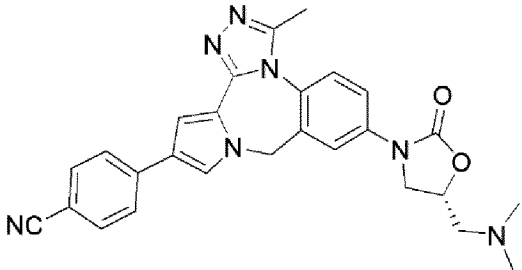
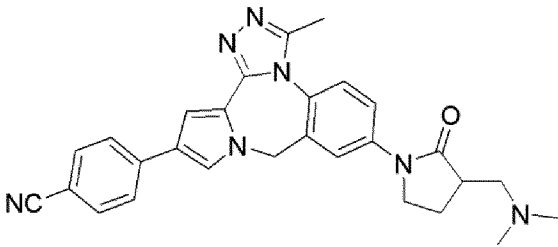
	55
	56
	57
	58
	59

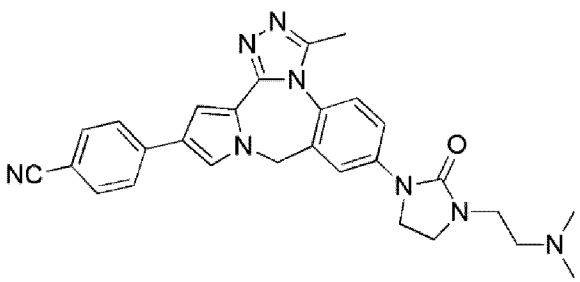
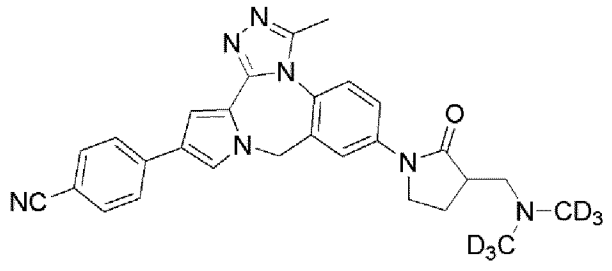
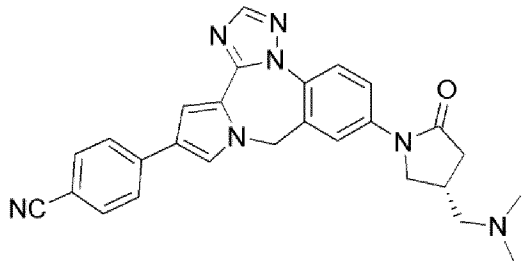
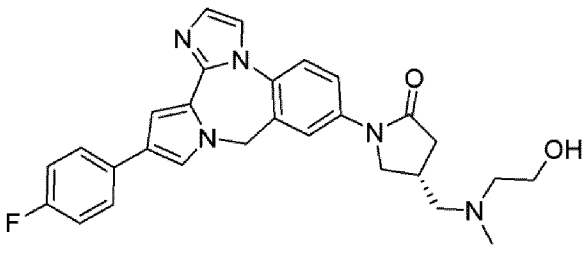
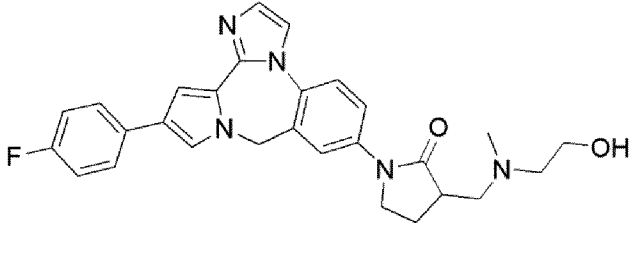
	60
	61
	62
	63
	64

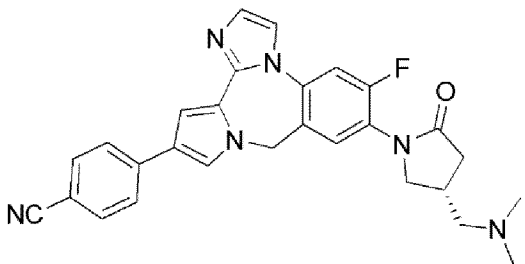
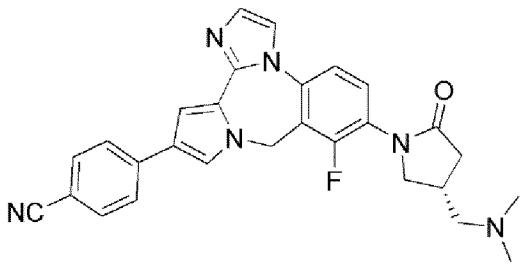
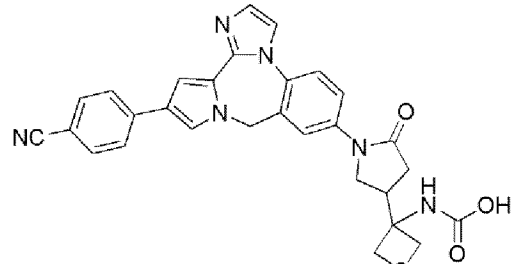
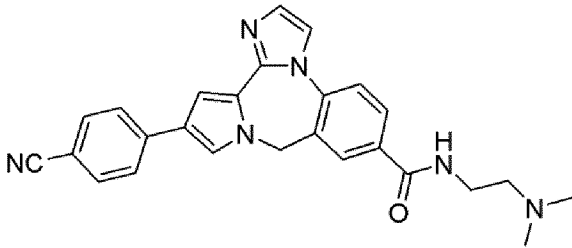
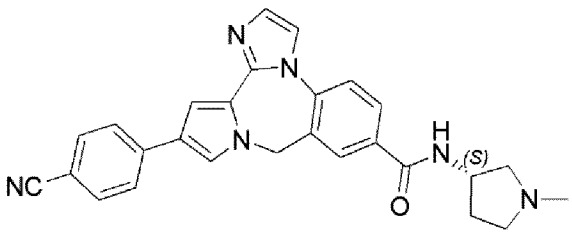
	65
	66
	67
	68
	69

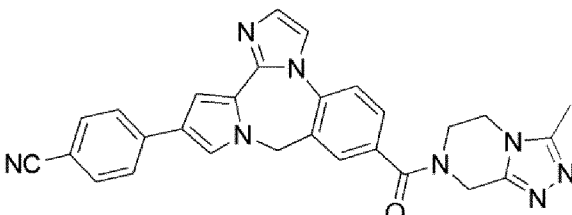
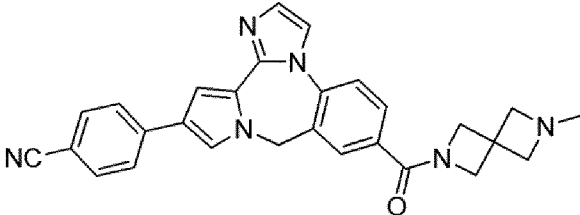
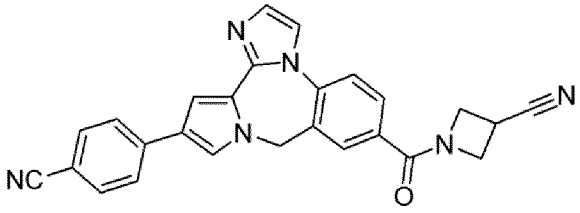
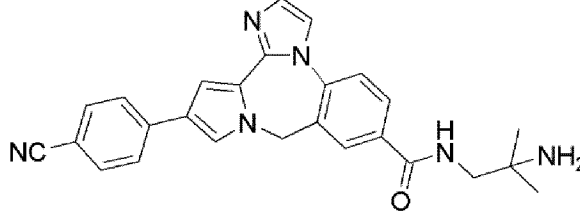
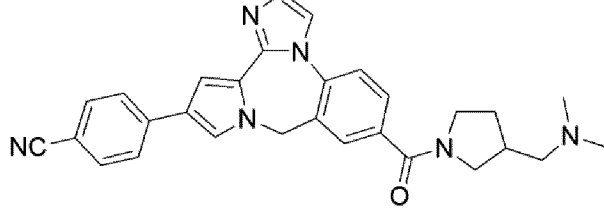
	70
	71
	72
	73
	74

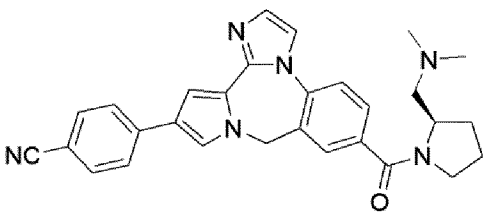
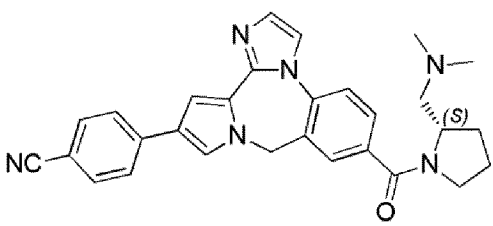
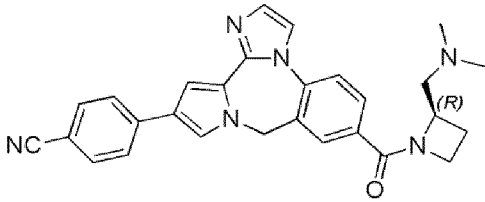
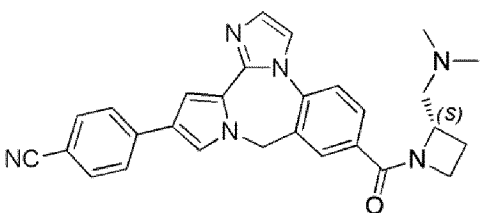
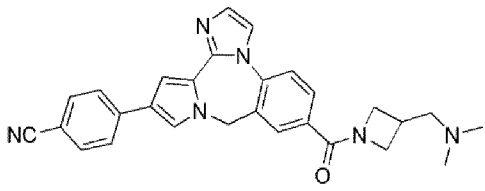
	75
	76
	77
	78
	79

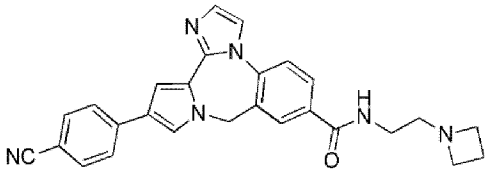
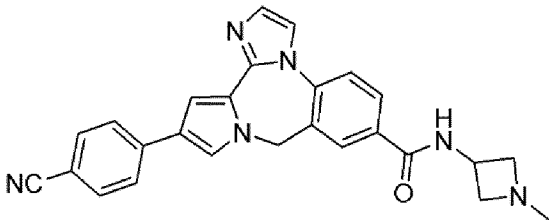
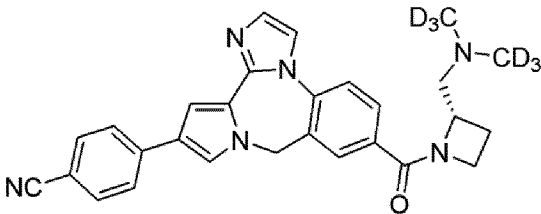
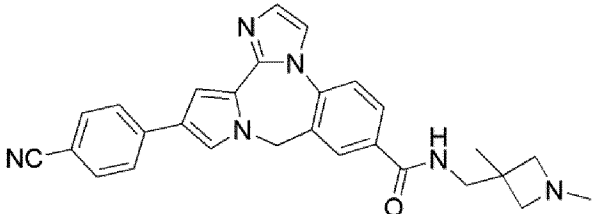
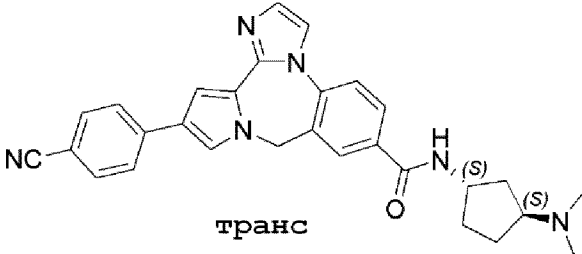
	80
	81
	82
	83
	84

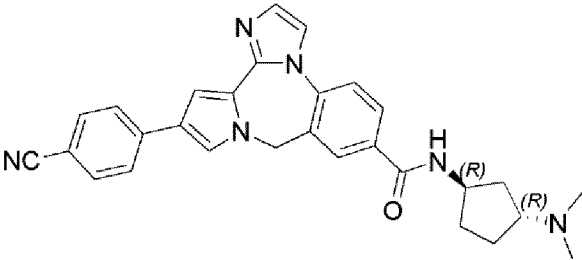
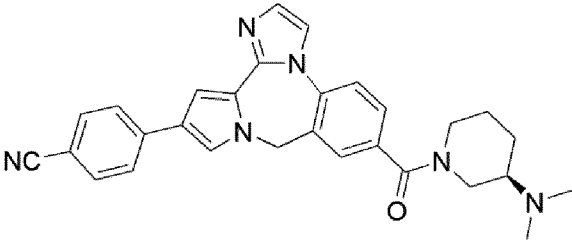
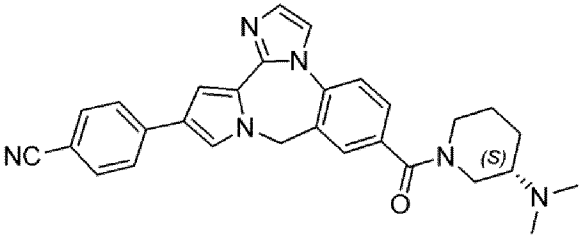
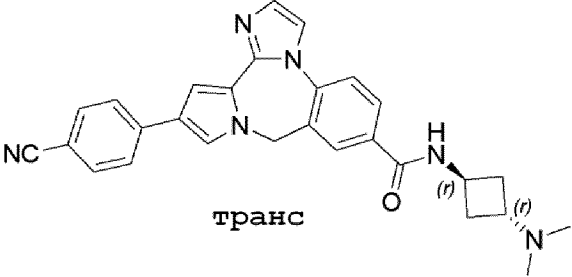
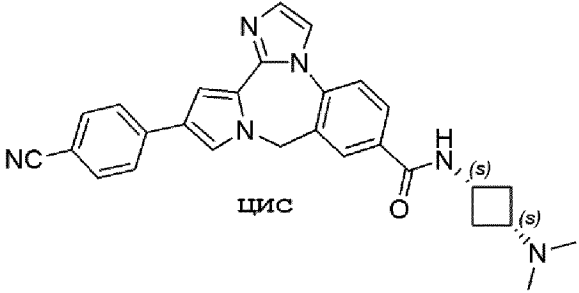
	85
	86
	87
	89
	90

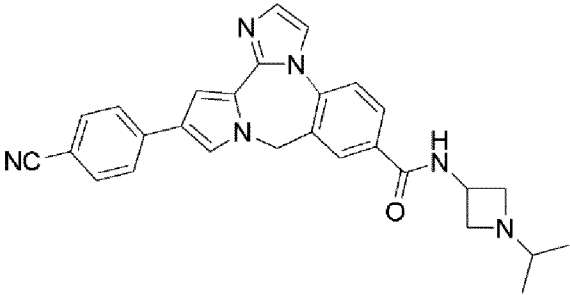
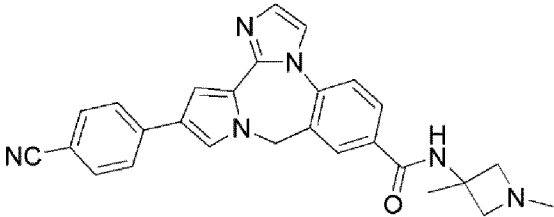
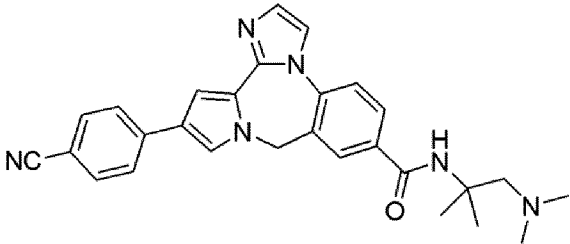
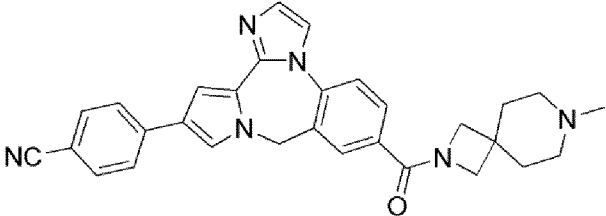
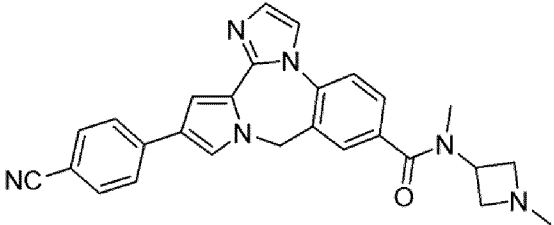
	91
	92
	94
	101
	102

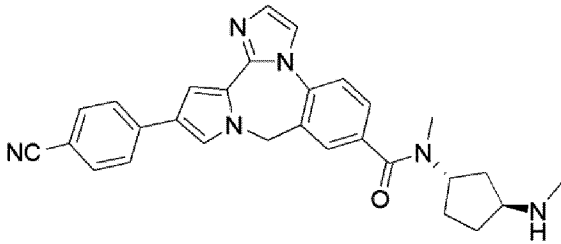
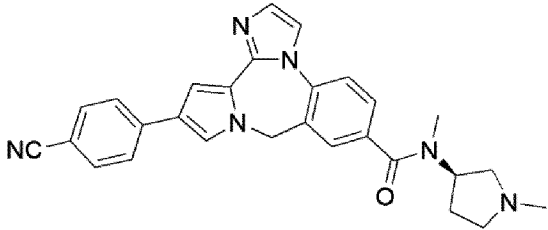
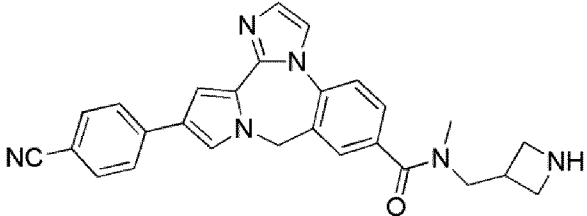
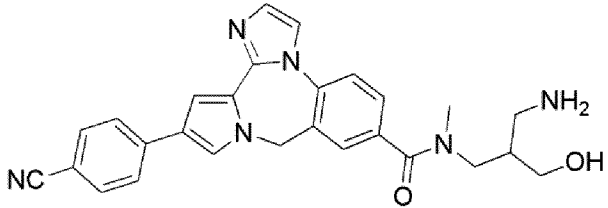
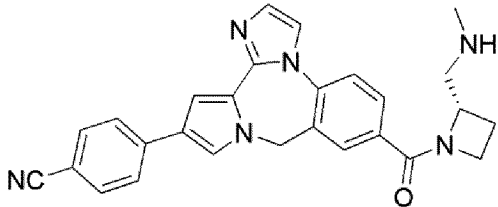
	108
	109
	110
	111
	112

	113
	114
	115
	116
	117

	118
	119
	120
	121
 транс	122

 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2n2c3ccccc2)nc4ccccc4C(=O)N[C@H]1CCCC[C@@H]1N(C)C</chem>	123
 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2n2c3ccccc2)nc4ccccc4C(=O)N[C@H]1CCN(C)CC1</chem>	124
 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2n2c3ccccc2)nc4ccccc4C(=O)N[C@@H]1CCN(C)CC1</chem>	125
 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2n2c3ccccc2)nc4ccccc4C(=O)N[C@H]1CC[C@H]1N(C)C</chem> транс	126
 <chem>N#Cc1ccc(cc1)-c2cc3c(cc2n2c3ccccc2)nc4ccccc4C(=O)N[C@@H]1CC[C@@H]1N(C)C</chem> цис	127

	128
	129
	130
	131
	132

	133
	134
	135
	136
	137

В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут находиться в форме пролекарств соединений формулы I, например, в которых гидроксил исходного соединения присутствует в форме сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота исходного соединения присутствует в форме сложного эфира. В таких

конкретных вариантах осуществления, пролекарство метаболизируется до активного исходного соединения *in vivo* (например, сложный эфир гидролизуеться до соответствующего гидроксила или карбоновой кислоты).

В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть рацемическими. В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть обогащены одним энантиомером. Например, соединение по изобретению может иметь энантиомерный избыток более чем 30% *ee*, 40% *ee*, 50% *ee*, 60% *ee*, 70% *ee*, 80% *ee*, 90% *ee* или даже 95% *ee* или более. Конкретные соединения по изобретению имеют более одного стереоцентра. Следовательно, такие соединения могут быть обогащены одним или более диастереомерами. Например, соединение по настоящему изобретению может иметь диастереомерный избыток более 30% *de*, 40% *de*, 50% *de*, 60% *de*, 70% *de*, 80% *de*, 90% *de* или даже 95% *de* или более.

В конкретных вариантах осуществления, подробно описанных ниже, настоящее изобретение относится к способам лечения или предотвращения рака или воспалительного заболевания с помощью соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли. В конкретных вариантах осуществления, терапевтический препарат для введения может быть обогащен преимущественно одним энантиомером соединения (например, формулы I). Обогащенная энантиомерами смесь может включать, например, по меньшей мере, 60 мольных процентов одного энантиомера, или, более предпочтительно, по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 мольных процентов. В конкретных вариантах осуществления, соединение, обогащенное одним энантиомером, практически не содержит другого энантиомера, где выражение "практически не содержит" означает, что содержание вещества, о котором идет речь, составляет менее 10%, или менее 5%, или менее 4%, или менее 3%, или менее 2%, или менее 1% по сравнению с количеством другого энантиомера, например, в композиции или смеси соединений. Например, если композиция или смесь соединений содержит 98 граммов первого энантиомера и 2 грамма второго энантиомера, то можно сказать, что они содержат 98 мольных процентов первого энантиомера и только 2% второго энантиомера.

В конкретных вариантах осуществления, терапевтический препарат может быть обогащен с целью получения преимущественно одного диастереомера соединения (например, формулы I). Диастереомерно обогащенная смесь может включать, например, по меньшей мере, 60 мольных процентов одного диастереомера, или, более предпочтительно, по меньшей мере, 75, 90, 95 или даже 99 мольных процентов.

В конкретных вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтический препарат, пригодный для применения на больном человеке при лечении рака и воспалительного заболевания, включающий эффективное количество любого соединения формулы I и один или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические препараты могут предназначаться для лечения или предотвращения описанного в изобретении состояния или заболевания. В конкретных вариантах осуществления, фармацевтические препараты

обладают достаточно слабым пирогенным действием, в силу чего они могут применяться на больном человеке.

Соединения любой из приведенных выше структур могут быть использованы в производстве лекарственных препаратов для лечения любых описанных в изобретении заболеваний или состояний.

Предполагается, что заявляемое изобретение включает все изотопы атомов, содержащихся в описанных в изобретении соединений. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий (D). Предполагается, что любое обозначение углерода в структурах в этой заявке, если оно используется без указания дополнительных обозначений, представляет все изотопы углерода, такие как ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C . Предполагается, что любое обозначение водорода в структурах в этой заявке, если оно используется без указания дополнительных обозначений, представляет все изотопы водорода, такие как ^1H , ^2H или ^3H . Меченые изотопами соединения, как правило, могут быть получены традиционными методами, известными специалистам в данной области, с использованием соответствующих меченных изотопами реагентов вместо используемых немеченных реагентов.

Типичные соединения формулы I представлены в примерах 1-93 и 101-137. Следует иметь в виду, что соединения примеров 1-93 и 101-137 включают в себя как форму свободного основания, так и форму соответствующей кислоты. Например, соединения в примерах 1-93 и 101-137 могут быть представлены в форме комплексов или в форме солей с трифторуксусной кислотой или хлористоводородной кислотой, но соединения в их соответствующих формах свободных оснований или в форме солей с другими кислотами в равной степени входят в объем изобретения. Соединения могут быть выделены либо в форме свободного основания, либо в форме соли (например, гидрохлоридной соли), либо в обеих формах. В представленных ниже химических структурах иногда используются стандартные условные химические сокращения.

II. ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ МК2

В конкретных аспектах, в изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения связанного с митоген-активируемой протеинкиназой-активируемой протеинкиназой (МК2) нарушения, включающие введение субъекту соединения формулы I, например, в терапевтически эффективном количестве.

В конкретных вариантах осуществления, связанное с МК2 нарушение представляет собой воспалительное заболевание. В других вариантах осуществления, связанное с МК2 нарушение представляет собой рак.

В конкретных аспектах, в изобретении предлагаются способы лечения рака, включающие введение субъекту соединения формулы I, например, в терапевтически эффективном количестве.

В конкретных вариантах осуществления, рак может представлять собой одно онкологическое заболевание или вариант из острого лимфобластного лейкоза (ALL),

острого миелолейкоза (AML), аденокарциномы, связанных со СПИДом типов рака (саркомы Капоши и лимфомы Капоши), рака анального канала, рака аппендикса, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков (включая внепеченочный), рака мочевого пузыря, рака кости (включая остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухоли головного мозга (такой как астроцитомы, опухоли головного и спинного мозга, глиома ствола головного мозга, атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиома, эпендимобластома, эпендимомы, медуллобластома, медуллоэпителиома, паренхиматозные опухоли шишковидной железы промежуточной дифференцировки, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли и пинеобластома), рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта, базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков (включая внепеченочный), рака мочевого пузыря, рака кости (включая остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), карциноидной опухоли, карциномы неизвестной первичной локализации центральной нервной системы (такой как атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли и лимфома), рака шейки матки, типов детского рака, хордомы, хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелолейкоза (CML), хронических миелопролиферативных заболеваний, рака толстой кишки, колоректального рака, краниофарингиомы, Т-клеточной лимфомы кожи (грибовидного микоза и синдрома Сезари), протоковой, желчной (внепеченочной) карциномы, протоковой карциномы *in situ* (DCIS), эмбриональных опухолей (центральной нервной системы), рака эндометрия, эпендимобластомы, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, семейства опухолей саркомы Юинга, экстракраниальной опухоли зародышевых клеток, внегонадной опухоли зародышевых клеток, рака внепеченочных желчных протоков, рака глаза (такого как внутриглазная меланома, ретинобластома), фиброзной гистиоцитомы кости (включая злокачественную и остеосаркому), рака желчного пузыря, рака желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли зародышевых клеток (экстракраниальной, экстрагонадной, яичниковой), гестационной трофобластической опухоли, глиобластомы, глиомы, волосатоклеточного лейкоза, рака области головы и шеи, рака сердца, гепатоцеллюлярного рака (рака печени), гистиоцитоза клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, рака гортани, внутриглазной меланомы, опухолей островковых клеток (эндокринных, поджелудочной железы), саркомы Капоши при хронической почечной недостаточности (включая почечно-клеточную), гистиоцитоза из клеток Лангерганса, рака гортани, лейкоза (включая острый лимфобластный (ALL), острый миелоидный (ОМЛ), хронический лимфоцитарный (ХЛЛ), хронический миелогенный (AML), волосатоклеточный), рака губы и полости рта, рака печени (первичного), лобулярной карциномы *in situ* (LCIS), рака легких (немелкоклеточного и мелкоклеточного), лимфомы (связанной со СПИДом, Беркитта, кожной Т-клеточной (грибовидного микоза и синдрома Сезари), Ходжкина, неходжкинской, первичной центральной нервной системы

(CNS), рака груди у мужчин, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, медуллобластомы, медуллоэпителиомы, меланомы (включая интраокулярную (глазную)), карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы (злокачественной), метастатического плоскоклеточного рака шеи с первичным очагом, срединной карциномы с участием гена NUT, рака ротовой полости, синдромов множественных эндокринных неоплазий, множественной миеломы/неоплазии плазматических клеток, грибovidного микоза, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазий, хронического миелолейкоза (CML), острого миелогенного лейкоза (AML), миеломы и множественной миеломы, миелопролиферативных нарушений (хронических), рака носовой полости и околоносовой пазухи, назофарингеального рака, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака ротовой полости, рака полости рта, рака губ и ротоглотки, остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей, рака яичников (такого как эпителиальный, эмбрионально-клеточная опухоль и пограничная опухоль яичника), рака поджелудочной железы (включая опухоли островков поджелудочной железы), папилломатоза, параганглиомы, рака околоносовой пазухи и носовой полости, рака паращитовидной железы, рака полового члена, фарингеального рака, феохромоцитомы, пинеальных паренхимальных опухолей промежуточной дифференцировки, пинеобластомы и супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, опухоли гипофиза, неоплазии плазматических клеток/множественной миеломы, плеврoлeгoчнoй бластомы, беременности и рака молочной железы, первичной лимфомы центральной нервной системы (CNS), рака предстательной железы, рака прямой кишки, почечноклеточного рака (рака почки), рака почечной лоханки и мочеточника, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнной железы, саркомы (такой как семейство опухолей Юинга, Капоши, мягких тканей, матки), синдрома Сезари, рака кожи (такого как меланома, карцинома из клеток Меркеля, немеланоцитарный), мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточного рака шеи без выявленного первичного очага, метастатического рака желудка (гастрального), супратенториальных примитивных нейроэктодермальных опухолей, Т-клеточной лимфомы (кожной, грибovidного микоза и синдрома Сезари), рака яичка, рака горла, тимомы и карциномы тимуса, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника, трофобластической опухоли (обусловленной беременностью), нетипичных типов рака неизвестной первичной локализации у детей, переходноклеточного рака мочеточника и почечной лоханки, рака мочеиспускательного канала, рака матки, эндометриальной саркомы матки, макроглобулинемии Вальденстрема и опухоль Вильмса.

В конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой KRAS- или BRAF-зависимый рак.

В конкретных вариантах осуществления, рак представляет собой солидную опухоль. Субъектом, как правило, является субъект, у которого была диагностирована

злокачественная опухоль, или субъект, которого ранее подвергали лечению по поводу злокачественной опухоли (например, в случае, когда опухоль ранее была удалена путем хирургического вмешательства). Злокачественная опухоль может быть первичной опухолью и/или вторичной (например, метастатической) опухолью.

В конкретных вариантах осуществления, субъектом является млекопитающее, например, человек.

В конкретных вариантах осуществления, рак ассоциирован с тканью мочевого пузыря, костного мозга, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи или щитовидной железы.

В конкретных вариантах осуществления, способ лечения рака дополнительно включает совместное применение лучевой терапии.

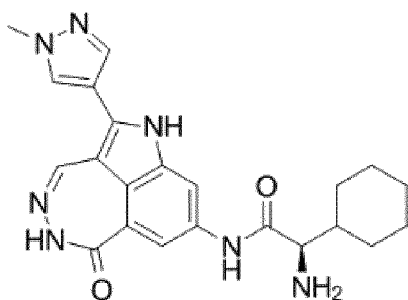
В некоторых вариантах осуществления, способ лечения рака дополнительно включает совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств.

Химиотерапевтические средства, которые могут быть совместно введены с соединениями по изобретению, включают: АВТ-263, аминоклотеимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, AZD5363, вакцину бациллы Кальметта-Герена (bсg), бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кампотecin, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, кобиметиниб, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубин, деметоксивиридин, дексаметазон, дихлорацетат, диенэстрол, диэтилstilбестрол, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флуорокортизон, фторурацил и 5-фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, LY2603618, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин (например, метформин HCl), метотрексат, милтефозин, митомицин, митотан, митоксантрон, MK2206, нилутамид, нокадазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, пазопаниб, перифозин, PF-04691502, PF477736, пликамицин, помалидомид, порфирин, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, ромидепсин, селуметиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, тамоксифен, темозоломид, темсилолимус, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, титаноцена дихлорид, топотекан, траметиниб, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин и вориностат (SANA).

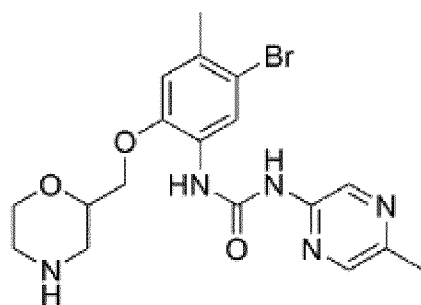
Например, химиотерапевтические средства, которые могут быть совместно введены с соединениями по изобретению, включают: аминоклотеимид, амсакрин, анастрозол, аспарагиназу, bсg, бикалутамид, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, бусульфан, кампотecin, капецитабин, карбоплатин, карфилзомиб, кармустин, хлорамбуцил, хлорохин, цисплатин, кладрибин, клодронат, колхицин, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин,

дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, деметоксивиридин, дихлорацетат, диэнострол, диэтилстилбестрол, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эстрадиол, эстрамустин, этопозид, эверолимус, экземестан, филграстим, флударабин, флудрокортисон, фторурацил, флуоксиместерон, флутамид, гемцитабин, генистеин, гозерелин, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, интерферон, иринотекан, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид, левамизол, ломустин, лонидамин, мехлорэтамин, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метформин (например, метформина гидрохлорид), метотрексат, митомицин, митотан, митоксантрон, нилутамид, нокадазол, октреотид, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, пентостатин, перифозин, пликамицин, помалидомид, порфимер, прокарбазин, ралтитрексед, ритуксимаб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сурамин, тамоксифен, темозоломид, темсиролиму, тенипозид, тестостерон, талидомид, тиогуанин, тиотепу, титаноцена дихлорид, топотекан, трастузумаб, третиноин, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин. В конкретных вариантах осуществления, химиотерапевтическое средство представляет собой цисплатин. В конкретных вариантах осуществления, дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор СНК1. В конкретных вариантах осуществления, дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой алкилирующее средство.

"PF477736" относится к следующей структуре, которая, по меньшей мере, производится фирмой Sigma-Aldrich (номер по каталогу PZ0186):



"LY2603618" относится к следующей структуре, которая, по меньшей мере, производится фирмой Sigma-Aldrich (номер по каталогу SML2855):



Для лечения рака было разработано много комбинированных терапий. В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут быть введены совместно при

проведении комбинированной терапии. Примеры комбинированной терапии, при которой могут совместно введены соединения по изобретению, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Типичные комбинированные терапии для лечения рака.

Название	Терапевтические средства
ABV	доксорубицин, блеомицин, винбластин
ABVD	доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин
AC (молочная железа)	доксорубицин, циклофосфамид
AC (саркома)	доксорубицин, цисплатин
AC (Neuroblastoma)	циклофосфамид, доксорубицин
ACE	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
ACe	циклофосфамид, доксорубицин
AD	доксорубицин, дакарбазин
AP	доксорубицин, цисплатин
ARAC-DNR	цитарабин, даунорубицин
B-CAVe	блеомицин, ломустин, доксорубицин, винбластин
BCVPP	кармустин, циклофосфамид, винбластин, прокарбазин, преднизон
BEACOPP	блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон, филграстим
BEP	блеомицин, этопозид, цисплатин
BIP	блеомицин, цисплатин, ифосфамид, месна
BOMP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
CA	цитарабин, аспарагиназа
CABO	цисплатин, метотрексат, блеомицин, винкристин
CAF	циклофосфамид, доксорубицин, фторурацил
CAL-G	циклофосфамид, даунорубицин, винкристин, преднизон, аспарагиназа
CAMP	циклофосфамид, доксорубицин, метотрексат, прокарбазин
CAP	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CaT	карбоплатин, паклитаксел
CAV	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин
CAVE ADD	сав и этопозид
CA-VP16	циклофосфамид, доксорубицин, этопозид
CC	циклофосфамид, карбоплатин

CDDP/VP-16	цисплатин, этопозид
CEF	циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил
CEPP(B)	циклофосфамид, этопозид, преднизон, вместе или без блеомицина
CEV	циклофосфамид, этопозид, винкристин
CF	цисплатин, фторурацил или карбоплатин фторурацил
CHAP	циклофосфамид или циклофосфамид, алтретамин, доксорубицин, цисплатин
ChlVPP	хлорамбуцил, винбластин, прокарбазин, преднизон
CHOP	циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон
CHOP-BLEO	добавление блеомицина к chop
CISCA	циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин
CLD-BOMP	блеомицин, цисплатин, винкристин, митомицин
CMF	метотрексат, фторурацил, циклофосфамид
CMFP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, преднизон
CMFVP	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
CMV	цисплатин, метотрексат, винбластин
CNF	циклофосфамид, митоксантрон, фторурацил
CNOP	циклофосфамид, митоксантрон, винкристин, преднизон
COB	цисплатин, винкристин, блеомицин
CODE	цисплатин, винкристин, доксорубицин, этопозид
COMLA	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, лейковорин, цитарабин
COMP	циклофосфамид, винкристин, метотрексат, преднизон
Cooper Regimen	циклофосфамид, метотрексат, фторурацил, винкристин, преднизон
COP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
COPE	циклофосфамид, винкристин, цисплатин, этопозид
COPP	циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон
CP(хронический лимфолейкоз)	хлорамбуцил, преднизон
CP (рак яичников)	циклофосфамид, цисплатин
CT	цисплатин, паклитаксел

CVD	цисплатин, винбластин, дакарбазин
CVI	карбоплатин, этопозид, ифосфамид, месна
CVP	циклофосфамид, винкристин, преднизон
CVPP	ломустин, прокарбазин, преднизон
CYVADIC	циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дакарбазин
DA	даунорубицин, цитарабин
DAT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DAV	даунорубицин, цитарабин, этопозид
DCT	даунорубицин, цитарабин, тиогуанин
DHAP	цисплатин, цитарабин, дексаметазон
DI	доксорубицин, ифосфамид
DTIC/Тамоксифен	дакарбазин, тамоксифен
DVP	даунорубицин, винкристин, преднизон
EAP	этопозид, доксорубицин, цисплатин
EC	этопозид, карбоплатин
EFP	этопозид, фторурацил, цисплатин
ELF	этопозид, лейковорин, фторурацил
EMA 86	митоксантрон, этопозид, цитарабин
EP	этопозид, цисплатин
EVA	этопозид, винбластин
FAC	фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид
FAM	фторурацил, доксорубицин, митомицин
FAMTX	метотрексат, лейковорин, доксорубицин
FAP	фторурацил, доксорубицин, цисплатин
F-CL	фторурацил, лейковорин
FEC	фторурацил, циклофосфамид, эпирубицин
FED	фторурацил, этопозид, цисплатин
FL	флутамид, лейпролид
FZ	флутамид, имплант гозерелина ацетата
HDMTX	метотрексат, лейковорин
Hexa-CAF	алтретамин, циклофосфамид, метотрексат, фторурацил
ICE-T	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, паклитаксел, месна
IDMTX/6-MP	метотрексат, меркаптопурин, лейковорин
IE	ифосфамид, этопозид, месна

IfoVP	ифосфамид, этопозид, месна
IPA	ифосфамид, цисплатин, доксорубицин
M-2	винкристин, кармустин, циклофосфамид, преднизон, мелфалан
MAC-III	метотрексат, лейковорин, дактиномицин, циклофосфамид
MASS	метотрексат, доксорубицин, циклофосфамид, ломустин
MACOP-B	метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, преднизон
MAID	месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин
m-BACOD	блеомицин, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, дексаметазон, метотрексат, лейковорин
MBC	метотрексат, блеомицин, цисплатин
MC	митоксантрон, цитарабин
MF	метотрексат, фторурацил, лейковорин
MICE	ифосфамид, карбоплатин, этопозид, месна
MINE	месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид
mini-BEAM	кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан
MOBP	блеомицин, винкристин, цисплатин, митомицин
MOP	хлорметин, винкристин, прокарбазин
MOPP	хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизон
MOPP/ABV	хлорметин, винкристин, прокарбазин, преднизон, доксорубицин, блеомицин, винбластин
MP (множественная миелома)	мелфалан, преднизон
MP (рак предстательной железы)	митоксантрон, преднизон
MTX/6-MO	метотрексат, меркаптопурин
MTX/6-MP/VP	метотрексат, меркаптопурин, винкристин, преднизон
MTX-CDDPAdr	метотрексат, лейковорин, цисплатин, доксорубицин
MV (рак молочной железы)	митомицин, винбластин
MV (острый миелоцитарный лейкоз)	митоксантрон, этопозид
M-VAC Метотрексат	винбластин, доксорубицин, цисплатин

MVP Митомицин	винбластин, цисплатин
MVPP	хлорметин, винбластин, прокарбазин, преднизон
NFL	митоксантрон, фторурацил, лейковорин
NOVP	митоксантрон, винбластин, винкристин
OPA	винкристин, преднизон, доксорубицин
OPPA	добавляют прокарбазин к OPA.
PAC	цисплатин, доксорубицин
PAC-I	цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид
PA-CI	цисплатин, доксорубицин
PC	паклитаксел, карбоплатин или паклитаксел, цисплатин
PCV	ломустин, прокарбазин, винкристин
PE	паклитаксел, эстрамустин
PFL	цисплатин, фторурацил, лейковорин
POC	преднизон, винкристин, ломустин
ProMACE	преднизон, метотрексат, лейковорин, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид
ProMACE/cytaBOM	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, цитарабин, блеомицин, винкристин, метотрексат, лейковорин, ко-тримоксазол
PRoMACE/MOPP	преднизон, доксорубицин, циклофосфамид, этопозид, хлорметин, винкристин, прокарбазин, метотрексат, лейковорин
Pt/VM	цисплатин, тенипозид
PVA	преднизон, винкристин, аспарагиназа
PVB	цисплатин, винбластин, блеомицин
PVDA	преднизон, винкристин, даунорубицин, аспарагиназа
SMF	стрептозоцин, митомицин, фторурацил
TAD	хлорметин, доксорубицин, винбластин, винкристин, блеомицин, этопозид, преднизон
TCF	паклитаксел, цисплатин, фторурацил
TIP	паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин
TTT	метотрексат, цитарабин, гидрокортизон
Торо/CTX	циклофосфамид, топотекан, месна

VAB-6	циклофосфамид, дактиномицин, винбластин, цисплатин, блеомицин
VAC	винкристин, дактиномицин, циклофосфамид
VACAdr	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дактиномицин, винкристин
VAD	винкристин, доксорубицин, дексаметазон
VATH	винбластин, доксорубицин, тиотепа, флуоксиместерон
VBAP	винкристин, кармустин, доксорубицин, преднизон
VBCMP	винкристин, кармустин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VC	винорелбин, цисплатин
VCAP	винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, преднизон
VD	винорелбин, доксорубицин
VelP	винбластин, цисплатин, ифосфамид, месна
VIP	этопозид, цисплатин, ифосфамид, месна
VM	митомицин, винбластин
VMCP	винкристин, мелфалан, циклофосфамид, преднизон
VP	этопозид, цисплатин
V-TAD	этопозид, тиогуанин, даунорубицин, цитарабин
5+2	цитарабин, даунорубицин, митоксантрон
7+3	цитарабин вместе с даунорубицином или идарубицином или митоксантроном
"8 в 1"	метилпреднизолон, винкристин, ломустин, прокарбазин, гидроксимочевина, цисплатин, цитарабин, дакарбазин

В некоторых вариантах осуществления, совместно вводимое химиотерапевтическое средство представляет собой иммунотерапевтическое противораковое средство, такое как ингибитор CTLA-4, индоламин-2,3-диоксигеназы и/или PD-1/PD-L1.

В конкретных вариантах осуществления, совместное введение ингибитора (ингибиторов) МК2 формулы I с одним или более дополнительным терапевтическим средством (средствами) (например, с одним или более дополнительным химиотерапевтическим средством (средствами)) позволяет достигать повышенной эффективности по сравнению с каждым индивидуальным введением ингибитора МК2 (например, соединения формулы I) или одного или более дополнительного терапевтического средства (средств). В таких конкретных вариантах осуществления, совместное введение позволяет достигать аддитивного эффекта, когда аддитивный эффект предполагает сумму каждого из эффектов индивидуального введения ингибитора МК2 и

одного или более дополнительного терапевтического средства (средств). В конкретных вариантах осуществления, совместное введение позволяет достигать синергетического эффекта.

В конкретных вариантах осуществления, ингибитор МК2 и одно или более дополнительных химиотерапевтических средств вводят одновременно. В альтернативных вариантах осуществления, одно или более дополнительных химиотерапевтических средств вводят в интервале от приблизительно 5 минут до приблизительно 168 часов до или после введения ингибитора МК2.

В конкретных вариантах осуществления, в изобретении предлагаются способы ингибирования пролиферации раковых клеток, включающие контактирование раковых клеток с эффективным количеством соединения формулы I.

В изобретении также предлагаются способы ингибирования активности МК2 в клетках, включающие контактирование клеток с соединением формулы I. В конкретных вариантах осуществления, клетки представляют собой раковые клетки. Такие способы могут быть осуществлены *in vivo* или *in vitro*.

В изобретении также предлагается способ лечения или предотвращения метаболического нарушения, включающий введение субъекту соединения формулы I. В конкретных вариантах осуществления, метаболическое нарушение представляет собой диабет, резистентность к инсулину, ожирение или метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления, диабет является диабетом I типа, диабетом II типа или гестационным диабетом. В некоторых вариантах осуществления, лечение или предотвращение воздействует на гликогенолиз или гликонеогенез у субъекта. В некоторых вариантах осуществления, лечение или предотвращение приводит к снижению продукции глюкозы в печени, гипергликемии, жирового гепатоза, резистентности к инсулину, ассоциированного с резистентностью к инсулину воспаления, ассоциированной с резистентностью к инсулину дислипидемии или любой их комбинации, у субъекта.

В конкретных вариантах осуществления, например, способов лечения диабета, способ дополнительно включает совместное введение одного или более дополнительных противодиабетических средств. Противодиабетические средства, которые могут быть совместно введены с соединениями по изобретению, включают, но этим не ограничивая, сульфонилмочевину, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы (TZDs), ингибиторы дипептидилпептидазы (ингибиторы DPP-4), стимуляторы секреции инсулина на основе сульфонилмочевины, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (аналоги GLP-1) и инсулин. Более конкретно, противодиабетические средства включают, но этим не ограничивая, метформин (метформин HCl), глибурид, глимепирид, глипирид, глипизид, хлорпропамид, гликлазид, акарбозу, миглитол, пиоглитазон, троглитазон, розиглитазон, изаглитазон, мураглитазар, пелиглитазар, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, дутоглиптин, дутоглиптин, репаглинид, натеглинид, митиглиндин, эксенатид, лираглутид, албиглутид и инсулин. В конкретных

предпочтительных вариантах осуществления, одно или более дополнительных противодиабетических средств включает метформин.

III. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В конкретных вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

Композиции и способы по настоящему изобретению могут применяться для лечения индивидуума, нуждающегося в этом. В конкретных вариантах осуществления, индивидуумом является млекопитающее, такое как человек или не принадлежащее к человеческому роду млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или соединение предпочтительно вводить в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В данной области хорошо известны фармацевтически приемлемые носители и они включают, например, водные растворы, такие как вода или забуференный физиологический раствор, или другие растворители или среды, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности, для инвазивных способов введения (то есть таких способов, как инъекция или имплантация, которые позволяют осуществлять перенос или диффузию через эпителиальный барьер), водный раствор является апиогенным или практически апиогенным. Могут быть подобраны соответствующие вспомогательные вещества, например, для осуществления замедленного высвобождения лекарственного средства или для избирательного воздействия на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть представлена в лекарственной форме с разовой дозой, такой как таблетка, капсула (в том числе капсула с частицами, покрытыми дивалпроексом натрия, и желатиновая капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофилизат для растворения, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и другие подобные лекарственные формы. Композиция может также быть представлена в виде системы трансдермальной доставки, например, в виде кожного пластыря. Композиция может быть также представлена в форме раствора, используемого для местного применения, такого как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать физиологически приемлемые вещества, действие которых позволяет, например, стабилизировать, увеличивать растворимость или увеличивать абсорбцию соединения, такого как соединение по изобретению. Такие физиологически приемлемые вещества включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатообразующие реагенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или вспомогательные вещества. Выбор фармацевтически приемлемого носителя, в том числе физиологически приемлемого вещества, зависит, например, от способа введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция

может представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикроэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение по изобретению. Липосомы, например, содержащие фосфолипиды или другие липиды, являются нетоксичными, физиологически приемлемыми и метаболизируемыми носителями, которые относительно просто изготавливать и вводить.

Используемая в изобретении фраза "фармацевтически приемлемые" относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые, на основе результатов тщательной медицинской оценки, могут применяться при контакте с тканями человека и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другие проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению пользы к риску.

Используемая в изобретении фраза "фармацевтически приемлемый носитель" обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или среду, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле его совместимости с другими ингредиентами препарата и отсутствия вероятности нанесения вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразную трагакантовую камедь; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы; и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Фармацевтическая композиция (препарат) может быть введена субъекту любым из целого ряда способов введения, в том числе, например, перорально (например, в форме водных или неводных растворов или суспензий, таблеток, капсул (включая капсулы с частицами, покрытыми дивалпроексом натрия, и желатиновые капсулы), болюсов, порошков, гранул, паст для нанесения на язык); путем всасывания через слизистую оболочку полости рта (например, сублингвально); анально, ректально или вагинально (например, в форме пессария, крема или пены); парентерально (в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно или интратекально в форме, например,

стерильного раствора или суспензии); назально; интраперитонеально; подкожно; трансдермально (например, в форме пластыря, наложенного на кожу); и местно (например, в форме крема, мази или спрея, наносимого на кожу, или в форме глазных капель). Соединение также может быть приготовлено для ингаляции. В конкретных вариантах осуществления, соединение может быть просто растворено или суспендировано в стерильной воде. Подробности о подходящих способах введения и композициях, подходящих для этих способов, можно найти, например, в патентных документах U.S. Pat. Nos. 6110973, 5731000, 5541231, 5427798, 5358970 и 4172896, а также в цитируемых в них патентных документах.

Композиции могут быть представлены в лекарственной форме с разовой дозой и могут быть приготовлены любыми методами, хорошо известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения лекарственной формы с разовой дозой, будет изменяться в зависимости от подвергаемого лечению пациента и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя с целью получения лекарственной формы с разовой дозой, обычно будет составлять такое количество соединения, которое оказывает терапевтическое действие. Как правило, в расчете на сто процентов, это количество составляет от приблизительно 1 до приблизительно девяноста девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно, от приблизительно 10 до приблизительно 30 процентов.

Методы приготовления этих лекарственных форм или композиций включают стадию смешения активного соединения, такого как соединение по изобретению, с носителем и, необязательно, с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Как правило, лекарственные формы приготавливают путем однородного и тщательного смешивания соединения по настоящему изобретению с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и с теми и другими, а затем, при необходимости, придания продукту соответствующей формы.

Лекарственные формы по изобретению, применяемые для перорального введения, могут быть представлены в форме капсул (включая капсулы с частицами, покрытыми дивалпроексом натрия, и желатиновые капсулы), крахмальных облаток, пилюль, таблеток, пастилок (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), лиофилизатов, порошков, гранул или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии масло-в-воде или вода-в-масле, или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахарозы и аравийской камеди) и/или жидкости для полоскания рта и в других подобных формах, каждая из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Композиции или соединения также можно вводить в форме болюса, электуария или пасты.

Для приготовления твердых лекарственных форм для перорального введения (капсул (в том числе капсул с частицами, покрытыми дивалпроексом натрия, и желатиновых капсул), таблеток, пилюль, драже, порошков, гранул и других подобных форм), активный ингредиент смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или с любым из следующих веществ: (1) наполнителями или вспомогательными веществами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнителями, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедлителями растворения, такими как парафин; (6) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающими средствами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; (10) комплексообразователями, такими как модифицированные и немодифицированные циклодекстрины; и (11) окрашивающими веществами. В случае капсул (в том числе капсул с частицами, покрытыми дивалпроексом натрия, и желатиновых капсул), таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также содержать буферные вещества. Твердые композиции аналогичного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и другие подобные вещества.

Таблетка может быть изготовлена прессованием или формованием, необязательно, вместе с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть приготовлены с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, гликолята натрия крахмала или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного вещества или диспергирующего вещества. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования на подходящем оборудовании смеси порошкообразного соединения, увлажненного с помощью инертного жидкого разбавителя.

Таблетки и другие твердые лекарственные формы фармацевтических композиций, такие как драже, капсулы (в том числе капсулы с частицами, покрытыми дивалпроексом натрия, и желатиновые капсулы), пилюли и гранулы, необязательно, могут иметь насечки или быть приготовлены с нанесенными покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, известные в области создания фармацевтических препаратов. Кроме того, они могут быть приготовлены так, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них

активного ингредиента с использованием, например, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных пропорциях для обеспечения желаемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих веществ в виде стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед использованием. Эти композиции могут также, необязательно, содержать затемняющие вещества, и могут представлять собой композицию, которая высвобождает активный ингредиент (ингредиенты) только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры инкапсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также находиться в микрокапсулированной форме, при необходимости, вместе с одним или несколькими описанными выше вспомогательными веществами.

Жидкие лекарственные формы, применяемые для перорального введения, включают фармацевтически приемлемые эмульсии, лиофилизаты для растворения, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного ингредиента жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, циклодекстрины и их производные, солюбилизующие вещества и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие вещества, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подсластители, вещества, корректирующие вкус и запах лекарственного средства, окрашивающие вещества, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие вещества, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, *сложные эфиры* полиэтоксилированного сорбита и полиэтоксилированного *сорбитана*, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакантовая камедь и их смеси.

Лекарственные формы фармацевтических композиций для ректального, вагинального или уретрального введения могут быть представлены в форме суппозиториев, которые могут быть приготовлены путем смешения одного или более активных соединений с одним или более подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, которые являются твердыми при комнатной температуре, но

жидкими при температуре тела и, следовательно, будут плавиться в прямой кишке или вагинальной полости и высвободить активное соединение.

Лекарственные формы фармацевтических композиций для введения в рот могут быть представлены в форме жидкости для полоскания рта или спрея для полости рта, или мази для полости рта.

В качестве варианта или дополнительно, композиции могут быть приготовлены для доставки через катетер, стент, провод или другое устройство с внутренним просветом. Доставка через такие устройства может, в частности, применяться для доставки в мочевой пузырь, уретру, мочеточник, прямую кишку или кишечник.

Лекарственные формы, которые применяют для вагинального введения также включают вагинальные суппозитории, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, по поводу которых известно, что они подходят для этих целей.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и лекарственные формы для ингаляции. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакантовая камедь, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо активного соединения, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри обладают дополнительным преимуществом, обусловленным возможностью контролируемой доставки соединения по настоящему изобретению в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования активного соединения в соответствующей среде. Для увеличения потока соединения через кожу могут быть также использованы способствующие всасыванию вещества. Скорость такого потока может контролироваться либо путем использования контролирующей скорость мембраны, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и другие подобные формы также входят в объем настоящего изобретения. Примеры офтальмологических лекарственных форм описаны в патентных документах U.S. Publication Nos. 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 и 2005/004074, и U.S. Patent No. 6583124, содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылки на них. Если это является желательным, то жидким офтальмологическим лекарственным формам придают свойства, сходные со свойствами слезной жидкости, водянистой влаги или

стекловидного тела, или совместимые с такими жидкостями. Предпочтительным способом введения является местное введение (например, местное введение, такое как глазные капли, или введение через имплантат).

Используемые в изобретении фразы "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" обозначают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и которые включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, интраартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, интракардиальную, интрадермальную, интраперитонеальную, транстрахеальную, подкожную, внутрикожную, внутрисуставную, подкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию. Фармацевтические композиции, применяемые для парентерального введения, включают одно или несколько активных соединений в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть преобразованы в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые придают лекарственной форме изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие вещества.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и другие подобные полиолы) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может быть обеспечена, например, за счет использования покрывающих материалов, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов может быть обеспечено путем добавления различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и других подобных средств. Также может быть желательным введение в композиции изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и другие подобные вещества. Кроме того, может быть достигнуто пролонгированное всасывание инъекционной лекарственной формы путем введения веществ, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, для пролонгирования действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание препарата при подкожном или внутримышечном введении. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, плохо растворимого в воде. В этом случае,

скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера и формы кристаллов. В качестве варианта, отсроченное всасывание вводимой парентерально лекарственной формы достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном носителе.

Депо-формы для инъекций приготавливают путем формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых 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 полиортоэфиры и полиангидриды. Депо-формы для инъекций также приготавливают путем включения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Для применения в способах по настоящему изобретению, активные соединения могут быть введены непосредственно или в форме фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99,5% (более предпочтительно, от 0,5 до 90%) активного ингредиента в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Способы введения могут быть также осуществлены с использованием перезаряжаемых или биоразлагаемых устройств. В последние годы были разработаны и испытаны *in vivo* различные полимерные устройства для контролируемой доставки лекарственных средств, в том числе белковые биофармацевтические препараты. Целый ряд биосовместимых полимеров (в том числе гидрогели), включая как биоразлагаемые, так и неразлагаемые полимеры, могут быть использованы для формирования имплантата для замедленного высвобождения соединения в конкретно заданном месте.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях можно изменять, для того чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на организм пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, в том числе от активности конкретного соединения или комбинации используемых соединений, или их сложного эфира, соли или амида, способа введения, времени введения, скорости выведения конкретно используемого соединения (соединений), продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в комбинации с конкретно используемым соединением (соединениями), возраста, пола, массы тела, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей истории болезни пациента, подвергаемого лечению, и от других подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Врач или ветеринар обычной квалификации может легко определить и прописать терапевтически эффективное количество требуемой фармацевтической композиции.

Например, врач или ветеринар могут сначала назначить дозы фармацевтической композиции или соединения при уровнях ниже тех, которые требуются для достижения желаемого терапевтического эффекта, и затем постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут требуемый эффект. Под "терапевтически эффективным количеством" подразумевается количество соединения, которое является достаточным для достижения требуемого терапевтического эффекта. Обычно следует иметь в виду, что эффективное количество соединения будет изменяться в зависимости от массы тела, пола, возраста и истории болезни субъекта. Другие факторы, которые влияют на эффективное количество, могут включать, но этим не ограничивая, тяжесть состояния пациента, подвергнутое лечению заболевание, стабильность соединения и, при желании, другой тип терапевтического средства, вводимого с соединением по изобретению. Более высокая суммарная доза может быть доставлена путем многократного введения лекарственного средства. Методы определения эффективности и дозирования известны специалистам в данной области (Isselbacher et al. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882, содержание этой публикации включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее).

Как правило, подходящей суточной дозой активного соединения, используемого в композициях и способах по изобретению, будет такое количество соединения, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для достижения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от описанных выше факторов.

В случае необходимости, эффективная суточная доза активного соединения может быть введена в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более субдоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение суток, необязательно, в лекарственных формах с разовой дозировкой. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, активное соединение может быть введено два или три раза в сутки. В предпочтительных вариантах осуществления, активное соединение может быть введено один раз в сутки.

Пациентом, подвергающимся такому лечению, является любое нуждающееся в таком лечении животное, в том приматы, в частности, люди, и другие млекопитающие, такие как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; и домашняя птица и домашние животные в целом.

В конкретных вариантах осуществления, соединения по изобретению могут применяться в форме монотерапии или вводится совместно с другим типом терапевтического средства. Используемая в настоящем изобретении фраза "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, при которой второе соединение вводят в промежуток времени, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще оказывает воздействие на организм (например, два соединения одновременно оказывают воздействие на пациента, что может приводить к синергетическим эффектам двух соединений). Например, различные терапевтические соединения могут быть введены либо в одной и той же лекарственной

форме, либо в отдельных лекарственных формах, либо одновременно, либо последовательно. В конкретных вариантах осуществления, различные терапевтические соединения могут быть введены с интервалом времени между ними, составляющим одним час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделю. При этом, у индивидуума, подвергающегося такому лечению, может быть достигнут положительный эффект от комбинированного воздействия различных терапевтических соединений.

В конкретных вариантах осуществления, совместное введение соединений по изобретению с одним или более дополнительными терапевтическими средствами (например, одним или более дополнительными химиотерапевтическими средствами) позволяет достигать более высокой эффективности по сравнению с каждым отдельным введением соединения по изобретению (например, соединения формулы I) или одного или более дополнительных терапевтических средств. В таких конкретных вариантах осуществления, совместное введение обеспечивает достижение аддитивного эффекта, где аддитивный эффект представляет собой сумму каждого из эффектов индивидуального введения соединения по изобретению и индивидуального введения одного или более дополнительных терапевтических средств.

Это изобретение включает применение фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению в композициях и способах по настоящему изобретению. Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" включает соли, образованные из неорганических или органических кислот, включающих, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, бензойную, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие подобные кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых соотношение молекул, составляющих соль, не равно 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы хлористоводородной кислоты на молекулу соединения формулы I. В качестве другого примера, соль может содержать менее одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соединения формулы I на молекулу винной кислоты.

В дополнительных вариантах осуществления, рассматриваемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли алкил-, диалкил-, триалкил- или тетраалкиламмония. В конкретных вариантах осуществления, рассматриваемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли L-аргинина, бенентамина, бензатина, бетаина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолamina, диэтиламина, 2-(диэтиламино)этанола, этаноламина, этилендиамина, N-метилглюкамина, гидабамина, 1H-имидазола, лития, L-лизина, магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, натрия, триэтанолamina, трометамина и цинка. В

конкретных вариантах осуществления, рассматриваемые соли по изобретению включают, но этим не ограничивая, соли Na, Ca, K, Mg, Zn или других металлов.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот также могут существовать в виде различных сольватов, например, с водой, метанолом, этанолом, диметилформамидом и другими подобными растворителями. Могут быть также приготовлены смеси таких сольватов. Источником образования такого сольвата может быть используемый при кристаллизации растворитель, используемый при получении соединения или его кристаллизации растворитель, или добавленный растворитель к этому используемому растворителю. В композициях также могут присутствовать смачивающие вещества, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также окрашивающие вещества, присадки для облегчения выемки таблеток из форм, вещества для нанесения покрытий, вещества, корректирующие вкус и запах лекарственного средства, и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и другие подобные вещества; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и другие подобные вещества; и (3) вещества, образующие хелаты с металлами, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и другие подобные вещества.

IV. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин "ацил" является общепринятым и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)-, предпочтительно, алкилC(O)-.

Термин "ациламино" является общепринятым и относится к аминогруппе, замещенной с помощью ацильной группы, и может быть представлен, например, формулой гидрокарбилC(O)NH-.

Термин "ацилокси" является общепринятым и относится к группе, представленной общей формулой гидрокарбилC(O)O-, предпочтительно, алкилC(O)O-.

Термин "алкокси" относится к алкильной группе, предпочтительно, к низшей алкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород. Типичные алкоксильные группы включают метокси, -OCF₃, этокси, пропокси, третбутокси и другие подобные алкоксильные группы.

Термин "циклоалкилокси" относится к циклоалкильной группе, имеющей присоединенный к ней кислород.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью алкоксильной группы, и может быть представлен общей формулой алкил-O-алкил.

Термин "алкиламиноалкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью алкиламиногруппы.

Используемый в изобретении термин "алкенил" относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь, и предполагается, что он включает как "незамещенные алкенилы", так и "замещенные алкенилы", при этом последние из которых относятся к алкенильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах алкенильной группы. Такие заместители могут находиться на одном или более углеродах, которые участвуют или не участвуют в образовании одной или более двойных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, предусмотренные для алкильных групп, описанные ниже, за исключением тех случаев, когда в результате нарушается стабильность соединения. Например, предполагается замещение алкенильных групп с помощью одной или более алкильных, карбоциклических, арильных, гетероциклических или гетероарильных групп.

"Алкильная" группа или "алкан" представляет собой линейный или разветвленный неароматический углеводород, который является полностью насыщенным. Как правило, линейная или разветвленная алкильная группа имеет от 1 до приблизительно 20 углеродных атомов, предпочтительно, от 1 до приблизительно 10, если не определено иначе. Примеры линейных или разветвленных алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, вторбутил, третбутил, пентил, гексил, пентил и октил. C₁-C₆ линейную или разветвленную алкильную группу также называют "низшей алкильной" группой.

Кроме того, предполагается, что термин "алкил" (или "низший алкил"), используемый в описании, примерах и пунктах формулы изобретения, включает как "незамещенные алкилы", так и "замещенные алкилы", при этом последние относятся к алкильным фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах углеводородного скелета. Если не указано иное, то такие заместители могут включать, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфамойл, сульфонамидо, сульфонил, гетероциклил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Для специалистов в данной области является очевидным, что фрагменты, замещенные на углеводородной цепи, могут сами быть замещенными, в соответствующих случаях. Например, заместители в замещенном алкиле могут включать замещенные и незамещенные формы амино, азидо, имино, амидо, фосфорила (в том числе фосфоната и фосфината), сульфонила (в том числе сульфата, сульфонамидо, сульфамойла и сульфоната), и силильных групп, а также простых эфиров, алкилтио, карбониллов (в том числе кетонов, альдегидов, карбоксилатов и сложных эфиров), -CF₃, -CN и других подобных групп. Типичные замещенные алкилы описаны ниже. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены с помощью алкилов, алкенилов, алкокси, алкилтио, аминоалкилов, карбонилзамещенных алкилов, -CF₃, -CN, и других подобных групп.

Подразумевается, что термин "C_{x-y}", при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, включает

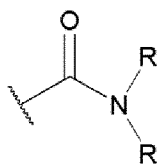
группы, которые содержат от x до y углеродных атомов в цепи. Например, термин " C_{x-y} алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включающим линейные алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от x до y углеродов в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил, и другие подобные группы. C_0 алкил обозначает водород, когда группа находится в конечном положении, если химическая связь является внутренней. Термины " C_{2-y} алкенил" и " C_{2-y} алкинил" относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению описанным выше алкилам, но которые содержат, по меньшей мере, одну двойную или тройную связь, соответственно.

Используемый в изобретении термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной с помощью, по меньшей мере, одной алкильной группы.

Используемый в изобретении термин "алкилтио" относится к тиольной группе, замещенной с помощью алкильной группы, и может быть представлен общей формулой алкил-S-.

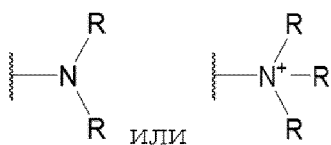
Используемый в изобретении термин "алкинил" относится к алифатической группе, содержащей, по меньшей мере, одну тройную связь, и предполагается, что он включает как "незамещенные алкинилы", так и "замещенные алкинилы", при этом последние относятся к алкинильным фрагментам, имеющие заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах алкинильной группы. Такие заместители могут находиться на одном или более углеродах, которые принимают участие или не принимают участие в образовании тройных связей. Кроме того, такие заместители включают все заместители, которые были рассмотрены для описанных выше алкильных групп, за исключением тех случаев, когда в результате нарушается стабильность соединения. Например, предполагается замещение алкинильных групп с помощью одной или более алкильных, карбоциклических, арильных, гетероциклических или гетероарильных групп.

Используемый в изобретении термин "амид" относится к группе



где каждый R независимо представляет водород или гидрокарбильную группу, или два R, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термины "амин" и "амино" являются общепринятыми и относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам, и их солям, например, к фрагменту, который может быть представлен как



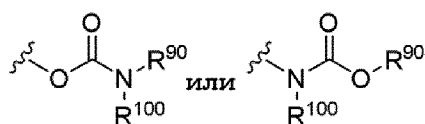
где каждый R независимо представляет водород или гидрокарбильную группу, или два R, взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, формируют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Используемый в изобретении термин "аминоалкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью аминогруппы.

Используемый в изобретении термин "аралкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью арильной группы.

Используемый в изобретении термин "арил" включает замещенные или незамещенные моноциклические ароматические группы, в которых каждый атом в кольце является углеродом. Предпочтительно, когда кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно, 6-членное кольцо. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более углеродов являются общими для двух примыкающих друг к другу колец, где, по меньшей мере, одно из колец является ароматическим, а другие циклические кольца, могут быть, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и другие подобные соединения.

Термин "карбамат" является общепринятым и относится к группе



где R^{90} и R^{100} независимо представляют водород или гидрокарбильную группу, такую как алкильная группа, или R^{90} и R^{100} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре. Используемые в изобретении термины "карбоцикл" и "карбоциклический" относятся к насыщенному или ненасыщенному кольцу, в котором каждый атом кольца является углеродом. Термин карбоцикл включает как ароматические карбоциклы, так и неароматические карбоциклы. Неароматические карбоциклы включают как циклоалкановые кольца, в которых все углеродные атомы являются насыщенными, так и циклоалкеновые кольца, которые содержат, по меньшей мере, одну двойную связь. "Карбоцикл" включает 5-7 членные моноциклические и 8-12 членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Карбоцикл включает бициклические молекулы, в которых один, два или три, или более атомов совместно используются в двух кольцах. Термин "конденсированный карбоцикл" относится к бициклическому карбоциклу, в котором каждое из колец совместно используют два смежных атома с другим кольцом.

Каждое кольцо конденсированного карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В типичном варианте осуществления, ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсированным с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, с циклогексаном, цикlopентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если она не противоречит требованиям валентности, включено в определение карбоцикла. Примеры "карбоциклов" включают цикlopентан, циклогексан, бицикло[2,2,1]гептан, 1,5-циклооктадиен, 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин, бицикло[4,2,0]окт-3-ен, нафталин и адамантан. Типичные конденсированные карбоциклы включают декалин, нафталин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, бицикло[4,2,0]октан, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-инден и бицикло[4,1,0]гепт-3-ен. "Карбоциклы" могут быть замещены в любом одном или более положениях, способных нести атом водорода.

"Циклоалкильная" группа представляет собой циклический углеводород, который является полностью насыщенным. "Циклоалкил" включает моноциклические и бициклические кольца. Обычно, моноциклическая циклоалкильная группа имеет от 3 до приблизительно 10 углеродных атомов, чаще всего, от 3 до 8 углеродных атомов, если не определено иное. Второе кольцо бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические молекулы, в которых один, два или три, или более атомов совместно используются в двух кольцах. Термин "конденсированный циклоалкил" относится к бициклическому циклоалкилу, в котором каждое из колец совместно используют два смежных атома с другим кольцом. Второе кольцо конденсированного бициклического циклоалкила может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. "Циклоалкенильная" группа представляет собой циклический углеводород, содержащий одну или более двойных связей.

Используемый в изобретении термин "карбоциклилалкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью карбоциклической группы.

Термин "карбонат" является общепринятым и относится к группе $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, где R^{10} представляет гидрокарбильную группу.

Используемый в изобретении термин "карбокси" относится к группе, представленной формулой $-\text{CO}_2\text{H}$.

Используемый в изобретении термин "сложный эфир" относится к группе $-\text{C(O)OR}^{10}$, где R^{10} представляет гидрокарбильную группу.

Используемый в изобретении термин "простой эфир" относится к гидрокарбильной группе, связанной через кислород с другой гидрокарбильной группой. Соответственно, простой эфирный заместитель гидрокарбильной группы может представлять собой гидрокарбил-О-. Простые эфиры могут быть либо симметричными, либо несимметричными. Примеры простых эфиров включают, но этим не ограничивая, гетероцикл-О-гетероцикл и арил-О-гетероцикл. Простые эфиры включают

"алкоксиалкильные" группы, которые могут быть представлены общей формулой алкил-О-алкил.

Используемый в изобретении термин "галоген" обозначает галоген и включает хлор, фтор, бром и йод.

Используемые в изобретении термины "гетаралкил" и "гетероаралкил" относятся к алкильной группе, замещенный с помощью гетарильной группы.

Используемый в изобретении термин "гетероалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной цепи углеродных атомов и, по меньшей мере, одного гетероатома, где два гетероатома не могут быть смежными.

Используемый в изобретении термин "гетероалкиламино" относится к аминогруппе, замещенной с помощью гетероалкильной группы.

Термины "гетероарил" и "гетарил" включают замещенные или незамещенные ароматические монокольцевые структуры, предпочтительно, 5-7-членные кольца, более предпочтительно, 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают, по меньшей мере, один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероарил" и "гетарил" также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух примыкающих друг к другу колец, где, по меньшей мере, одно из колец является гетероароматическим, а другие циклические кольца могут быть, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин, и другие подобные гетероарильные группы.

Используемый в изобретении термин "гетероатом" обозначает атом любого элемента, не являющегося углеродом или водородом. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера.

Термины "гетероциклил", "гетероцикл" и "гетероциклический" относятся к замещенным или незамещенным неароматическим кольцевым структурам, предпочтительно, к 3-10-членным кольцам, более предпочтительно, к 3-7-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают, по меньшей мере, один гетероатом, предпочтительно, от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно, один или два гетероатома. Термины "гетероциклил" и "гетероциклический" также включают полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более углеродов являются общими для двух примыкающих друг к другу колец, где, по меньшей мере, одно из колец является гетероциклическим, а другие циклические кольца могут быть, например, циклоалкилами, циклоалкенилами, циклоалкинилами, арилами, гетероарилами и/или гетероциклами. Гетероциклильные группы включают, например, пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, лактоны, лактамы и другие подобные гетероциклильные группы. Гетероциклильные группы могут

быть также замещены с помощью оксогрупп. Например, "гетероциклил" охватывает как пирролидин, так и пирролидинон.

Используемый в изобретении термин "гетероциклоалкил" относится к алкильной группе, замещенный с помощью гетероциклической группы.

Используемый в изобретении термин "гетероциклоалкиламино" относится к аминогруппе, замещенной с помощью гетероциклоалкильной группы.

Используемый в изобретении термин "гидрокарбил" относится к группе, которая присоединена через углеродный атом, который не имеет $=O$ или $=S$ заместитель, и, как правило, имеет, по меньшей мере, одну связь углерод-водород и главным образом углеродный скелет, но может, необязательно, включать гетероатомы. Так, считают, что группы, такие как метил, этоксиэтил, 2-пиридил и трифторметил, являются гидрокарбильными применительно к целям этого изобретения, а заместители, такие как ацетил (который имеет $=O$ заместитель на соединяющем углероде) и этокси (который соединен через кислород, а не через углерод) не являются гидрокарбильными. Гидрокарбильные группы включают, но этим не ограничивая, арил, гетероарил, карбоцикл, гетероциклил, алкил, алкенил, алкинил и их комбинации.

Используемый в изобретении термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, замещенный с помощью гидроксильной группы.

Термин "низший", когда его используют применительно к химическому фрагменту, такому как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает, что он включает группы, в которых имеется десять или менее неводородных атомов в заместителе, предпочтительно, шесть или менее. "Низший алкил", например, относится к алкильной группе, которая содержит десять или менее углеродных атомов, предпочтительно, шесть или менее. В конкретных вариантах осуществления, определяемые в изобретении ацильный, ацилоксильный, алкильный, алкенильный, алкинильный или алкоксильный заместители являются, соответственно, низшим ацилом, низшим ацилокси, низшим алкилом, низшим алкенилом, низшим алкинилом или низшим алкокси, независимо от того, представлены ли они сами по себе или в комбинации с другими заместителями, такими как перечисленные выше гидроксиалкил и аралкил (в случае которых, например, атомы в арильной группе не подсчитывают, когда считают число углеродных атомов в алкильном заместителе).

Используемый в изобретении термин "оксо" относится к карбонильной группе. Когда заместитель оксо находится на иной насыщенной группе, такой как в оксо-замещенной циклоалкильной группе (например, 3-оксо-циклобутил), предполагается, что замещенной группа все еще является насыщенной группой. Когда группу называют как замещенную с помощью "оксо" группы, это может означать, что карбонильный фрагмент (то есть $-C(=O)-$) заменяет метиленовое звено (то есть $-CH_2-$).

Термины "полициклил", "полицикл" и "полициклический" относятся к двум или более кольцам (например, к циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых два или более атомов являются общими

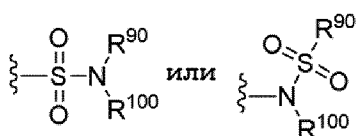
для двух примыкающих друг к другу колец, например, кольца являются "конденсированными кольцами". Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В конкретных вариантах осуществления, каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов в кольце, предпочтительно, от 5 до 7.

Термин "силлил" относится к кремнийорганическому фрагменту с тремя гидрокарбильными фрагментами, присоединенными к нему.

Термин "замещенный" относится к фрагментам, имеющим заместители, заменяющие водород на одном или более углеродах скелета. Следует иметь в виду, что "замещение" или "замещенный с помощью" включают в неявном виде оговорку, что такое замещение находится в соответствии с разрешенной валентностью замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит в результате к стабильному соединению, которое, например, не подвергается спонтанной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, отщепление, и так далее. Подразумевается, что используемый в изобретении термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте, допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним заместителем или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Применительно к целям этого изобретения, гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые описанные в изобретении допустимые заместители органических соединений, которые удовлетворяют требованиям валентности для гетероатомов. Заместители могут включать любые описанные в изобретении заместители, например, алкил, алкиламино, аминоалкил, алкиламиноалкил, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо, амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфонамидо, сульфонил, гетероцикл, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Для специалистов в данной области является очевидным, что в соответствующем случае заместители сами по себе могут быть замещенными. Следует иметь в виду, что если отсутствуют конкретные указания на то, что группа является незамещенной, то ссылки на химические фрагменты в изобретении включают замещенные варианты. Например, ссылка на "арильную" группу или фрагмент в неявном виде включает как замещенный, так и незамещенный варианты.

Термин "сульфат" является общепринятым и относится к группе $-\text{OSO}_3\text{H}$ или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "сульфонамид" является общепринятым и относится к группе, представленной общей формулой



где R^{90} и R^{100} независимо представляют водород или гидрокарбил, такой как алкил, или R^{90} и R^{100} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

Термин "сульфоксид" является общепринятым и относится к группер $-S(O)-R$, где R представляет гидрокарбил.

Термин "сульфонат" является общепринятым и относится к группе SO_3H или ее фармацевтически приемлемой соли.

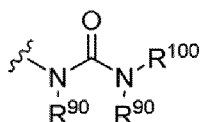
Термин "сульфон" является общепринятым и относится к группе $-S(O)_2-R$, где R представляет гидрокарбил.

Используемый в изобретении термин "тиоалкил" относится к алкильной группе, замещенной с помощью тиольной группы.

Используемый в изобретении термин "сложный тиоэфир" относится к группе $-C(O)SR$ или $-SC(O)R$, где R^{10} представляет гидрокарбил.

Используемый в изобретении термин "простой тиоэфир" эквивалентен простому эфиру, в котором кислород заменен на серу.

Термин "мочевина" является общепринятым и может быть представлен общей формулой



где R^{90} и R^{100} независимо представляют водород или гидрокарбил, такой как алкил, или, в случае присутствия, R^{90} и R^{100} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют гетероцикл, имеющий от 4 до 8 атомов в кольцевой структуре.

"Защитная группа" относится к группе атомов, которые, при присоединении к реакционно-способной функциональной группе в молекуле, маскирует, уменьшает или предотвращает способность функциональной группы вступать в реакцию. Как правило, защитная группа может быть селективно удалена, по желанию, в процессе проведения синтеза. Примеры защитных групп можно найти в монографиях Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY и Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Типичные защитные группы для азота включают, но этим не ограничивая, формильную, ацетильную, трифторацетильную, бензильную, бензилоксикарбонильную ("CBZ"), третбутоксикарбонильную ("Boc"), триметилсилильную ("TMS"), 2-триметилсилилэтансульфонильную ("TES"), тритильную и замещенную тритильную группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил ("FMOC"), нитровератрилоксикарбонил ("NVOC") и другие подобные защитные группы. Типичные защитные группы для гидроксильной группы включают, но этим не ограничивая, группы, где гидроксильную группу либо ацилируют (этерифицируют), либо алкилируют, такие как бензиловый и тритиловый простые эфиры, а также алкиловые простые эфиры,

тетрагидропираниловые простые эфиры, триалкилсилиловые простые эфиры (например, группы TMS или TIPS), гликолевые простые эфиры, такие как производные этиленгликоля и пропиленгликоля, и аллиловые простые эфиры.

Используемое в изобретении терапевтическое средство, которое "предотвращает" нарушение или состояние, относится к соединению, которое, при статистической выборке, снижает возникновение нарушения или состояния в подвергаемом лечению образце по сравнению с неподвергаемым лечению контрольным образцом, или замедляет начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с неподвергаемым лечению контрольным образцом.

Термин "лечение" включает профилактическое и/или терапевтическое лечение. Термин "профилактическое или терапевтическое" лечение является общепринятым и включает введение реципиенту одной или более испытуемых лекарственных композиций. Если композицию вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния реципиента-животного), то лечение является профилактическим (то есть оно защищает реципиента от развития нежелательного состояния), тогда как если композицию вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (то есть оно предназначено для уменьшения, облегчения или стабилизации существующего нежелательного состояния или его побочных эффектов).

Предполагается, что термин "пролекарство" включает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в терапевтически активные лекарственные средства по настоящему изобретению (например, соединение формулы I). Общепринятый метод получения пролекарства заключается во введении в соединение одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях с высвобождением требуемой молекулы. В других вариантах осуществления, происходит превращение пролекарства в результате ферментативной активности в организме реципиента-животного. Например, предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению являются сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот). В конкретных вариантах осуществления, некоторые или все соединения формулы I в представленной выше композиции могут быть заменены соответствующим подходящим пролекарством, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира, или карбонат или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира. Термин "связанное с МК2 нарушение" относится к нарушению или состоянию, при котором МК2 играет определенную роль в заболеваемости или симптомах заболевания или нарушения. Например, связанное с МК2 нарушение включает, но этим не ограничивая, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, деструктивные заболевания костей, пролиферативные нарушения, ангиогенные нарушения, инфекционные заболевания, нейродегенеративные заболевания и вирусные заболевания.

Используемый в изобретении термин "воспалительное нарушение" или "воспалительное заболевание" включает заболевания и нарушения, которые вызваны или в главном образом вызваны воспалением, а также заболевания и нарушения, при которых воспаление играет определенную роль в заболеваемости или симптомах заболевания или нарушения, в распространении заболевания или нарушения, ухудшении симптомов заболевания или нарушения и/или ухудшении прогноза для пациента или уменьшении продолжительности жизни вследствие заболевания или нарушения.

ПРИМЕРЫ

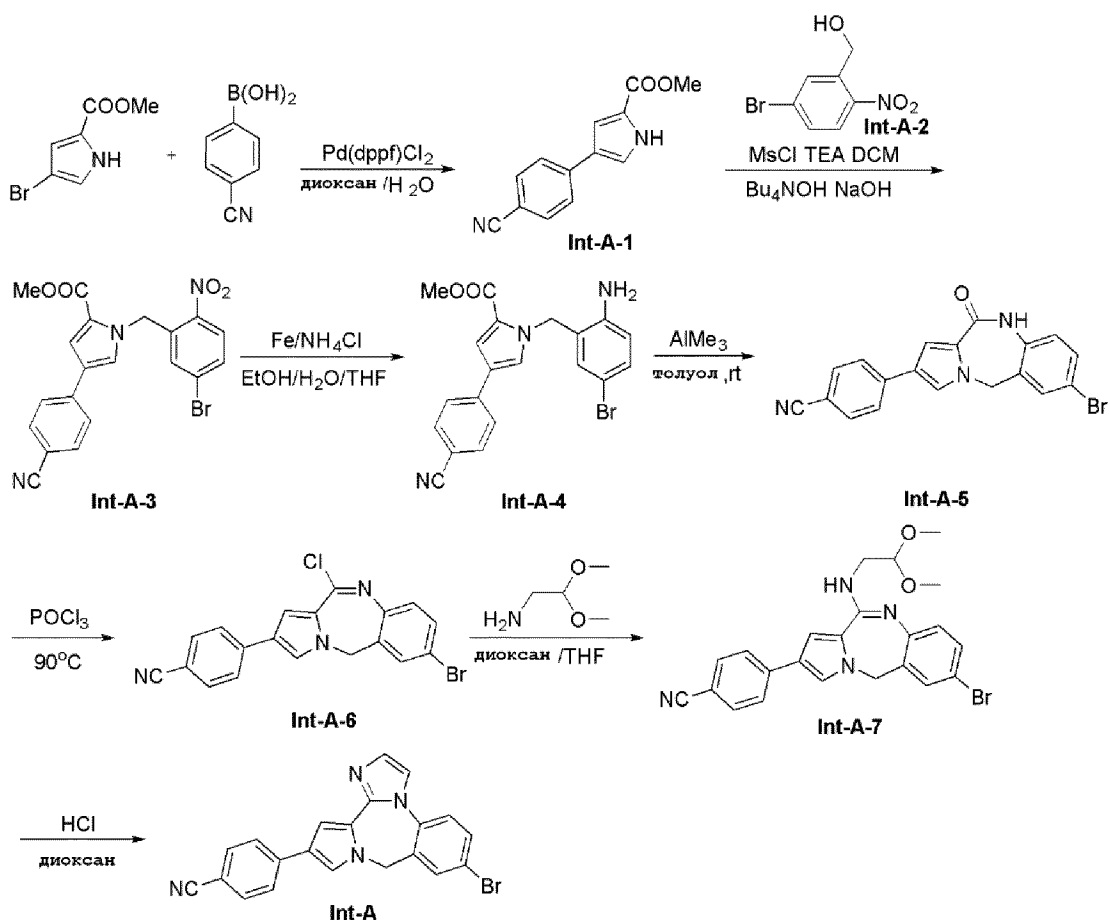
А. ХИМИЧЕСКИЕ СИНТЕЗЫ

Ниже описаны общие методики, используемые в методах получения соединений по настоящему изобретению.

Общие методы

Все растворители и реагенты приобретали у фирм-производителей и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Neo 400M, работающем на частоте 400 МГц. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (δ) относительно тетраметилсилана в указанном растворителе. Жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией проводили на одноквадрупольном масс-спектрометре Agilent 1260-6125B с использованием колонки Welch Biomate (C18, 2,7 мкм, 4,6 x 50 мм), элюируя смесью растворителей А (ACN с 0,05% TFA) и В (вода с 0,05% TFA) с использованием градиентного элюирования. Детекцию проводили с использованием детектора на диодной матрице (при 254 нм и 210 нм). Применяли электрораспылительную ионизацию (ESI). Спектры анализировали с использованием программного обеспечения Chemstation. Аналитическую высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) проводили на системе Waters ARC либо в содержащих кислоту условиях на колонке YMC Pack Pro (C18 S-3um, 12 нм, 150 x 2,0 мм), элюируя смесью растворителей А (ACN с 0,05% TFA) и В (вода с 0,05% TFA), либо в содержащих основание условиях на колонке Agilent Poroshell HPH C18 (2,7 мкм, 2,1 x 150 мм), элюируя смесью растворителей С (вода с 0,1% NH_4OH) и D (ACN с 0,1% NH_4OH) с использованием градиентного элюирования. Детекцию проводили с использованием детектора на диодной матрице (при 254 нм и 210 нм). Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) проводили на системе Waters AutoP, которая была соединена с одноквадрупольным масс-спектрометром, с использованием колонки Welch C18 (5 мкм, 25 x 150 мм), элюируя смесью растворителей А и В. Флэш-хроматографию проводили на системе Biotage Isolera Prime с использованием флэш-колонок Welch WelFlash (40-63 мкм), элюируя смесью растворителей, как указано в экспериментальных методиках.

Схема 1.



Метил 4-(4-цианопенил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (Int-A-1)

Суспензию метил 4-бром-1Н-пиррол-2-карбоксилата (100 г, 489 ммоль), 4-цианофенилбороновой кислоты (108 г, 734,6 ммоль), K_2CO_3 (202 г, 1467 ммоль, 3,0 экв), Pd(dppf)Cl_2 (17,9 г, 24,5 ммоль, 0,05 экв) в смеси диоксан/ H_2O (1,8 л, 5:1) дегазировали и затем нагревали до 100°C в течение 20 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду (2 л) при перемешивании. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, повторно растворяли в DCM (~3 л) и промывали солевым раствором. Органический растворитель пропускали через короткую колонку с силикагелем и элюировали с помощью PE:DCM (1:1). Содержащие продукт фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в DCM (~1 л) и медленно добавляли 10 л петролейного эфира для осаждения продукта. Твердое вещество собирали фильтрацией после перемешивания в течение 1 часа и сушили с получением требуемого продукта (92 г, 93% чистота) в виде бледно-желтого твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=227,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,30 (уш. с., 1H), 7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,79-7,69 (м, 3H), 7,33 (уш. с., 1H), 3,80 (с, 3H).

(5-бром-2-нитрофенил)метанол (Int-A-2)

К раствору 5-бром-2-нитробензальдегида (250 г, 1,086 моль) в MeOH (1,0 л) при 0°C добавляли порциями NaBH_4 (12,4 г, 326 ммоль) в течение 30 минут. После добавления, смесь подогревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 10 минут. Смесь затем гасили путем медленного добавления насыщенного раствора NH_4Cl (1

л) и концентрировали при пониженном давлении с удалением летучего растворителя. Остаток экстрагировали с помощью ЕА (1 л х 3), и объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , затем концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (252 г, 1086 ммоль) в виде белого твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=232,2/234,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,98-7,91 (м, 2H), 7,55 (дд, $J=1,8, 8,8$ Гц, 1H), 4,97 (уш. с., 2H), 2,77 (уш. с, 1H).

Метил 1-(5-бром-2-нитробензил)-4-(4-цианофенил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (Int-A-3)

К раствору соединения Int-A-2 (105 г, 442,5 ммоль) и TEA (123 мл, 885 ммоль, 2,0 экв) в DCM (1,5 л) добавляли MsCl (37,6 мл, 486,7 ммоль, 1,1 экв) при 0°C , и смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 20°C . К раствору добавляли соединение Int-A-1 (100 г, 442,5 ммоль), затем гидроксид тетрабутиламмония (45 г, 44,2 ммоль, 0,1 экв) и раствор NaOH (2M, 1,1 л, 5,0 экв) при 0°C . Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученное желтое твердое вещество собирали фильтрацией. К остатку добавляли EtOH (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Осадок собирали фильтрацией с получением требуемого продукта (280 г, 636 ммоль, 71,9% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=440,1/442,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,08 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 5H), 7,55 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 3,29 (с, 3H).

Метил 1-(2-амино-5-бромбензил)-4-(4-цианофенил)-1H-пиррол-2-карбоксилат (Int-A-4)

Суспензию соединения Int-A-3 (186 г, 423,4 ммоль), Fe (118,2 г, 2,1 моль) и NH_4Cl (226,5 г, 4,2 моль, 10,0 экв) в EtOH (2 л), H_2O (1 л) и THF (2 л) нагревали до 80°C в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали досуха, и остаток повторно растворяли в подогретом THF (20 л х 5). Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали. Остаток суспендировали в EtOH (1 л) и перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением требуемого продукта (138 г). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=410,2/412,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,88 (уш. с., 1H), 7,85-7,68 (м, 4H), 7,50 (уш. с., 1H), 7,09 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,33 (уш. с., 1H), 5,37 (уш. с., 4H), 3,73 (уш. с., 3H).

4-(7-Бром-11-оксо-10,11-дигидро-5H-бензо[e]пирроло[1,2-a]-[1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил (Int-A-5)

К суспензии соединения Int-A-4 (100 г, 244 ммоль) в толуоле (1 л) добавляли по каплям Me_3Al (2 M в толуоле, 609 мл) при 0°C , и смесь перемешивали в течение 10 часов при 20°C в атмосфере N_2 . Смесь затем выливали в охлаждаемый льдом 1M раствор HCl (2M, 500 мл). Полученную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали раствором NaHCO_3 (1 л). Твердое вещество суспендировали в EtOH (700 мл) и перемешивали в течение 2 часов, и затем собирали фильтрацией. Затем сушили под вакуумом, требуемый продукт получали (86,2 г, 166 ммоль, 93,7% выход) в виде желтого твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=378,2/380,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,30 (с, 1H), 7,73 (с, 4H), 7,66 (дд,

J=2,0, 4,2 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=2,2, 8,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H).

4-(7-Бром-11-хлор-5H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил (Int-A-6)

Раствор соединения Int-A-5 (80 г, 211 моль) в POCl₃ (300 мл) перемешивали в течение 18 часов при 90°C. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в ЕА (3 л). Органический раствор выливали в охлаждаемый льдом раствор NaHCO₃ (2 л) и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделяли и промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄. Затем концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт (76 г, 93,7% выход) непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: [M+H]⁺=396,2/398,2

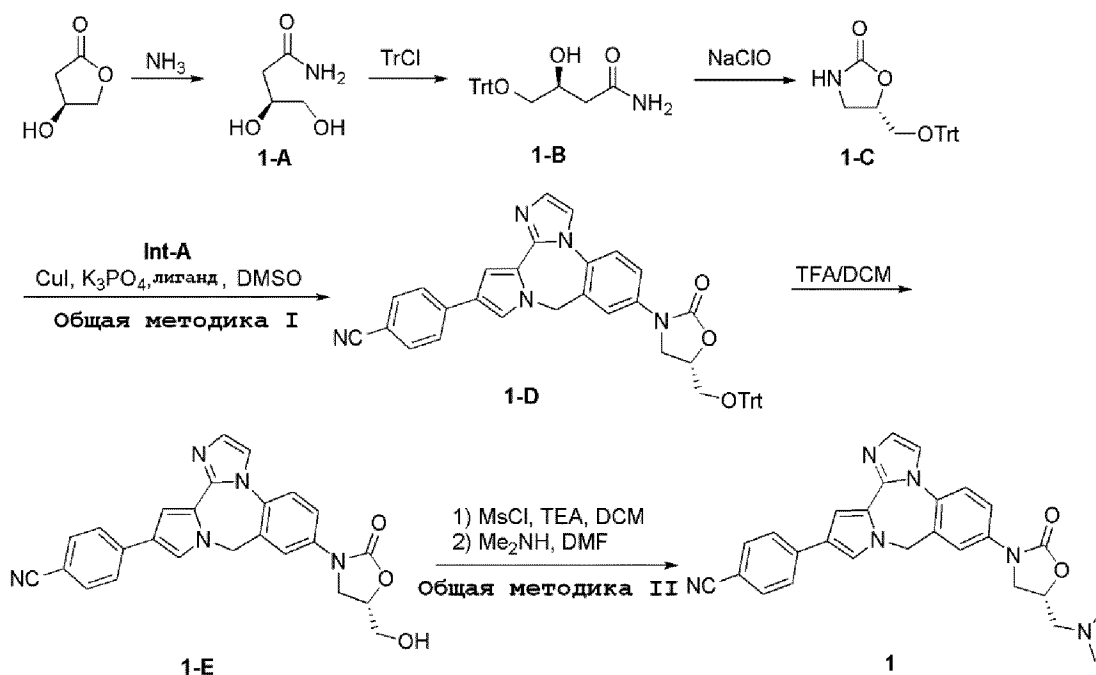
4-(7-Бром-11-((2,2-диметоксиэтил)амино)-5H-бензо[e]пирроло-[1,2-a][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрил (Int-A-7)

К раствору соединения Int-A-6 (75 г, 190 ммоль) в смеси THF/диоксан (500 мл/1 л) добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (100 г, 949 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ЕА (300 мл) и к этому раствору медленно добавляли HCl (1M, 1,2 л). В процессе добавления образовывался осадок, который собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали несколько раз с помощью ЕА и сушили под вакуумом с получением требуемого продукта (влажного твердого вещества), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI: [M+H]⁺=465,2/467,2

4-(7-Бром-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]-diazепин-12-ил)бензонитрил (Int-A)

К раствору полученного выше твердого вещества в диоксане (800 мл) добавляли HCl (1M, 400 мл), и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок на фильтре промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1 л), затем деионизированной водой (1 л). Твердое вещество затем снова суспендировали в MeOH (300 мл). После фильтрации, собирали осадок на фильтре и сушили под вакуумом с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (36 г). ESI: [M+H]⁺=401,2/403,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,92 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,75-7,774(м, 4H), 7,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H).

Схема 2.



(S)-3,4-Дигидроксибутанамид (1-A)

Раствор (S)-4-гидроксидигидрофуран-2(3H)-она (5 г, 49 ммоль) в растворе NH_3 в MeOH (7 моль/л, 12 мл) перемешивали при 25°C в течение 19 часов. Смесь концентрировали с получением требуемого продукта (6 г, выход 100%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=120,1$

(S)-3-Гидрокси-4-(третилокси)бутанамид (1-B)

К раствору соединения 011-A (6 г, 50,39 ммоль) и пиридина (6 мл) в THF (25 мл) и DMF (25 мл) добавляли трифенилхлорметан (15,45 г, 55,43 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 18 часов. К смеси затем добавляли водный раствор NH_4Cl (200 мл) и EA (200 мл). После перемешивания в течение 30 минут, органический слой в смеси отделяли и промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (5,3 г, выход 29%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]=362,1$

(S)-4-(((2-Оксооксазолидин-5-ил)метокси)дифенилметил)-бензол-1-илий (1-C)

К раствору соединения 1-B (5,67 г, 15,7 ммоль) и 13% NaClO (25,2 мл) в THF (47 мл) добавляли NaOH (2,52 г 63,5 ммоль) в H_2O (15,75 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, затем добавляли воду (200 мл) и EA (200 мл). Органический слой в смеси отделяли и промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации и концентрирования при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}=40:1$) с получением требуемого соединения (3,87 г, выход 68,6%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=360,2$

Общая методика I - реакция Ульмана.

(S)-4-(7-(2-оксо-5-((третилокси)метил)оксазолидин-3-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (1-D)

Раствор Int-A (100 мг, 0,25 ммоль), соединения 1-C (134,25 мг, 0,37 ммоль), CuI (4,75 мг, 0,025 ммоль), Cs_2CO_3 (162,4 мг, 0,5 ммоль), транс-N, N'-диметилциклогексан-1,2-

диамина (7,09 мг, 0,05 ммоль) в безводном DMSO (2 мл) перемешивали при 115°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли H₂O (10 мл), EA (10 мл) и NH₄OH:NH₄Cl=1:10 (30 мл). Полученную смесь перемешивали и затем фильтровали. Органический слой в фильтрате отделяли и промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования, остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH=30:1) с получением требуемого соединения в виде коричневого твердого вещества (230 мг, выход > 99%). ESI: [M+H]⁺=680,3

(S)-4-(7-(5-(Гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (1-E)

К раствору соединения 1-D (230 мг, 0,34 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (0,5 мл). После перемешивания при 25°C в течение 30 минут, к раствору добавляли NaHCO₃ (20 мл) и DCM (20 мл). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования, остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH=100:1) с получением требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (117,4 мг, выход 73%). ESI: [M+H]⁺=348,1

Общая методика II.

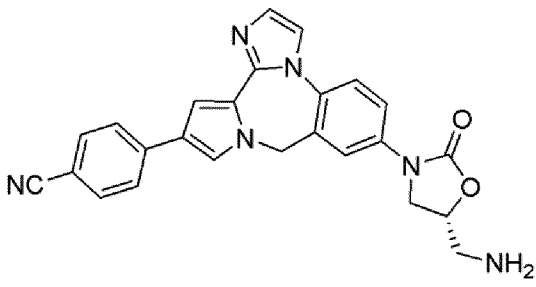
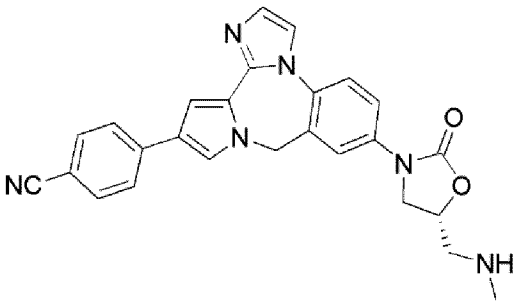
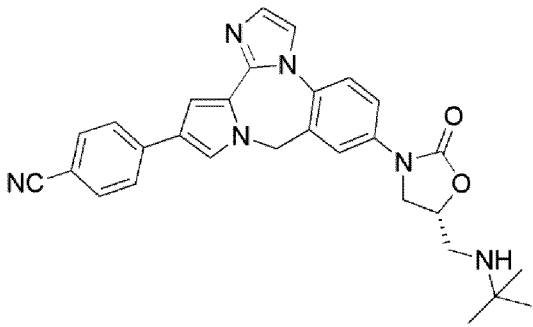
(R)-4-(7-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (1)

К раствору соединения 1-E (100 мг, 0,23 ммоль), TEA (46,25 мг, 0,46 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли MsCl (0,1 мл, 1,26 ммоль) при 0°C, и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 3,5 часов. Смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. После фильтрации и концентрирования, получали неочищенное соединение в виде коричневого твердого вещества (115 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: [M+H]⁺=516,1. Раствор полученного выше соединения (50 мг, 0,1 ммоль), Me₂NH в THF (2 мл, 2 ммоль) в DMF (2 мл) помещали при 100°C в микроволновый реактор на 2 часа. Смесь разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (11,1 мг, выход 23%). ESI: [M+H]⁺=465,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,9 (уш. с, 1H), 7,6-8,0 (м, 10H), 7,55 (с, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,20 (с, 1H), 4,30 (т, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,89 (с, 6H), 2,68 (с, 1H), 2,38 (с, 1H).

Используя описанные выше методики, были синтезированы следующие соединения примеров, приведенные в таблице 3.

Таблица 3.

Структура	Пр. #	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
-----------	-------	--------------------	-----------------------------

	2	(400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 4H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=9,2, 6,5 Гц, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H).	437,2
	3	(400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,06-7,95 (м, 2H), 7,80 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=5,7, 3,8 Гц, 4H), 7,70 (т, J=6,7 Гц, 3H), 7,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,38 (т, J=9,2 Гц, 1H), 3,93 (дд, J=9,4, 6,4 Гц, 2H), 3,50-3,45 (м, 3H), 2,82 (с, 3H).	451,2
	4	(400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,01 (дд, J=13,0, 2,1 Гц, 2H), 7,81 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 4H), 7,69 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,39 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=9,3, 6,5 Гц, 1H), 3,49 (дт, J=23,0, 11,9 Гц, 3H), 1,43 (с, 9H).	493,2

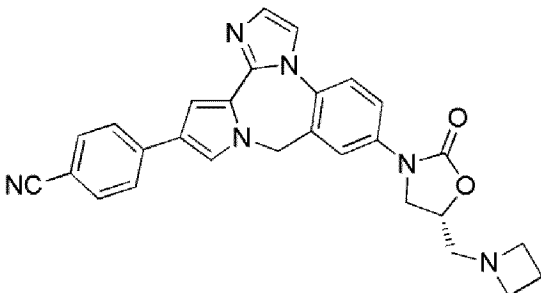
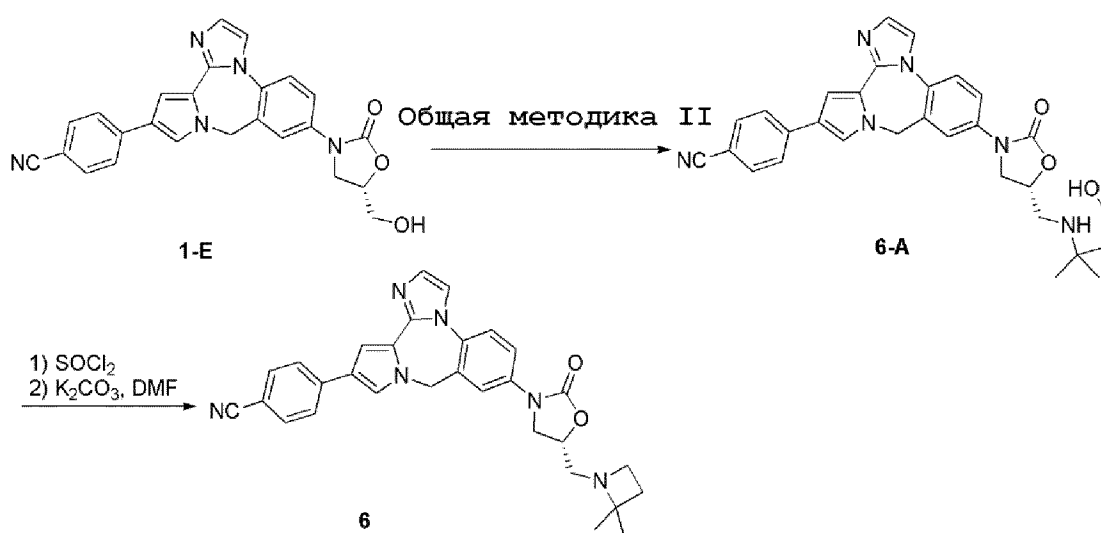
	5 (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,02 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 2H), 7,81 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 4H), 7,73-7,67 (м, 3H), 7,30 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 5,06-4,96 (м, 4H), 4,32 (дд, J=17,1, 8,5 Гц, 4H), 3,91 (дд, J=9,4, 6,3 Гц, 1H), 3,75-3,59 (м, 2H).	477,2
---	---	--------------

Схема 3.



(R)-4-(7-(5-(((4-Гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)метил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (6-A)

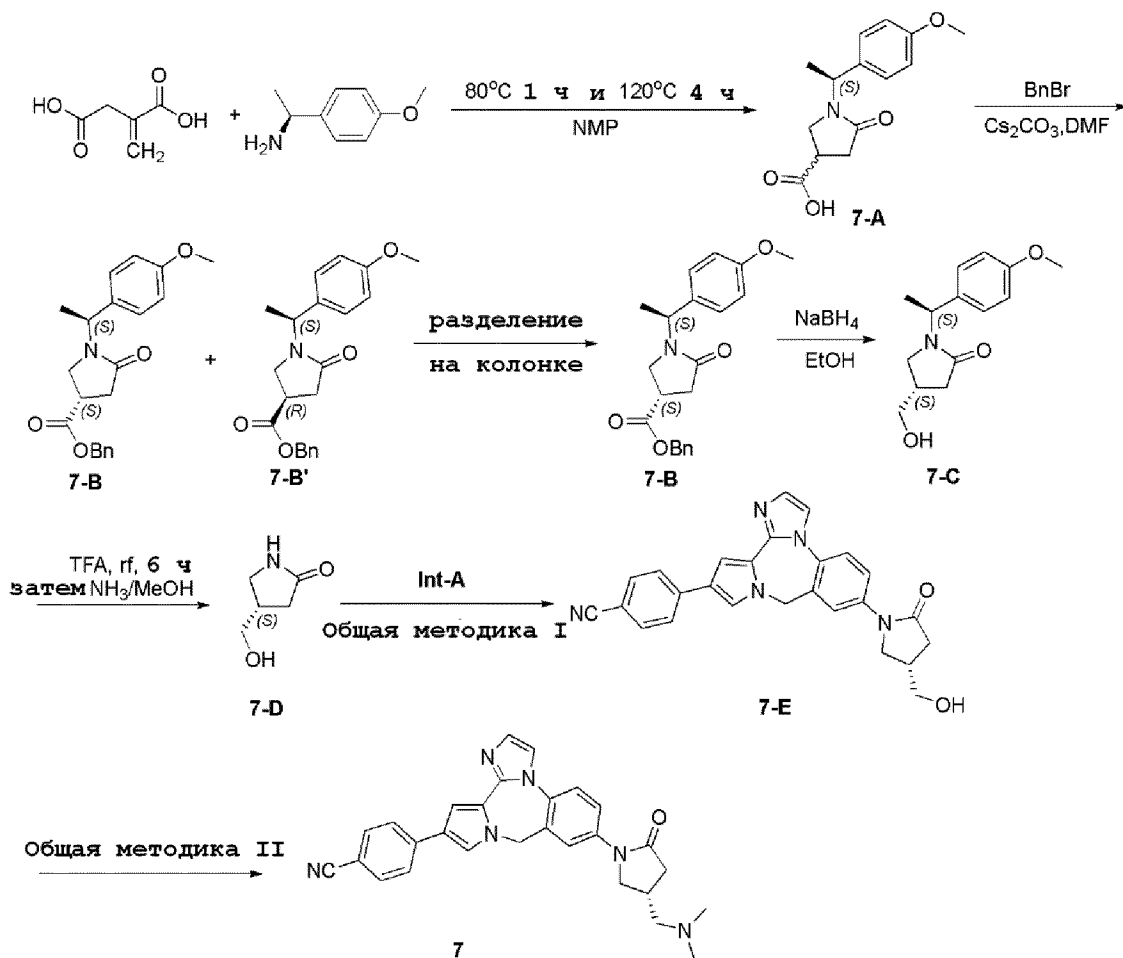
Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 6-A. ESI: [M+H]⁺=523,2.

(R)-4-(7-(5-(((2,2-Диметилазетидин-1-ил)метил)-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (6)

К раствору соединения 6-A в осушенном DCM (1 мл) добавляли SOCl₂ (1 каплю), и полученный раствор перемешивали при 40°C в течение 30 минут. После завершения реакции, смесь концентрировали с получением неочищенного соединения (11 мг). ESI: [M+H]⁺=541,2. К раствору полученного выше соединения (11 мг, 0,02 ммоль) в осушенном DMF (1 мл) добавляли K₂CO₃ (10 мг), смесь помещали при 80°C в микроволновый реактор на 2 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения (2 мг, выход 20%). ESI: [M+H]⁺=505,2; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,01 (дд, J=10,2, 2,2 Гц, 2H), 7,80 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 4H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 5,03 (с, 1H), 4,36

(т, J=9,1 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,90 (дд, J=9,2, 6,4 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,29 (с, 1H), 1,69 (д, J=6,3 Гц, 6H).

Схема 4.



1-((S)-1-(4-Метоксифенил)этил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (7-A)

Суспензию (S)-1-(4-метоксифенил)этанамин (13,5 г, 99,15 ммоль) и итаконевой кислоты (13 г, 98,2 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (80 мл) нагревали до 80°C в течение 1 часа. Раствор перемешивали в течение еще 4 часов при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и выливали в 500 мл деминерализованной воды. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали деминерализованной водой и сушили при 50°C с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (21 г, 79,8 ммоль, 89% выход).

(S)-Бензил-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилат (7-B)

Раствор соединения 7-A (21 г, 79,8 ммоль), бензилбромид (10,34 мл, 87,8 ммоль, 1,1 экв) и карбоната цезия (28,55 г, 87,8 ммоль, 1,1 экв) в DMF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент растворителя: от 5 процентов до 50 процентов

петролейный эфир/этилацетат) с получением (S)-бензил 1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-5-оксо-пирролидин-3-карбоксилата (11,2 г, 31,73 ммоль, 39,7% выход) в виде первого элюента и (R)-бензил 1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (11,6 г, 32,86 ммоль, 41,2% выход) в виде второго элюента.

7-B: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,42-7,28 (м, 5H), 7,20 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,88-6,82 (м, 2H), 5,44 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (дд, $J=9,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,22-3,05 (м, 2H), 2,73 (квд, $J=17,1, 8,4$ Гц, 2H), 1,48 (д, $J=7,1$ Гц, 3H)

7-B': ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,38-7,30 (м, 3H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,18 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 6,88-6,80 (м, 2H), 5,44 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 3,77 (д, $J=9,0$ Гц, 3H), 3,58-3,47 (м, 1H), 3,28-3,14 (м, 2H), 2,80-2,61 (м, 2H), 1,49 (д, $J=7,1$ Гц, 3H). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=354$

(S)-4-(Гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-пирролидин-2-он (7-C)

К раствору соединения 7-B (11,2 г, 31,7 ммоль) в EtOH (75 мл) добавляли NaBH_4 (4,2 г, 111 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Реакцию прерывали путем добавления NH_4Cl . Добавляли EtOAc, и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE:EA=5:1 - DCM:MeOH=100:1) с получением требуемого спирта (7,5 г, 30,12 ммоль, 95% выход). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=250$

(S)-4-(Гидроксиметил) пирролидин-2-он (7-D)

Раствор соединения 7-C (7,5 г, 30,12 ммоль, 1,0 экв) в TFA (40 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов. Летучий растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (50 мл), и к полученному выше раствору добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH=100:1-10:1) с получением требуемого продукта (3,0 г, 26,1 ммоль). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=116$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 3,58-3,51 (м, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,20 (дд, $J=10,1, 5,3$ Гц, 1H), 2,72-2,56 (м, 1H), 2,42 (дд, $J=17,1, 9,1$ Гц, 1H), 2,24-2,05 (м, 1H).

(S)-4-(7-(4-(Гидроксиметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил 07-E)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 7-E. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=436$

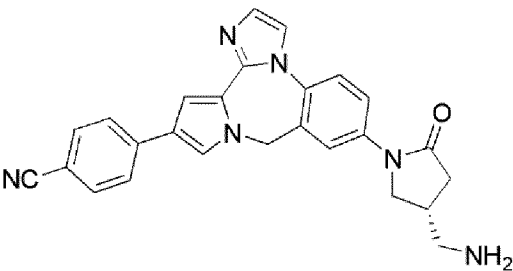
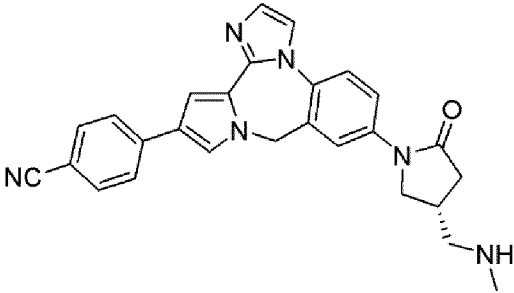
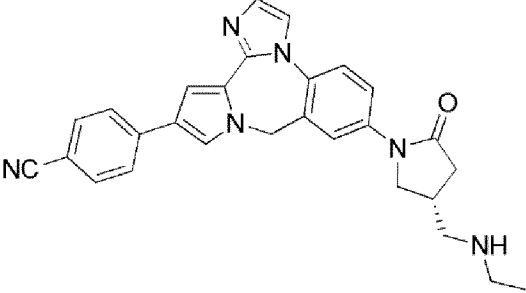
(R)-4-(7-(4-((Диметиламино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (7)

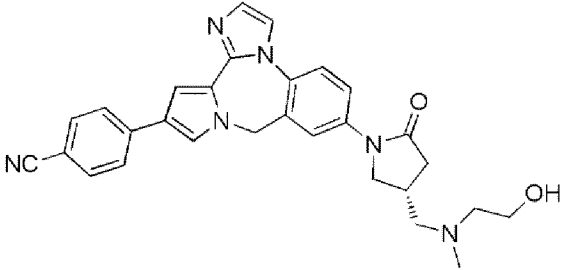
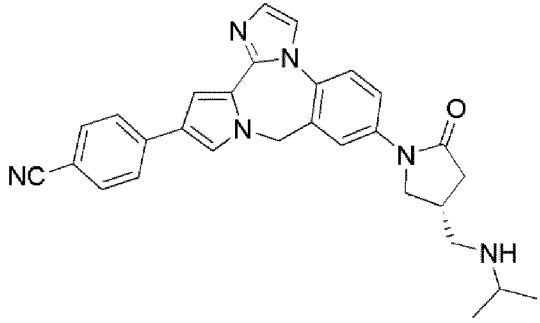
Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 7. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=436,3$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 7,97 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,66-7,62 (м, 2H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,25 (д,

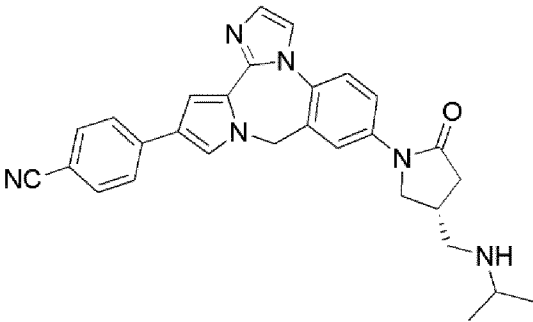
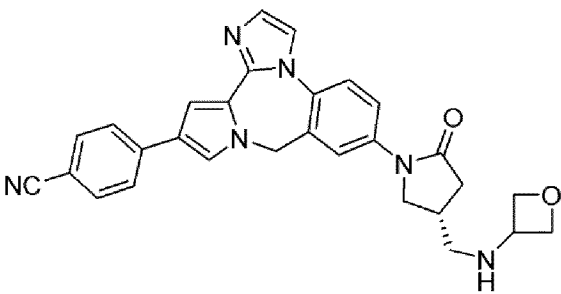
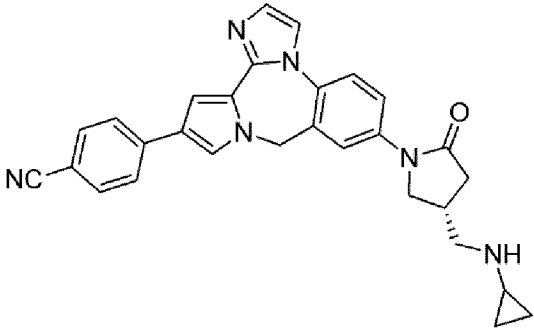
$J=1,3$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,05 (дд, $J=9,7$, 7,8 Гц, 1H), 3,76-3,67 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,51 (дд, $J=12,3$, 7,7 Гц, 1H), 2,47-2,37 (м, 2H), 2,30 (с, 6H).

Используя описанные выше методики, синтезировали следующие соединения примеров, приведенные в таблице 4.

Таблица 4.

Структура	Пр. #	^1H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	8	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,01 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 8H), 7,53 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,12 (дд, $J=9,7$, 7,9 Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=9,9$, 6,3 Гц, 1H), 3,09 (т, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,89-2,75 (м, 2H), 2,51 (дд, $J=15,5$, 6,0 Гц, 1H).	435,5
	9	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,12 (с, 2H), 7,97-7,63 (м, 8H), 7,38 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,17 (с, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,03-2,82 (м, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,57 (дд, $J=16,8$, 6,8 Гц, 1H).	449,2
	10	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,00 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,76-7,57 (м, 7H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,11 (дд, $J=9,7$, 7,8 Гц, 1H), 3,76 (дд,	463,2

		J=9,9, 6,2 Гц, 1H), 3,08-2,74 (м, 6H), 2,51 (кв, J=10,8 Гц, 1H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).	
	11	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,10 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,66 (м, 7H), 7,32 (д, J=4,5 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,20 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,82 (дт, J=14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,43 (ддд, J=16,6, 8,0, 5,4 Гц, 3H), 3,12-3,08 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,67-2,52 (м, 1H).	493,2
	12	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79-7,71 (м, 3H), 7,67 (дд, J=13,1, 5,9 Гц, 4H), 7,45 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,80 (дд, J=9,6, 6,1 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=13,5, 6,6 Гц, 2H), 3,27 (д, J=1,5 Гц, 1H), 2,88 (т, J=9,7 Гц, 2H), 2,58 (дд, J=20,2, 11,0 Гц, 1H), 1,36 (д, J=8,0 Гц, 6H).	477,2

	13	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,85 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,79-7,69 (м, 7H), 7,31 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,19 (дд, J=9,6, 8,0 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=9,9, 6,5 Гц, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 2,97-2,84 (м, 2H), 2,59 (кв, J=11,3 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H).	491,2
	14	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87-7,81 (м, 1H), 7,77-7,69 (м, 7H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,94 (т, J=7,5 Гц, 2H), 4,70 (дд, J=8,0, 5,2 Гц, 2H), 4,51-4,42 (м, 1H), 4,18 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,40 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,20 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,15-3,04 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,58 (кв, J=8,0 Гц, 1H).	491,2
	15	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 7,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,70 -7,59 (м, 6H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,19 (с,	475,2

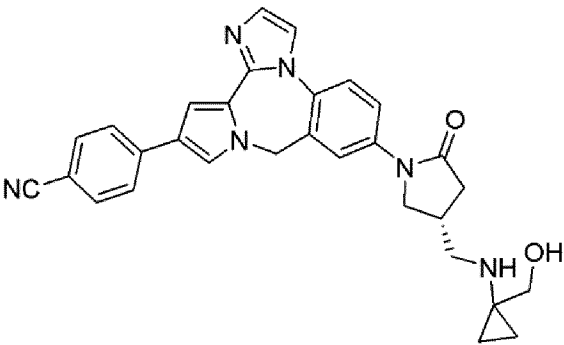
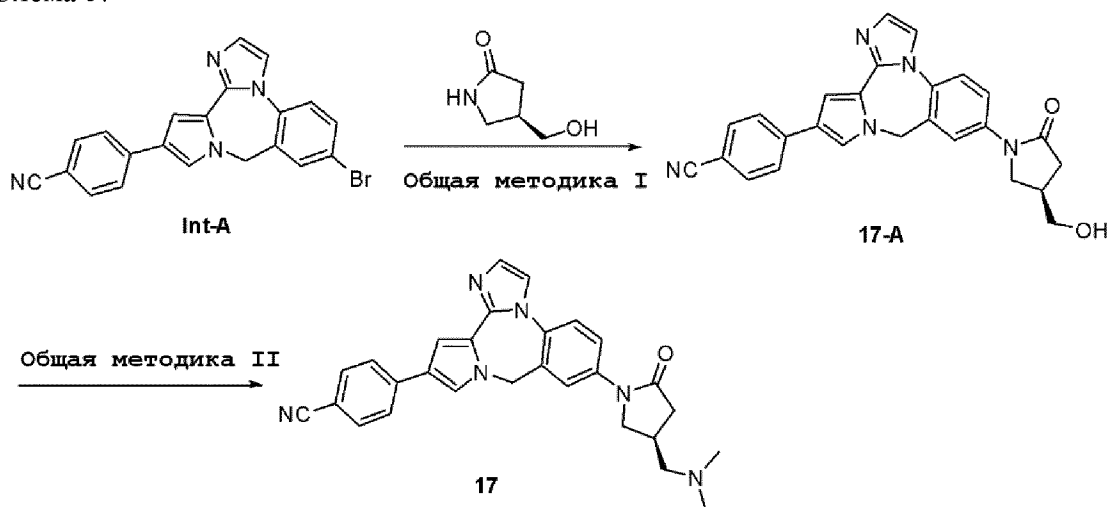
		2H), 4,06 (дд, J=9,7, 7,8 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 2,78 (ддд, J=26,0, 21,3, 9,1 Гц, 4H), 2,44 (дд, J=15,3, 5,5 Гц, 1H), 2,23 (дд, J=6,8, 3,4 Гц, 1H), 0,53(д, J=4,7Hz, 2H), 0,47 (д, J=4,7 Гц, 2H).	
	16	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,84 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,76-7,70 (м, 7H), 7,30 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,27-4,08 (м, 1H), 3,92-3,77 (м, 2H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 2,92 (ддд, J=15,5, 13,5, 10,2 Гц, 2H), 2,66-2,52 (м, 1H), 1,80-1,76 (м, 1H), 1,19-0,89 (м, 4H).	505,2

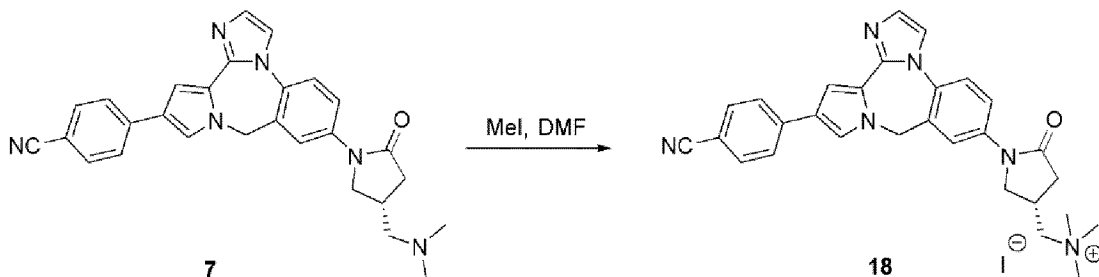
Схема 5.



(S)-4-(7-(4-((Диметиламино)метил)-2-окспирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazepин-12-ил)-бензонитрил (17)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 17: ESI: $[M+H]^+=463,2$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,10 (дд, $J=15,3, 2,3$ Гц, 2H), 7,87 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,77-7,73 (м, 4H), 7,71 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,19 (дд, $J=9,7, 8,1$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J=9,8, 7,3$ Гц, 1H), 3,41 (дд, $J=7,3, 1,1$ Гц, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,99 (д, $J=3,3$ Гц, 6H), 2,91 (дд, $J=16,9, 8,7$ Гц, 1H), 2,58 (дд, $J=17,0, 8,5$ Гц, 1H).

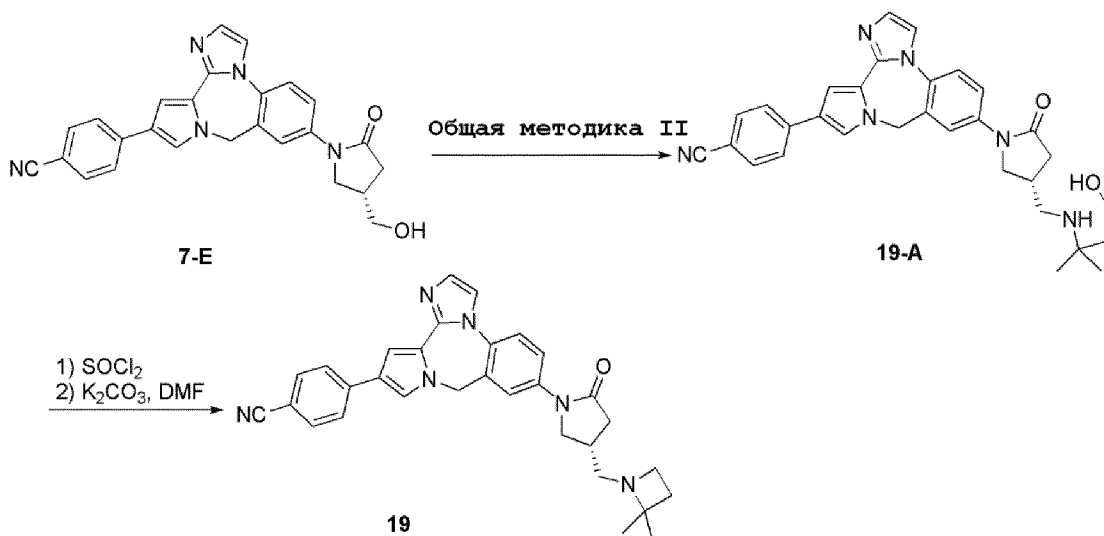
Схема 6.



(S)-1-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксо-пирролидин-3-ил)-N, N, N-триметилметанаминия йодид (18)

К раствору соединения 007 (10 мг, 0,02 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли йодметан (0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Затем растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (1 мг, выход 8%). ESI: $[M+H]^+=477,2$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,04 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=16,3, 8,6$ Гц, 6H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,15 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,72 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,57 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,13 (с, 9H), 2,85 (дд, $J=16,6, 8,7$ Гц, 1H), 2,69-2,65 (м, 1H), 2,34-2,31 (м, 2H).

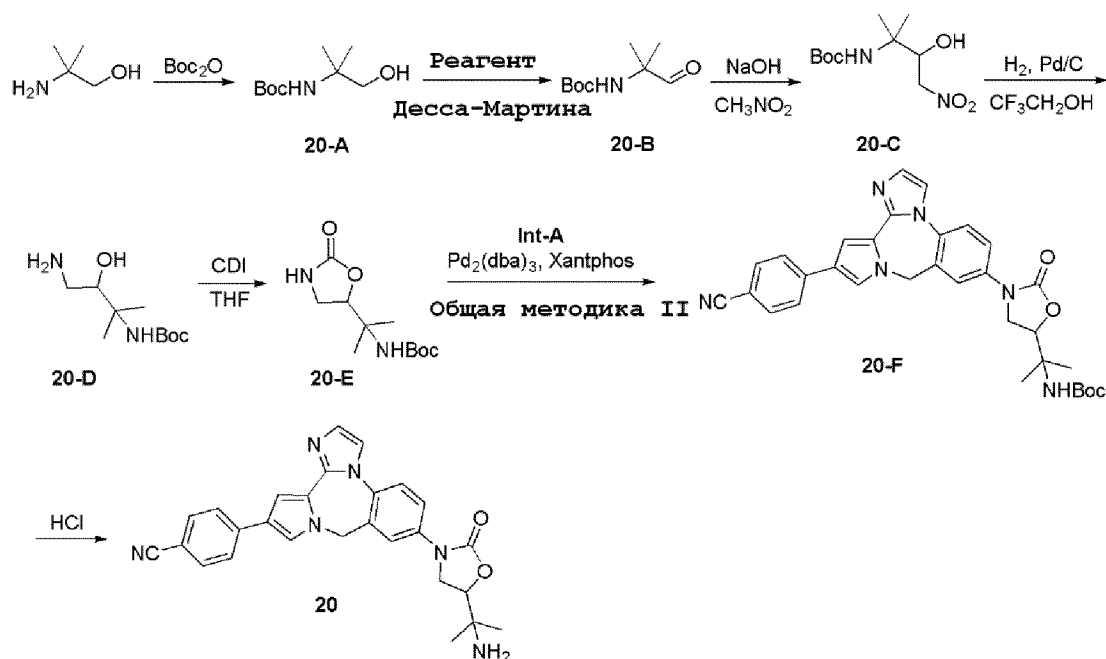
Схема 7.



Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 19. ESI: $[M+H]^+=503,2$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 7,97 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 3H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,25 (д,

$J=1,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,03 (дд, $J=9,7$, 7,4 Гц, 1H), 3,70 (дд, $J=9,8$, 5,9 Гц, 1H), 2,74 (дд, $J=16,9$, 8,1 Гц, 1H), 2,56 (дд, $J=16,7$, 9,7 Гц, 3H), 2,41 (дд, $J=16,9$, 6,9 Гц, 1H), 1,93 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,25 (д, $J=2,5$ Гц, 6H).

Схема 8.



Третбутил (1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамат (20-A)

К раствору 2-амино-2-метилпропан-1-ола (44,5 г, 0,5 моль) и TEA (60,7 г, 0,6 моль) в DCM (200 мл) добавляли порциями Boc_2O (109,1 г, 0,5 моль) при 0°C , затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-3/1), с получением требуемого продукта (94,6 г, выход 94%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=190$

Третбутил (2-метил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (20-B)

К раствору соединения 20-A (20 г, 105,7 ммоль) в DCM (200 мл) медленно добавляли DMP (53,8 г, 126,8 ммоль) при 0°C , затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Смесь затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и раствором Na_2SO_3 . Смесь затем перемешивали в течение 0,5 часа, экстрагировали с помощью DCM, промывали соевым раствором, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-3/1), с получением требуемого соединения (15,8 г, выход 79,9%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=188$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,42 (с, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,32 (с, 6H).

Третбутил (3-гидрокси-2-метил-4-нитробутан-2-ил)карбамат (20-C)

К раствору соединения 20-B (8 г, 42,7 ммоль) и нитрометана (2,6 г, 42,7 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли по каплям NaOH (10 моль/л, 4,3 мл) при 0°C , затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь гасили путем добавления HOAc до $\text{pH} < 6$ и экстрагировали с помощью EA. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-1/1), с получением требуемого продукта (9,2 г, выход 86,7%). ESI: $[M+H]^+=249$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4,60 (с, 1H), 4,55 (дд, $J=12,3$, 2,4 Гц, 1H), 4,38 (дд, $J=12,3$, 9,5 Гц, 1H), 4,27 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,42 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Третбутил (4-амино-3-гидрокси-2-метилбутан-2-ил)карбамат (20-D)

К раствору соединения 20-C (4,0 г, 16,1 ммоль) в CF_3CH_2OH (100 мл) добавляли Pd/C (0,4 г, 10%), и смесь перемешивали при 50°C в течение 18 часов в атмосфере водорода при 0,344 МПа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта (3,2 г, выход 91%). ESI: $[M+H]^+=219$.

Третбутил (2-(2-оксооксазолидин-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (20-E)

К раствору соединения 20-D (2,2 г, 9,6 ммоль) в THF (30 мл) добавляли CDI (4,7 г, 28,9 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 , и смесь перемешивали при 70°C в течение 18 часов в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали 0,5N раствором HCl (100 мл) до pH < 7. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA. Органическую фазу промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1 -20/1), с получением требуемого продукта (1,6 г, выход 60,8%). ESI: $[M+H]^+=245$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 5,41 (с, 1H), 5,00 (дд, $J=8,9$, 7,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,55 (дт, $J=16,2$, 8,7 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,38 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).

Общая методика III.

Третбутил (2-(3-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)-пропан-2-ил)карбамат (20-F)

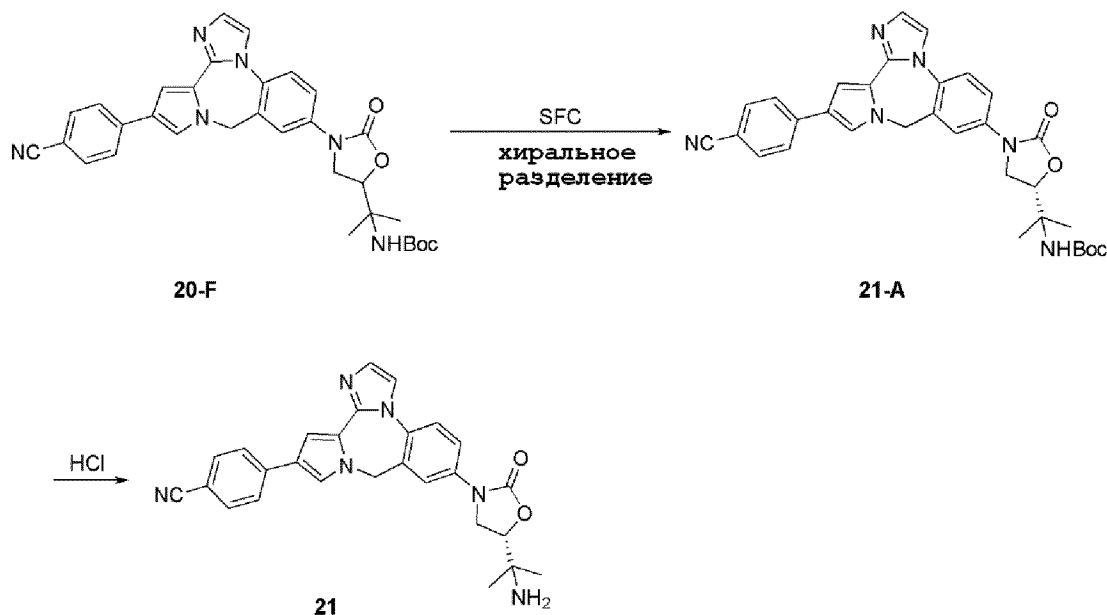
К суспензии соединения Int-A (2,0 г, 5 ммоль), соединения 20-E (1,50 г, 6 ммоль) в DMA (30 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,92 г, 1,0 ммоль), Xantphos (1,16 г, 2 ммоль) и CS_2CO_3 (3,25 г, 10 ммоль) при 20°C, и смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM/MeOH (20/1, 200 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток выливали ледяную воду. Образовавшееся твердое вещество собирали фильтрацией, очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), затем повторно очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием DCM/EA (100/1-1/1), с получением требуемого соединения (2,0 г, выход 71,4%) ESI: $[M+H]^+=565,2$

Третбутил (2-(3-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)-пропан-2-ил)карбамат (20)

К раствору соединения 20-F (0,12 г, 0,2 ммоль) в DCM/MeOH (5 мл/5 мл) добавляли HCl в диоксане (4N, 2 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением требуемого соединения в форме HCl соли. Затем продукт очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества. (50 мг, выход 54%). ESI: $[M+H]^+=465,2$; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,09 (с, 1H), 8,05 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,88 (дд,

$J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 5H), 7,70 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,84-4,67 (м, 1H), 4,35 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=9,8, 6,9$ Гц, 1H), 1,43 (д, $J=21,4$ Гц, 6H).

Схема 9.



(S)-третбутил (2-(3-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо-[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксооксазолидин-5-ил)пропан-2-ил)карбамат (21-A)

Соединение 20-F отделяли методом хиральной HPLC при приведенных ниже условиях с получением пика 1 (2,12 г, ee: 99,7%) и пика 2 (2,2 г, ee: 98,5%):

Колонка: IG-H

Размер колонки: 0,46 см внутренний диаметр x 15 см длина

Подвижная фаза: CO₂: EtOH (0,1%DEA)=60:40

Расход: 2,5 мл

Длина волны: УФ 254 нм

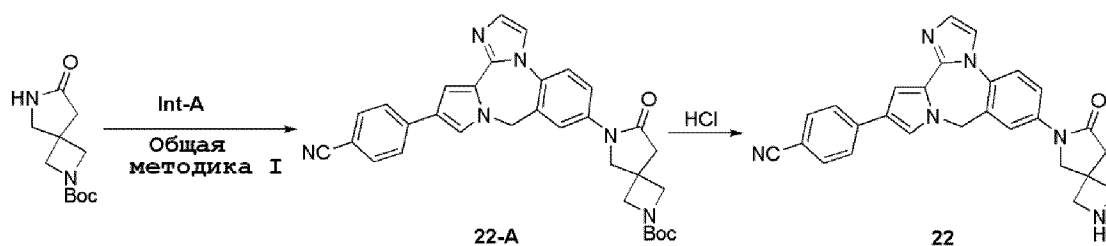
Температура: 25°C

Пик 1 произвольно относили к S-конфигурации.

(S)-4-(7-(5-(2-Аминопропан-2-ил)-2-оксооксазолидин-3-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (21)

К раствору соединения 21-A (2,12 г, 3,75 ммоль) в DCM/MeOH (20 мл/30 мл) добавляли HCl в диоксане (4N, 20 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 20°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением требуемого соединения в форме HCl соли (1,89 г, чистота > 95%). Затем продукт суспендировали в THF/MeOH (20 мл/20 мл) с получением требуемого продукта в виде бледно-белого твердого вещества. (1,12 г, выход 59%). ESI: $[M+H]^+=465,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,97-7,69 (м, 8H), 7,39 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,37 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=9,9, 6,9$ Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,41 (с, 3H).

Схема 10.



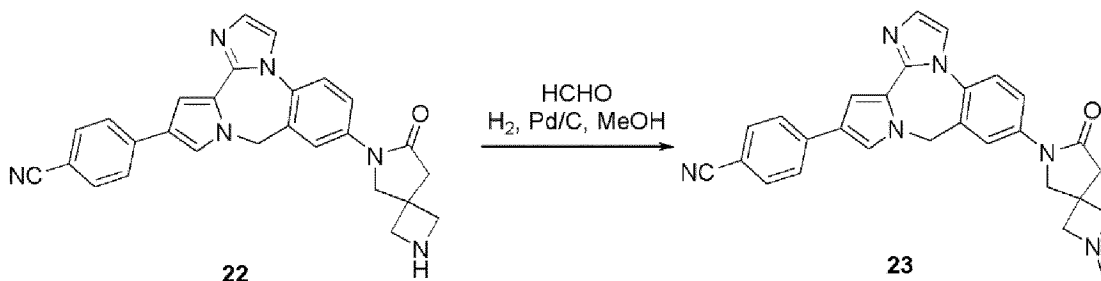
Третбутил 6-(12-(4-цианофенил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-7-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-2-карбоксилат (22-А)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 21-А. ESI: $[M+H]^+=547,2$

4-(7-(7-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-6-ил)-9Н-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (22)

К раствору соединения 21-А (100 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4М, 2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (50 мг, выход 62,1%). ESI: $[M+H]^+=447,2$; 1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,11-8,05 (м, 2H), 7,87 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 5H), 7,69 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,28 (т, $J=5,6$ Гц, 4H), 4,21 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,08 (с, 2H).

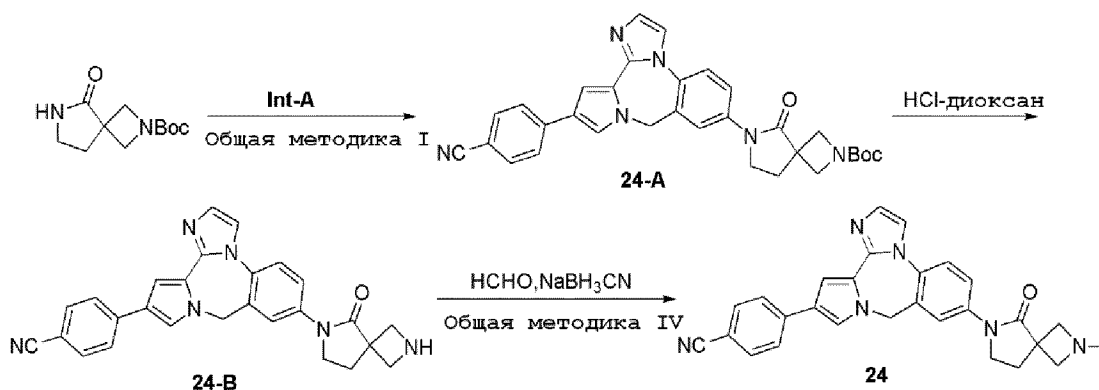
Схема 11.



4-(7-(2-Метил-7-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-6-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (23)

К раствору соединения 22 (50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (100 мг), HCHO в H_2O (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. После завершения реакции, смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (7 мг, выход 13,4%). ESI: $[M+H]^+=461,2$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,08 (д, $J=15,3$ Гц, 2H), 7,85 (дд, $J=8,9$, 2,3 Гц, 1H), 7,81-7,67 (м, 7H), 7,32 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,36-4,28 (м, 6H), 3,08 (с, 2H), 2,99 (с, 3H).

Схема 12.



Третбутил-6-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]-октан-2-карбоксилат (24-A)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 24-A. ESI: $[M+H]^+ = 547,2$.

4-(7-(5-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-6-ил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (24-B)

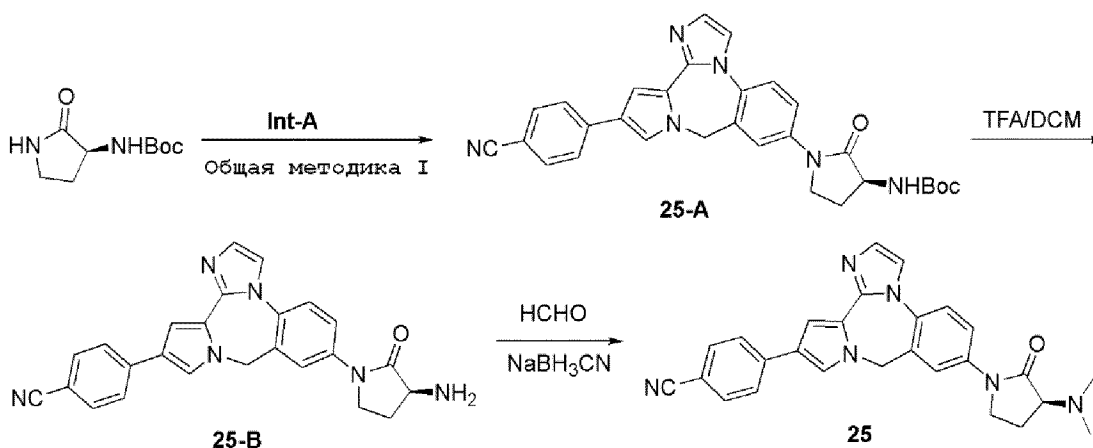
К раствору соединения 24-A (70 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4М, 2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, смесь концентрировали, подщелачивали с использованием анионообменной смолы, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (65 мг, выход 99%). ESI: $[M+H]^+ = 447,2$.

Общая методика IV.

4-(7-(2-Метил-5-оксо-2,6-дiazаспиро[3,4]октан-6-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (24)

В раствор соединения 24-B (65 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaBH_3CN (27 мг, 0,45 ммоль), HCHO (30 мг) и перемешивали при 40°C в течение ночи. После завершения реакции, смесь гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (35 мг, выход 52,4%). ESI: $[M+H]^+ = 461,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,14 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,02 (дд, $J=8,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,82-7,73 (м, 5H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,33 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,59 (дд, $J=28,8, 16,8$ Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,20 (д, $J=27,9$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,08(с, 1,5H), 3,02 (с, 1,5H), 2,61 (с, 2H).

Схема 13.



(S)-третбутил (1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)-карбамат (25-A)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 25-A. ESI: $[M+H]^+=521,2$

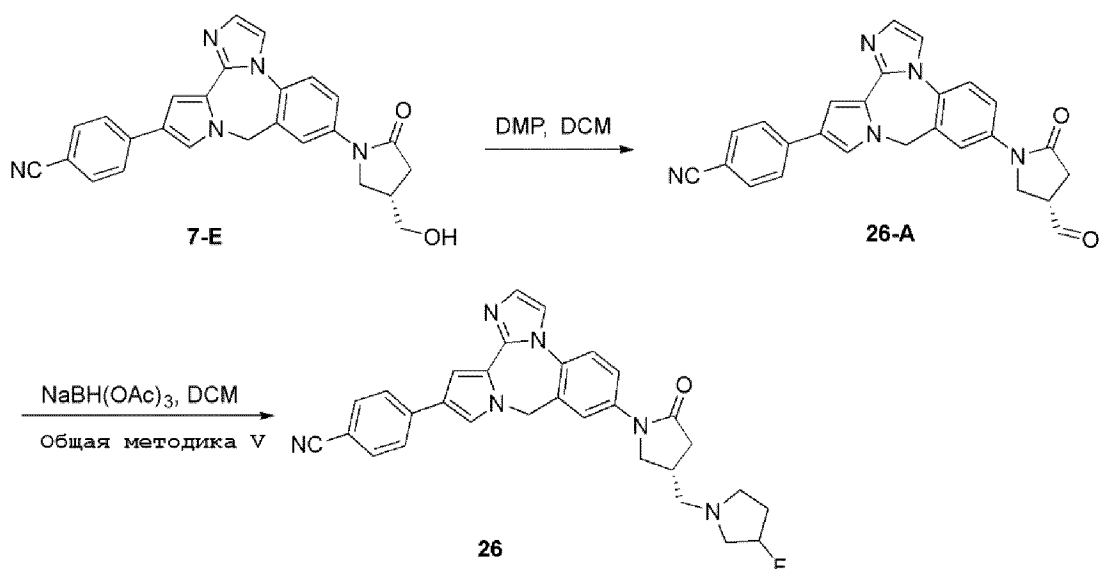
(S)-4-(7-(3-Амино-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (25-B)

К раствору соединения 25-A (60 мг, 0,115 ммоль) в осушенном DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем испаряли досуха. Остаток повторно растворяли в DCM/MeOH (10:1, 60 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (30 мг, выход 62,5%). ESI: $[M+H]^+=421,2$

(S)-4-(7-(3-(Диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (25)

К раствору соединения 25-B (30 мг, 0,07 ммоль) в MeOH/DCE (0,5 мл/0,5 мл) добавляли HCHO (21 мг, 0,71 ммоль) и одну каплю AcOH. Раствор перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли NaBH₃CN (11 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 часов, затем разбавляли с помощью DCM/MeOH (10:1, 60 мл). Раствор промывали водой, солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения (8 мг, выход 32%). ESI: $[M+H]^+=449,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,14 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,79-7,65 (м, 5H), 7,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,60 (дд, J=11,2, 8,7 Гц, 1H), 4,05 (дкв, J=16,3, 9,8 Гц, 2H), 3,03 (с, 6H), 2,79-2,61 (м, 1H), 2,57-2,39 (м, 1H).

Схема 14.



(S)-4-(7-(4-Формил-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (26-A)

К раствору соединения 7-E (870 мг, 2,0 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли порциями DMP (1,70 г, 4,0 ммоль) при 0°C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Смесь затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и раствором Na_2SO_3 , и затем перемешивали в течение 0,5 часа, экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-3/1), с получением требуемого соединения.

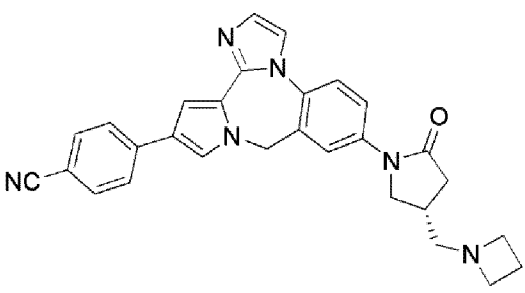
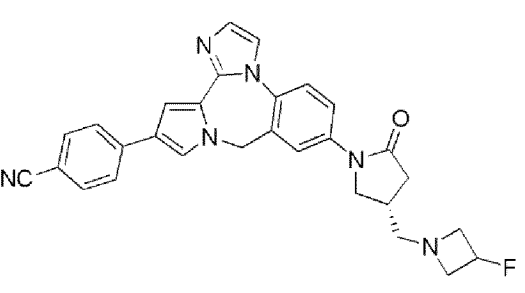
Общая методика V.

4-(7-(((4R)-4-((3-Фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксо-пирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-дiazепин-12-ил)бензонитрил (26)

К раствору соединения 26-A (50 мг, 0,12 ммоль), TEA (3 капли) и 3-фторпирролидина гидрохлорида (60 мг, 0,475 ммоль) в осушенном DCM (5 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (48,7 мг, 0,23 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, смесь разбавляли с помощью DCM (30 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 и солевым раствором. Раствор сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (20 мг, выход 34%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=507,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ 8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,80- 7,68 (м, 7H), 7,30 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,20 (ддд, $J=11,2, 8,2, 3,2$ Гц, 1H), 3,83 (ддд, $J=9,8, 7,4, 4,9$ Гц, 2H), 3,65-3,50 (м, 4H), 3,11-2,80 (м, 4H), 2,61 (ддд, $J=16,9, 8,6, 2,6$ Гц, 2H), 1,42-1,31 (м, 1H), 1,17 (т, $J=7,0$ Гц, 1H).

Используя описанные выше методики, синтезировали следующие соединения примеров, приведенные в таблице 5.

Таблица 5.

Структура	Пр. #	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	27	(400 МГц, CDCl ₃): δ 8,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 5H), 7,37 (дд, J=4,9, 3,8 Гц, 2H), 7,28 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,95 (дд, J=9,6, 7,8 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,45-3,27 (м, 4H), 2,76 (дд, J=17,0, 8,5 Гц, 1H), 2,64 (дт, J=11,7, 8,9 Гц, 2H), 2,52 (дт, J=13,7, 6,8 Гц, 1H), 2,36 (дд, J=17,0, 7,2 Гц, 1H), 2,18-2,15 (м, 2H).	475,2
	28	(400 МГц, CDCl ₃): δ 8,05 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 5H), 7,38-7,36 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,08 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,10-5,00 (м, 2H), 3,93 (дд, J=9,6, 7,7 Гц, 1H), 3,79-3,59 (м, 3H), 3,21 (тдд, J=13,6, 8,9, 5,3 Гц, 2H), 2,76 (дд, J=16,9, 8,4 Гц, 1H), 2,63 (ддд, J=17,3, 11,6, 7,4 Гц, 2H), 2,55-2,44 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 1H).	493,2

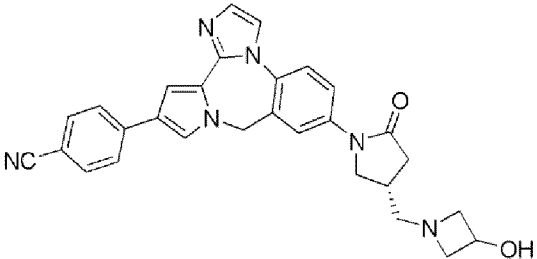
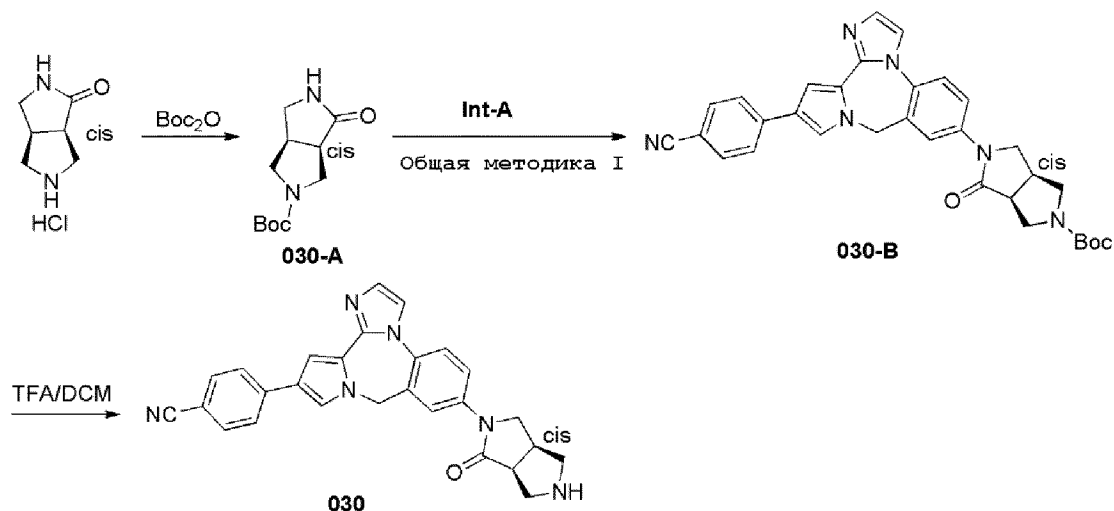
	29	(400 МГц, MeOH-d ₄): δ 8,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,03(д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,74-7,66(м, 7H), 7,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,11 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,77 (дд, J=9,8, 7,0 Гц, 1H), 3,59-3,41 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 2H), 2,62 -2,45 (м, 1H).	491,2
---	----	--	-------

Схема 15.



Цис-третбутил 4-оксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (30-A)

К раствору гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-1(2H)-она гидрохлорида (50 мг, 0,31 ммоль) и TEA (101 мг, 1,0 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C медленно добавляли Boc₂O (65 мг, 0,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, фильтрат концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием РЕ/ЕА (10/1-1/10), с получением требуемого продукта (25 мг, выход 36,7%). ESI: [M+H]⁺ =227,1

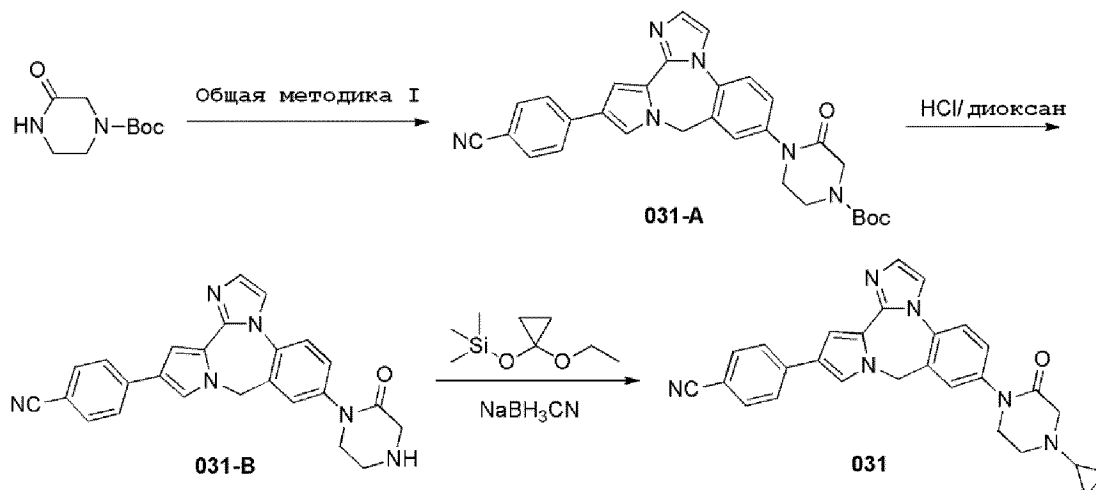
Цис-третбутил 5-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-4-оксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (30-B)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 30-B. ESI: $[M+H]^+=547,2$

Цис-4-(7-(1-оксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (30)

К раствору соединения 30-B (40 мг, 0,07 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. После израсходования исходного материала, реакцию прерывали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 до $\text{pH} > 7$. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения (20 мг, выход 64,5%). ESI: $[M+H]^+=447,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ 8,15 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,85-7,66 (м, 7H), 7,32 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,30 (дд, $J=10,6, 7,5$ Гц, 1H), 3,91 (дд, $J=10,7, 1,5$ Гц, 1H), 3,79-3,56 (м, 4H), 3,45-3,35 (м, 2H).

Схема 16.



Третбутил 4-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (31-A)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 30-A. ESI: $[M+H]^+=521,2$

4-(7-(2-Оксопиперазин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (31-B)

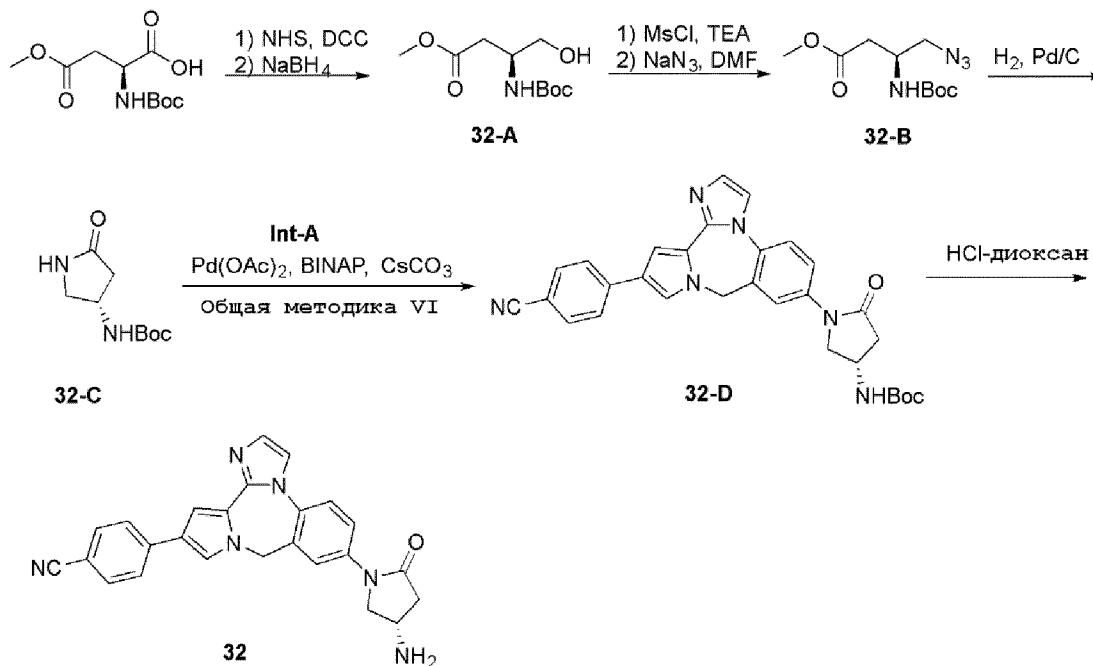
К раствору соединения 31-A (78 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl в диоксане (2M, 5 мл), и смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (50 мг, выход 79,4%). ESI: $[M+H]^+=421,2$

4-(7-(4-Циклопропил-2-оксопиперазин-1-ил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (31)

К раствору соединения 31-B (50 мг, 0,12 ммоль), TFA (0,5 мл) в DCE (10 мл) добавляли (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (62,4 мг, 0,35 ммоль) и NaBH_3CN (8,8

мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов и затем концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта. (10 мг, выход 18,2%). ESI: $[M+H]^+=461,2$; 1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,14 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,82-7,80 (м, 3H), 7,77-7,69 (м, 5H), 7,63 (дд, $J=8,7$, 2,3 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,83-3,78 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,21-3,16 (м, 2H), 2,06-1,99 (м, 1H), 0,68-0,62 (м, 2H), 0,60 (дд, $J=7,4$, 3,7 Гц, 2H).

Схема 17.



Метил (S)-3-((третбутоксикарбонил)амино)-4-гидроксибутаноат (32-A)

К раствору (S)-2-((третбутоксикарбонил)амино)-4-метокси-4-оксобутановой кислоты (4,95 г, 20 ммоль) в 50 мл ЕА добавляли NHS (2,44 г, 21,2 ммоль) при 0°C. К полученному выше раствору медленно добавляли раствор DCC (4,17 г, 20,2 ммоль) в ЕА (20 мл). Смесь затем перемешивали при 30°C в течение 15 часов. После завершения реакции, смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. К раствору NaBH₄ (1,25 г, 32,6 ммоль) в THF (60 мл) и H₂O (8 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор полученного выше остатка в THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. После завершения реакции, смесь гасили водным раствором NH₄Cl и ЕА. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (3:1), с получением требуемого спирта (3,3 г, выход 50%). ESI: $[M+H]^+=234,1$

Метил (S)-4-азидо-3-((третбутоксикарбонил)амино)бутаноат (32-B)

К раствору соединения 31-A (2 г, 8,6 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TEA (0,85 мл, 6,1 ммоль) и MsCl (0,76 мл, 9,86 ммоль) при 0°C, и полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при этой температуре. После завершения реакции, смесь промывали H₂O, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали под вакуумом с

получением неочищенного продукта (2 г). К раствору полученного выше продукта (6,4 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли NaN_3 (583 мг, 8,97 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После завершения реакции, смесь разбавляли с помощью EA, затем промывали H_2O , сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (8/1), с получением требуемого азидосоединения (500 мг, выход 19,5% за 2 стадии). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259,1$

Третбутил (S)-(5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (32-C)

К раствору соединения 32-B (500 мг, 1,9 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%) и перемешивали при 35°C в атмосфере H_2 в течение 5 часов. После завершения реакции, смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (DMC: MeOH=30:1) с получением требуемого продукта (250 мг, выход 65%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 201,1$

Общая методика VI.

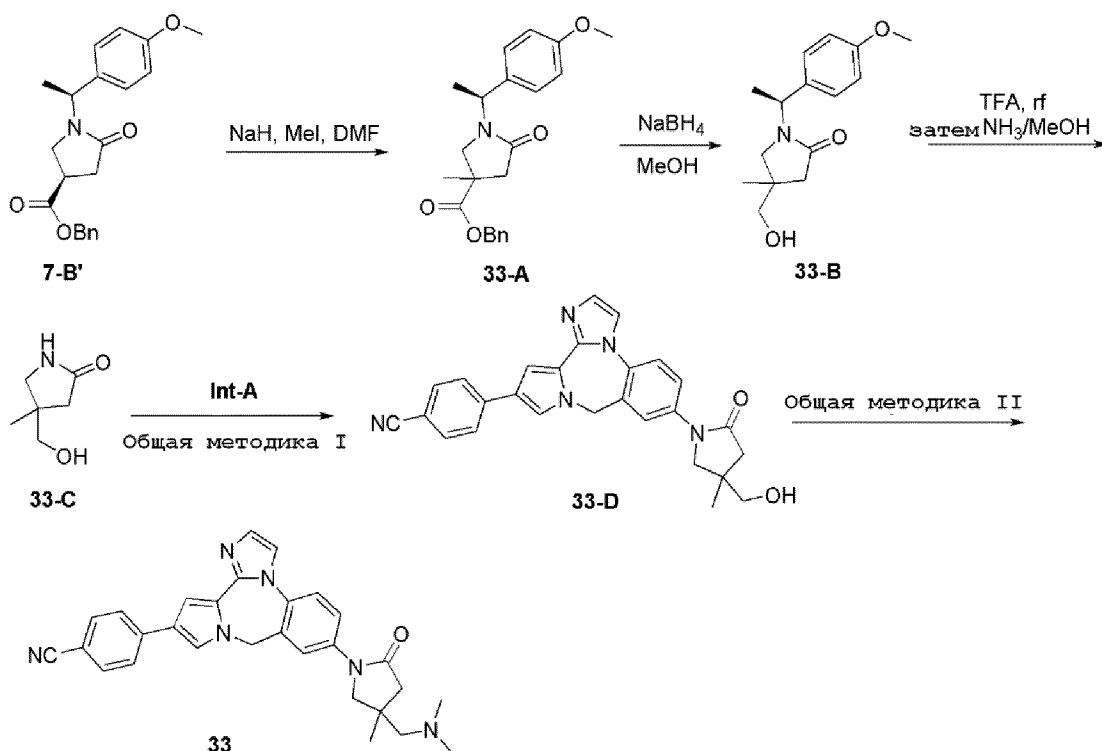
Третбутил (S)-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-карбамат (32-D)

К раствору соединения 32-C (50 мг, 0,25 ммоль), соединения Int-A (100 мг, 0,25 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,6 мг, 0,025 ммоль), BINAP (31 мг, 0,05 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (243,7 мг, 0,75 ммоль). Полученную смесь продували азотом и перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM/MeOH (20/1, 200 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH=20:1) с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (20 мг, выход 15%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521,2$

(S)-4-(7-(4-Амино-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (32)

К раствору соединения 32-D (20 мг, 0,04 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4M, 3 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (16 мг, выход 99%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,02 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,07(д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,82-7,67 (м, 7H), 7,32 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,43 (дд, $J=11,3, 7,0$ Гц, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,99 (дд, $J=11,3, 2,6$ Гц, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,71 (дд, $J=18,1, 3,1$ Гц, 1H).

Схема 18.



Бензил-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-3-метил-5-оксо-пирролидин-3- карбоксилат (33-A)

К раствору соединения 7-B' (500 мг, 1,41 ммоль) в осушенном DMF (5 мл) добавляли 60% NaH (227 мг, 5,67 ммоль) и MeI (0,9 мл, 14,16 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 часов. К полученной выше смеси медленно добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл) при 0°C для прерывания реакции. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE:EA (10: 1-3:1), с получением требуемого продукта (480 мг, выход 92,6%). ESI: [M+H]⁺=368,2

4-(Гидроксиметил)-1-((S)-1-(4-метоксифенил)этил)-4-метил-пирролидин-2-он (33-B)

К раствору соединения 33-A (480 мг, 1,65 ммоль) в осушенном MeOH (5 мл) добавляли NaBH₄ (219 мг, 5,77 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К полученной выше смеси медленно добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл) при 0°C для прерывания реакции. Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха с получением требуемого продукта (380 мг, выход 87,7%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI: [M+H]⁺=264,2

4-(Гидроксиметил)-4-метилпирролидин-2-он (33-C)

Раствор соединения 33-В (380 мг, 1,45 ммоль) в TFA (5 мл) нагревали до 80°C и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Летучий растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (50 мл), и к полученному выше раствору добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя PE:EA (10:1-1:1), с получением требуемого продукта (158 мг, выход 68,7%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=130,1$

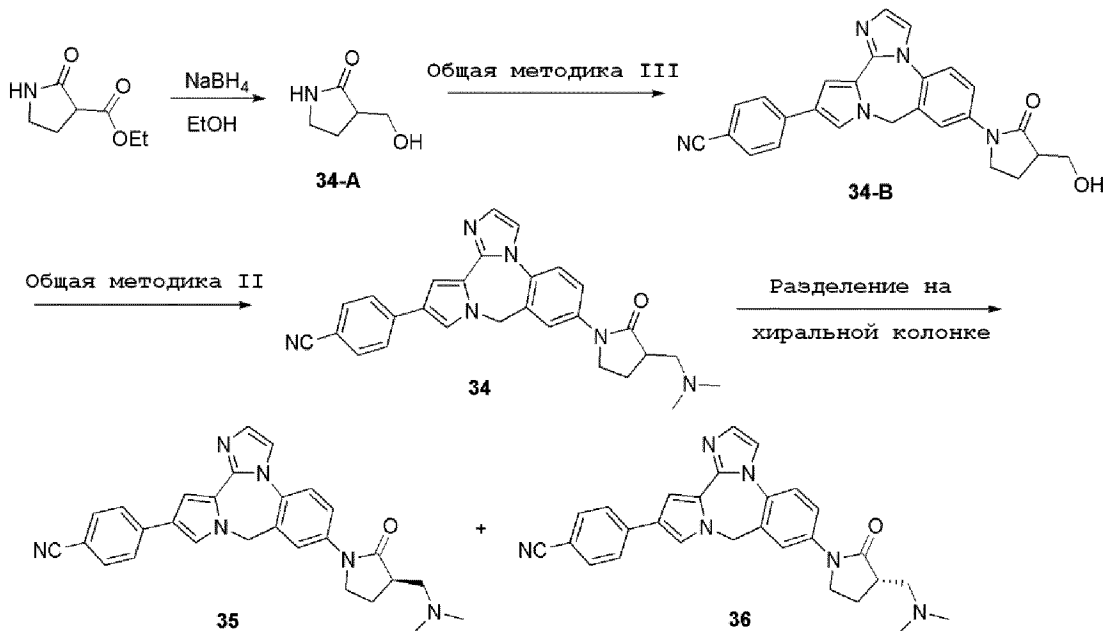
4-(7-(4-(Гидроксиметил)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (33-D)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 33-D в виде желтовато-белого твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=450,2$

4-(7-(4-((Диметиламино)метил)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (33)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 33. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=477,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 3H), 7,65 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,87 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,64 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 2,65 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J=2,7$ Гц, 2H), 2,40 (с, 1H), 2,35 (с, 1H), 2,34 (с, 6H), 1,27 (с, 3H).

Схема 19.



3-(Гидроксиметил)пирролидин-2-он (34-A)

К раствору этил 2-оксопирролидин-3-карбоксилата (1,5 г, 10,0 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли NaBH_4 (2,0 г, 50,0 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Затем добавляли 4N раствор HCl в MeOH (30 мл) для прерывания реакции, и полученный раствор перемешивали в течение 0,5 часа и затем концентрировали досуха. Остаток

очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (1,0 г, выход 86,9%). ESI: $[M+H]^+ = 116,1$

4-(7-(3-(Гидроксиметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (34-В)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 34-В. ESI: $[M+H]^+ = 436,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,12 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 7,96 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76 (д, $J=9,1$ Гц, 3H), 7,71 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,95 (дт, $J=6,1, 3,9$ Гц, 3H), 3,82 (дд, $J=10,9, 3,7$ Гц, 1H), 2,86 (дкв, $J=13,0, 4,2$ Гц, 1H), 2,37 (ддд, $J=15,0, 12,2, 5,8$ Гц, 1H), 2,22 (дкв, $J=12,7, 8,3$ Гц, 1H).

4-(7-(3-((Диметиламино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (34)

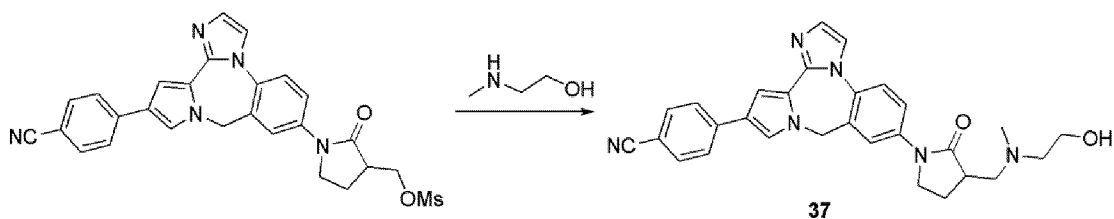
Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 34. ESI: $[M+H]^+ = 463,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,08 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 8,03 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 7H), 7,34 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,06-3,99 (м, 2H), 3,69-3,59 (м, 1H), 3,38 (дд, $J=13,5, 5,0$ Гц, 2H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,01 (тт, $J=12,6, 9,0$ Гц, 1H). Соединение 34 отделяли методом SFC на хиральной препаративной колонке с получением двух энантиомеров 35 и 36, их стереохимию не определяли. Первый элюат произвольно относили к S-изомеру (740 мг), а второй элюат относили к R-изомеру (700 мг). ESI: $[M+H]^+ = 463,2$; Пик 1 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 3H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 2,93 (ддд, $J=18,3, 9,6, 3,9$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=12,5, 3,9$ Гц, 1H), 2,58 (дд, $J=12,4, 9,7$ Гц, 1H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,01 (дкв, $J=12,8, 9,0$ Гц, 1H).

Раствор соединения 35 (400 мг, 0,86 ммоль) в HCl в диоксане (5 мл, 5 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением его гидрохлоридной соли в виде белого твердого вещества (440 мг, выход 99%)

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,07 (дд, $J=8,9, 2,5$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=3,9, 2,0$ Гц, 2H), 7,77 (дт, $J=19,5, 8,8$ Гц, 5H), 7,39 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,46 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,10-3,98 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,69-3,62 (м, 2H), 3,58 (м, 1H), 3,00 (д, $J=9,9$ Гц, 6H), 2,55 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 2,10-1,94 (м, 1H).

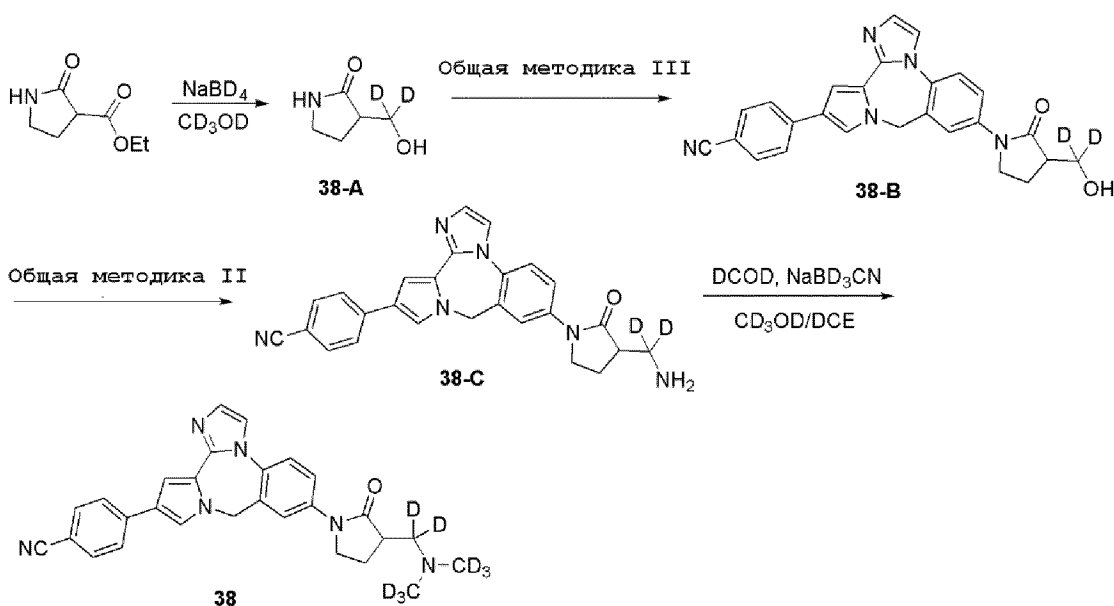
Пик 2 ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,97 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,73-7,67 (м, 3H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,97-3,86 (м, 2H), 2,93 (ддд, $J=18,3, 9,6, 3,9$ Гц, 1H), 2,84 (дд, $J=12,5, 4,0$ Гц, 1H), 2,58 (дд, $J=12,4, 9,7$ Гц, 1H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,01 (дкв, $J=12,6, 8,9$ Гц, 1H).

Схема 20.



Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 37. ESI: $[M+H]^+ = 493,2$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,98 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,77- 7,70 (м, 7H), 7,30 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,02 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,93 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,43-3,41 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,55-2,53 (м, 1H), 2,13-1,90 (м, 1H).

Схема 21.



3-(Гидроксидейтерированныйметил)пирролидин-2-он (38-A)

К раствору этил 2-оксопирролидин-3-карбоксилата (300 мг, 1,91 ммоль) в CD_3OD (3 мл) добавляли NaBD_4 (280 мг, 6,69 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере аргона. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл) при 0°C и затем экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10:1, 30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения в виде желтовато-белого твердого вещества (160 мг, выход 71,4%). ESI: $[M+H]^+ = 118,1$; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,94 (с, 1H), 3,48-3,31 (м, 2H), 2,90 (с, 1H), 2,34-2,17 (м, 1H), 2,07-1,85 (м, 1H).

4-(7-(3-(Гидроксидейтерированныйметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (38-B)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 38-B. ESI: $[M+H]^+ = 438,2$

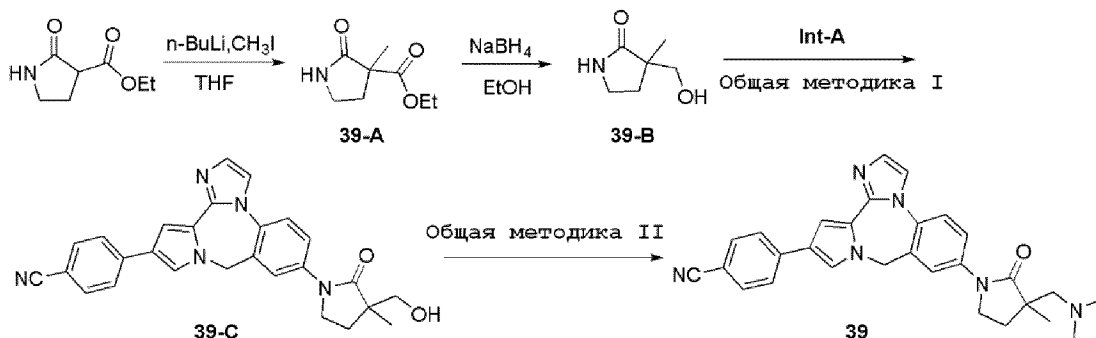
4-(7-(3-(Аминодейтерированныйметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (38-С)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 33-С. ESI: $[M+H]^+=437,2$

4-(7-(3-((Дидейтерированныйметиламино)дейтерированный-метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (38)

К раствору соединения 38-С (18 мг, 0,12 ммоль) в осушенном CD_3OD/DCE (0,3 мл/0,3 мл) добавляли CD_2O (13 мг, 0,41 ммоль) и каталитическое количество $AcOH$ (2 мг). Полученный раствор перемешивали 30 минут, затем добавляли $NaBD_3CN$ (8 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, и затем разбавляли с помощью $DCM/MeOH$ (10:1, 60 мл). Раствор промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC с получением требуемого продукта (15 мг, выход 78,9%). ESI: $[M+H]^+=471,3$; 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$): δ 8,06(д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,75-7,65 (м, 7H), 7,30 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,18-3,86 (м, 2H), 3,42-3,35 (м, 1H), 2,53 (ддд, $J=8,8, 7,5, 2,9$ Гц, 1H), 2,17-1,87 (м, 1H).

Схема 22.



Этил 3-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат 39-А)

К раствору этил 2-оксопирролидин-3-карбоксилата (500 мг, 3,2 ммоль) в осушенном THF (5 мл) добавляли по каплям $n-BuLi$ (2,5 М в THF, 1,4 мл, 3,5 ммоль) при $0^\circ C$, и полученную смесь медленно подогревали до комнатной температуры, затем опять охлаждали до $-78^\circ C$. К полученному выше раствору добавляли по каплям CH_3I (497 мг, 3,5 ммоль) при $-78^\circ C$. Реакционный раствор подогревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение еще 16 часов в атмосфере аргона. К полученному выше раствору добавляли по каплям насыщенный водный раствор NH_4Cl при $0^\circ C$. Полученную смесь экстрагировали с помощью $DCM/MeOH$ (10:1, 30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения (350 мг, выход 64,2%) в виде масла. ESI: $[M+H]^+=172,1$; 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6,00 (с, 1H), 4,26-4,16 (м, 2H), 3,48 (дт, $J=9,1$,

7,4 Гц, 1H), 3,35 (тд, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 2,64 (ддд, J=12,9, 7,8, 4,0 Гц, 1H), 2,04 (ддд, J=13,0, 8,4, 7,0 Гц, 1H), 1,45 (д, J=5,0 Гц, 3H), 1,28 (дд, J=9,5, 4,8 Гц, 3H).

3-(Гидроксиметил)-3-метилпирролидин-2-он (39-B)

К раствору соединения 39-A (350 мг, 2,05 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (272 мг, 7,16 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов в атмосфере аргона. К полученному выше раствору добавляли по каплям насыщенный водный раствор NH₄Cl при 0°C. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения (234 мг, выход 88,6%) в виде масла. ESI: [M+H]⁺=130,1; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,97 (с, 1H), 3,67 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,55 (д, J=10,9 Гц, 1H), 3,44-3,30 (м, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,23 (дт, J=12,7, 8,2 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J=12,7, 7,1, 4,3 Гц, 1H), 1,20 (с, 3H).

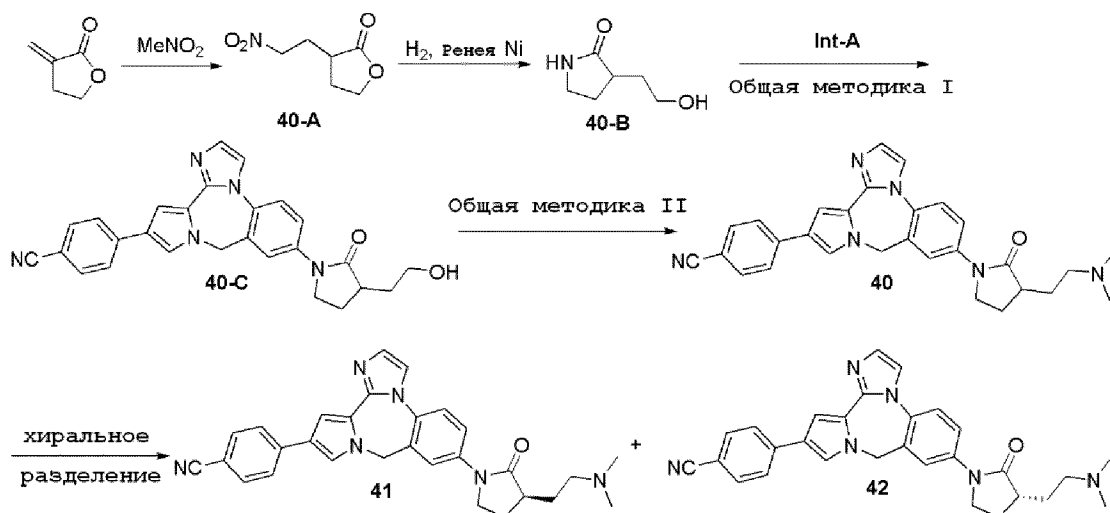
4-(7-(3-(Гидроксиметил)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (39-C)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 39-C. ESI: [M+H]⁺=450,2

4-(7-(3-((Диметиламино)метил)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (39)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 39. ESI: [M+H]⁺=477,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 7H), 7,31 (д, J=1,3 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,05 (ддд, J=18,7, 13,0, 5,1 Гц, 2H), 3,52 (кв, J=13,8 Гц, 2H), 3,00 (с, 6H), 2,37-2,14 (м, 2H), 1,42 (с, 3H).

Схема 23.



3-(2-Нитроэтил)дигидрофуран-2(3H)-он (40-A)

В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 3-метилен-оксолан-2-он (5 г, 50,97 ммоль), DBU (1 г, 6,57 ммоль) и CH₃NO₂ (100 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C до завершения реакции. Полученную смесь концентрировали под

вакуумом, затем переносили в 100 мл DCM и промывали 3,0 М раствором HCl, водой, насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором в указанном порядке. Органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, затем концентрировали под вакуумом с получением требуемого соединения (5,8 г, выход 99%). ESI: [M+H]⁺=160,1

3-(2-Гидроксиэтил)пирролидин-2-он (40-B)

В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали соединение 40-A (5,8 г, 36,47 ммоль), никелевый катализатор Ренея (4,44 г), метанол (100 мл) и сульфат магния (4 г). Полученный раствор перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре до завершения реакции. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением требуемого соединения (2,3 г, выход 48,5%). ESI: [M+H]⁺=130,1

4-(7-(3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо-[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (40-C)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 40-C. ESI: [M+H]⁺=450,2

4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (40)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 40. ESI: [M+H]⁺=477,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,09-8,08 (м, 2H), 7,98 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,80 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,79-7,73 (м, 4H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,98 (дд, J=9,3, 4,7 Гц, 2H), 3,44 (ддд, J=12,8, 9,7, 6,5 Гц, 1H), 3,27 (дд, J=8,9, 4,1 Гц, 1H), 2,95 (с, 6H), 2,91-2,79 (м, 1H), 2,47 (квд, J=8,8, 4,5 Гц, 1H), 2,26 (ддт, J=13,7, 9,8, 6,8 Гц, 1H), 2,08-1,84 (м, 2H).

Соединение 40 отделяли методом SFC на хиральной препаративной колонке с получением двух энантиомеров 41 и 42, их стереохимию не определяли. Первый элюат относили к S-изомеру, а второй элюат относили к R-изомеру.

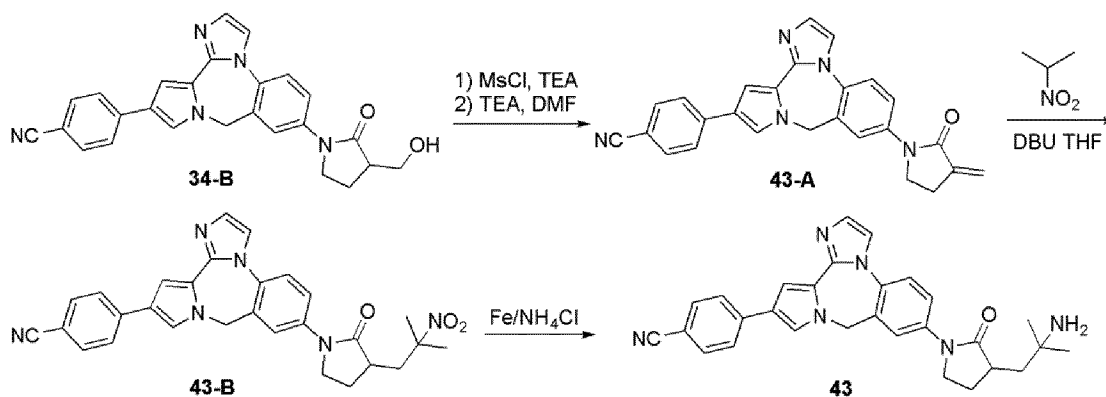
(S)-4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (41)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 5H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,99-3,84 (м, 2H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,62 (с, 6H), 2,50-2,36 (м, 1H), 2,18 (ддт, J=12,8, 9,9, 6,3 Гц, 1H), 2,00-1,70 (м, 2H).

(R)-4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (42)

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 5H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,97-3,83 (м, 2H), 2,71 (ддд, J=18,4, 9,1, 4,8 Гц, 1H), 2,62-2,37 (м, 4H), 2,31 (с, 6H), 2,14 (ддд, J=21,3, 10,7, 5,9 Гц, 1H), 1,87 (дкв, J=12,4, 8,9 Гц, 1H), 1,73-1,53 (м, 1H).

Схема 24.



4-(7-(3-Метил-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо-[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (43-А)

К раствору соединения 34-В (1,31 г, 3,0 ммоль), TEA (909 мг, 9,0 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°С добавляли MsCl (689 мг, 6,00 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Реакцию прерывали водным раствором NaHCO₃, полученную смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток затем очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (1,22 г, выход 79,3%), который непосредственно использовали. Полученный выше раствор (0,85 г, 1,66 ммоль), TEA (3 мл) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор сушили при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения (0,52 г, выход 63,4%). ESI: [M+H]⁺ = 418,2

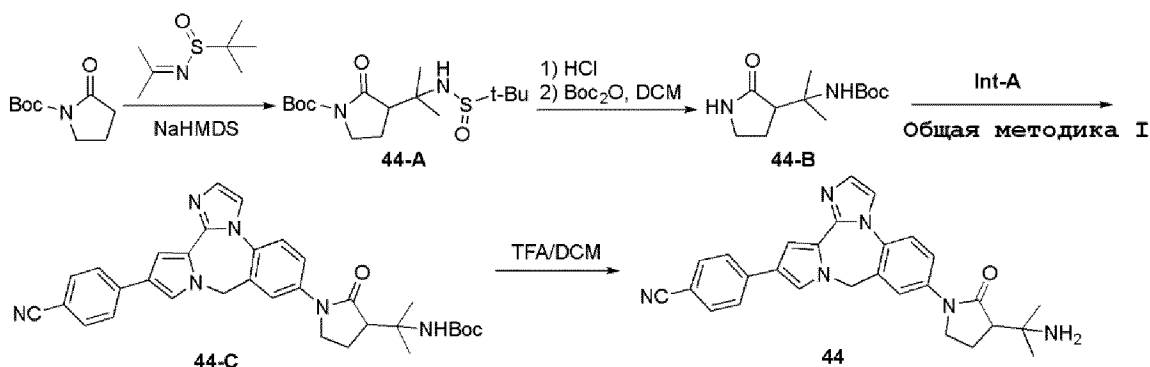
(R)-4-(7-(3-(2-Метил-2-нитропропил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (43-В)

Раствор соединения 43-А (0,52 г, 1,32 ммоль), 2-нитропропана (0,59 г, 6,6 ммоль), DBU (1,00 г, 6,6 ммоль) в THF (15 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (0,4 г, выход 59,8%). ESI: [M+H]⁺ = 507,2

(R)-4-(7-(3-(2-Амино-2-метилпропил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (43)

К раствору соединения 43-В (50 мг, 0,10 ммоль), NH₄Cl (26 мг, 0,50 ммоль) в EtOH (8 мл), THF (4 мл), H₂O (4 мл) добавляли Fe (28 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°С в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали флэш-хроматографией и затем методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (14 мг, выход 29,2%). ESI: [M+H]⁺ = 477,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,10 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,81-7,69 (м, 7H), 7,34 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 1,96 (дд, J=19,0, 7,0 Гц, 1H), 1,80 (дд, J=14,9, 6,1 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,44 (с, 3H).

Схема 25.



Третбутил 3-(2-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропан-2-ил)-2-оксопирролидин-1-карбоксилат (44-A)

К раствору третбутил 2-оксопирролидин-1-карбоксилата (926,1 мг, 5 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaHMDS (2 М, 3 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 0,5 часа, и затем добавляли раствор 2-метил-N-пропан-2-илиден-пропан-2-сульфинамида (806,3 мг, 5 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение еще 0,5 часа, и реакцию прерывали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали с помощью EA три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного масла, которое очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием PE/EA (10/1-1/1), с получением требуемого продукта (470 мг, выход 27,1%) в виде белого твердого вещества. ESI: [M+H]⁺=347,2

Третбутил (2-(2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамат (44-B)

Раствор соединения 44-A (447 мг, 1,29 ммоль) в HCl (4N в диоксане, 3 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов, и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в форме HCl соли, которую непосредственно использовали на следующей стадии. К раствору полученного выше неочищенного соединения (185 мг, 1,3 ммоль) и TEA (394 мг, 3,9 ммоль) добавляли Boc₂O (283 мг, 1,3 ммоль). Раствор перемешивали при 20 °C в течение 2 часов, затем добавляли H₂O. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), с получением требуемого соединения (190 мг, выход 60,3%). ESI: [M+H]⁺=243,2

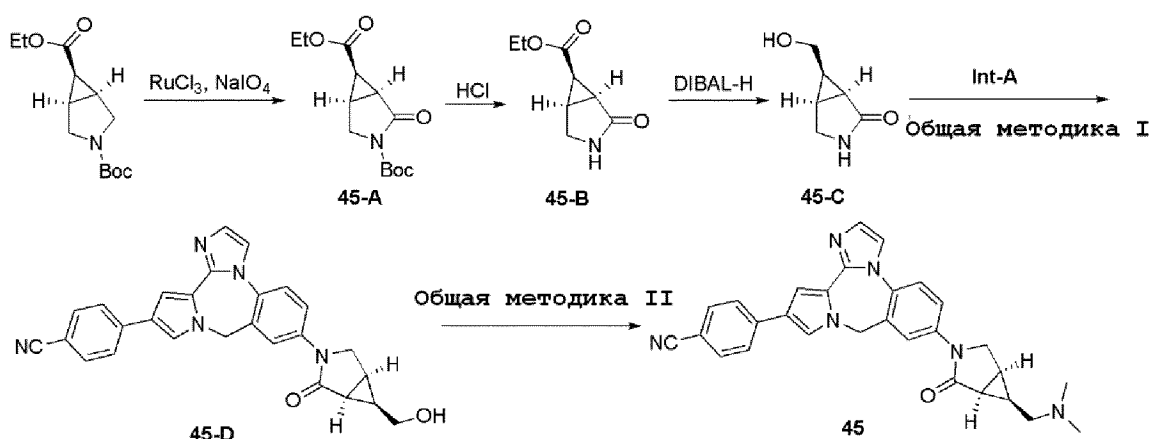
Третбутил (2-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)-пропан-2-ил)карбамат (44-C)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 44-C. ESI: [M+H]⁺=563,3

4-(7-(3-(2-Аминопропан-2-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (44)

К раствору соединения 44-С (40,00 мг, 0,07 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл), и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 18 часов. К полученному выше раствору медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20 мл), полученную смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (12 мг, выход 36,5%). ESI: [M+H]⁺=463,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (с, 1H), 8,00 (м, 2H), 7,71 (м, 7H), 7,29 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,11-3,82 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 1H), 2,18-2,01 (м, 1H), 1,44 (с, 3H), 1,44 (с, 3H).

Схема 26.



3-(Третбутил) 6-этил (1S,5R,6R)-2-оксо-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3,6-дикарбоксилат (45-A)

Смесь NaIO₄ (1,68 г, 7,84 ммоль) и RuCl₃·3H₂O (51 мг, 0,196 ммоль) в воде (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученной выше смеси добавляли 3-(третбутил) 6-этил (1R,5S,6s)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3,6-дикарбоксилат (1 г, 3,92 ммоль) в ЕА (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и фильтровали. Слой ЕА в фильтрате отделяли и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием РЕ/ЕА (10/1-3/1), с получением требуемого продукта (520 мг, выход 49%). ESI: [M+H]⁺=270,1

Этил (1S,5R,6R)-2-оксо-3-азабицикло[3,1,0]гексан-6-карбоксилат (45-B)

К раствору соединения 45-A (800 мг, 2,97 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 2 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Реакционный раствор затем концентрировали досуха с получением требуемого соединения (500 мг, выход 99%) в виде твердого вещества.

(1S,5S,6R)-6-(Гидроксиметил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-2-он (45-C)

К раствору соединения 45-B в осушенном THF в атмосфере N₂ добавляли DIBAL-H (1,5 М в толуоле, 4 мл) при 0°C. Полученный реакционный раствор перемешивали в интервале температур от 0°C до комнатной температуры в течение ночи, затем гасили путем медленного добавления воды. После фильтрации полученной смеси, фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали

хроматографией на силикагеле (DCM: MeOH=10:1) с получением требуемого соединения (120 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ESI: $[M+H]^+ = 128,1$

4-(7-((1S,5S,6R)-6-(Гидроксиметил)-2-оксо-3-азабицикло-[3,1,0]гексан-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (45-D)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 45-D. ESI: $[M+H]^+ = 448,2$

4-(7-((1R,5S,6R)-6-((Диметиламино)метил)-2-оксо-3-аза-бицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (45)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 45. ESI: $[M+H]^+ = 475,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,25-8,02 (м, 2H), 7,93 (дд, $J=8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,83-7,63 (м, 7H), 7,33 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,28 (дд, $J=11,6, 6,5$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=13,6, 5,4$ Гц, 1H), 3,03-2,86 (м, 7H), 2,63-2,41 (м, 2H), 1,82 (дд, $J=8,2, 5,5$ Гц, 1H).

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 46, приведенное в таблице 6

Таблица 6.

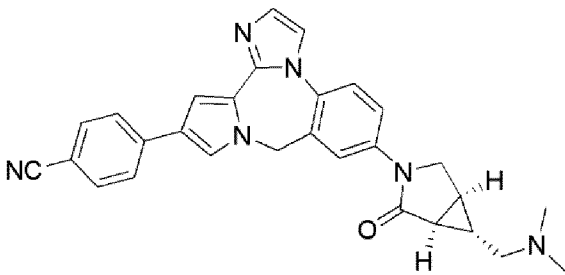
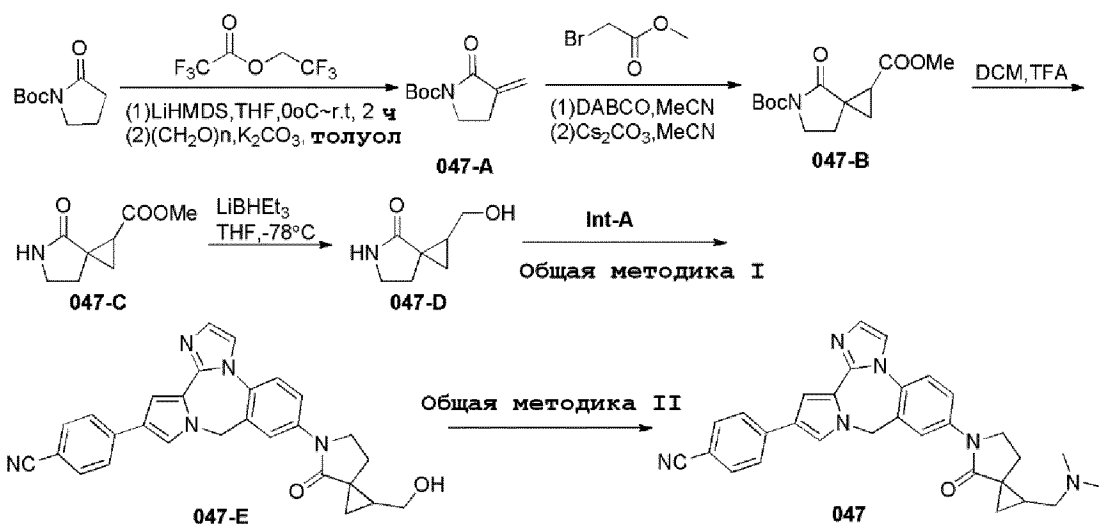
Структура	Пр. #	1H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	46	(400 МГц, CD_3OD): δ 8,11(д, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,94-7,91(м, 1H), 7,80-7,69 (м, 7H), 7,34 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,22 (дд, $J=10,5, 5,4$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,28-3,15 (м, 2H), 2,97 (с, 6H), 2,44-2,21 (м, 2H), 1,83-1,80 (м, 1H).	475,2

Схема 27.



Третбутил 3-метилен-2-окспирролидин-1-карбоксилат (47-A)

К раствору LiHMDS (1,0 М в THF, 55,4 мл, 55,4 ммоль) в осушенном THF (10 мл) добавляли по каплям при -78°C раствор третбутил 2-окспирролидин-1-карбоксилата (5,0 г, 27,03 ммоль) в осушенном THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли по каплям 2,2,2-трифторэтил 2,2,2-трифторацетат (6,9 мл, 51,36 ммоль) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 20 минут. После израсходования исходного материала, реакцию прерывали при 0°C водным насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в толуоле (100 мл), к полученному выше раствору добавляли $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (4,1 г, 135,2 ммоль) и K_2CO_3 (8,2 г, 59,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 108°C в течение 2 часов. После израсходования исходного материала, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (1,1 г, выход 20,4%) в виде твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=198$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,19 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,48 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 3,82-3,65 (м, 2H), 2,75 (тт, $J=7,1, 2,7$ Гц, 2H), 1,55 (с, 9H).

5-(Третбутил) 1-метил 4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-1,5-дикарбоксилат (47-B)

К раствору метил 2-бромацетата (1,3 мл, 14,47 ммоль) в осушенном MeCN (20 мл) добавляли DABCO (1,62 г, 14,47 ммоль) и через 30 минут добавляли Cs_2CO_3 (4,71 г, 14,47 ммоль) и раствор соединения 47-A (950 мг, 4,82 ммоль) в осушенном MeCN (35 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 22 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали с помощью ЕА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (300 мг, выход 23%) в

виде твердого вещества. ESI $[M-56+H]^+=214$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3,86-3,78 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 3H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,69 (с, 2H), 1,61 (дд, $J=8,9$, 4,1 Гц, 1H), 1,57-1,49 (м, 9H), 1,43 (дд, $J=6,1$, 3,9 Гц, 2H), 1,31-1,22 (м, 1H).

Метил 4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-1-карбоксилат (47-C)

К раствору соединения 47-B (300 мг, 1,11 ммоль) в осушенном DCM (3 мл) добавляли по каплям TFA (0,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (174 мг, выход 92,5%) в виде твердого вещества. ESI $[M-56+H]^+=170$.

1-(Гидроксиметил)-5-азаспиро[2,4]гептан-4-он (47-D)

К раствору соединения 47-C (170 мг, 0,92 ммоль) в осушенном THF (3 мл) добавляли по каплям $LiBHEt_3$ (1,0 М в THF, 4,6 мл, 4,62 ммоль) при -78 °C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. После чего реакцию прерывали насыщенным водным раствором NH_4Cl при 0°C и экстрагировали с помощью EA (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (97 мг, выход 74,6%) в виде масла. ESI $[M-56+H]^+=142$; 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ 3,79 (дд, $J=11,7$, 5,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=7,9$, 6,8 Гц, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,10 (ддд, $J=13,0$, 12,3, 8,3 Гц, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H), 1,14 (дд, $J=9,2$, 4,3 Гц, 1H), 0,62 (дд, $J=6,3$, 4,4 Гц, 1H).

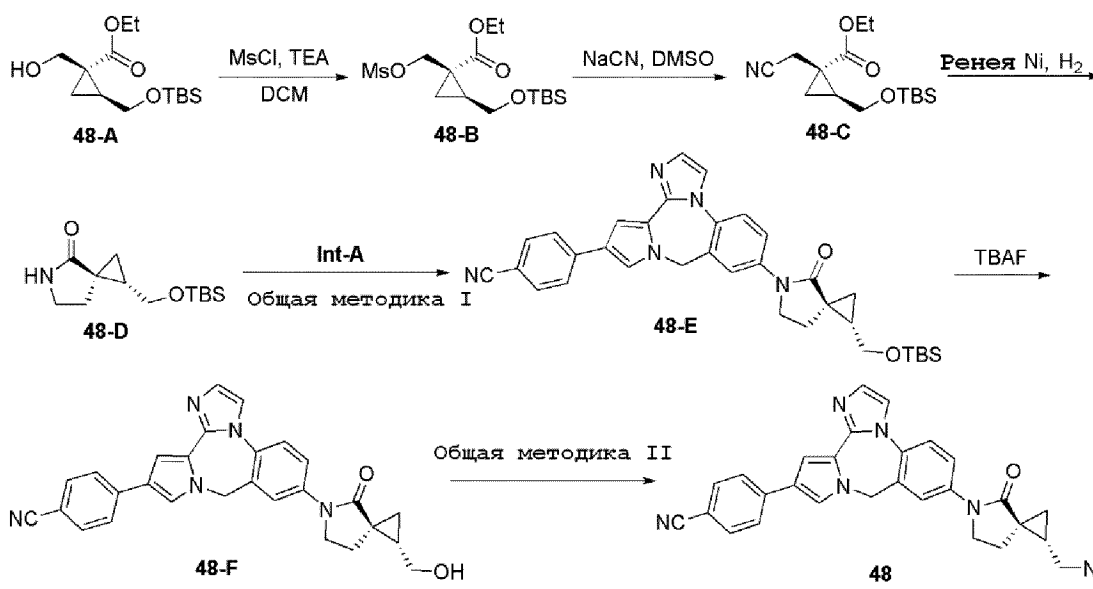
4-(7-(1-(Гидроксиметил)-4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (47-E)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 47-E. ESI: $[M+H]^+=462$

4-(7-(1-((Диметиламино)метил)-4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (47)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 47. ESI: $[M+H]^+=489$; 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$): δ 8,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 6H), 7,65 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,10 (дт, $J=9,6$, 6,5 Гц, 2H), 3,54 (дд, $J=13,2$, 4,9 Гц, 1H), 3,04-2,93 (м, 7H), 2,39 (дт, $J=13,0$, 9,0 Гц, 1H), 2,26 (ддд, $J=12,8$, 8,3, 4,6 Гц, 1H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,50 (дд, $J=8,7$, 4,7 Гц, 1H), 1,11-1,01 (м, 1H).

Схема 28.



Этил (1S,2S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-1-(((метилсульфонил)окси)метил)циклопропан-1-карбоксилат (48-B)

К раствору соединения 48-A (1,4 г, 4,86 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TEA (1 мл) и MsCl (1,1 г, 9,72 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и затем выливали в водный раствор NaHCO₃ (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM:MeOH (20:1) с получением требуемого продукта (1,7 г, выход 98%).

Этил (1R,2S)-2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-1-((цианометил)циклопропан-1-карбоксилат (48-C)

К раствору соединения 48-B (1,7 г, 4,6 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли NaCN (455 мг, 9,29 ммоль). Смесь перемешивали при 95°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в водный раствор NaHCO₃ (20 мл), и экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта (800 мг, выход 61,5%).

(1S,3R)-1-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-5-азаспиро-[2,4]гептан-4-он (48-D)

К раствору соединения 48-C (400 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли никелевый катализатор Ренея (455 мг, 9,29 ммоль), и полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 65°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с получением требуемого продукта (100 мг, выход 29,15%). ESI: [M+H]⁺=256,2

4-(7-((1S,3R)-1-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)-4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (48-Е)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 48-Е. ESI: $[M+H]^+ = 576,3$

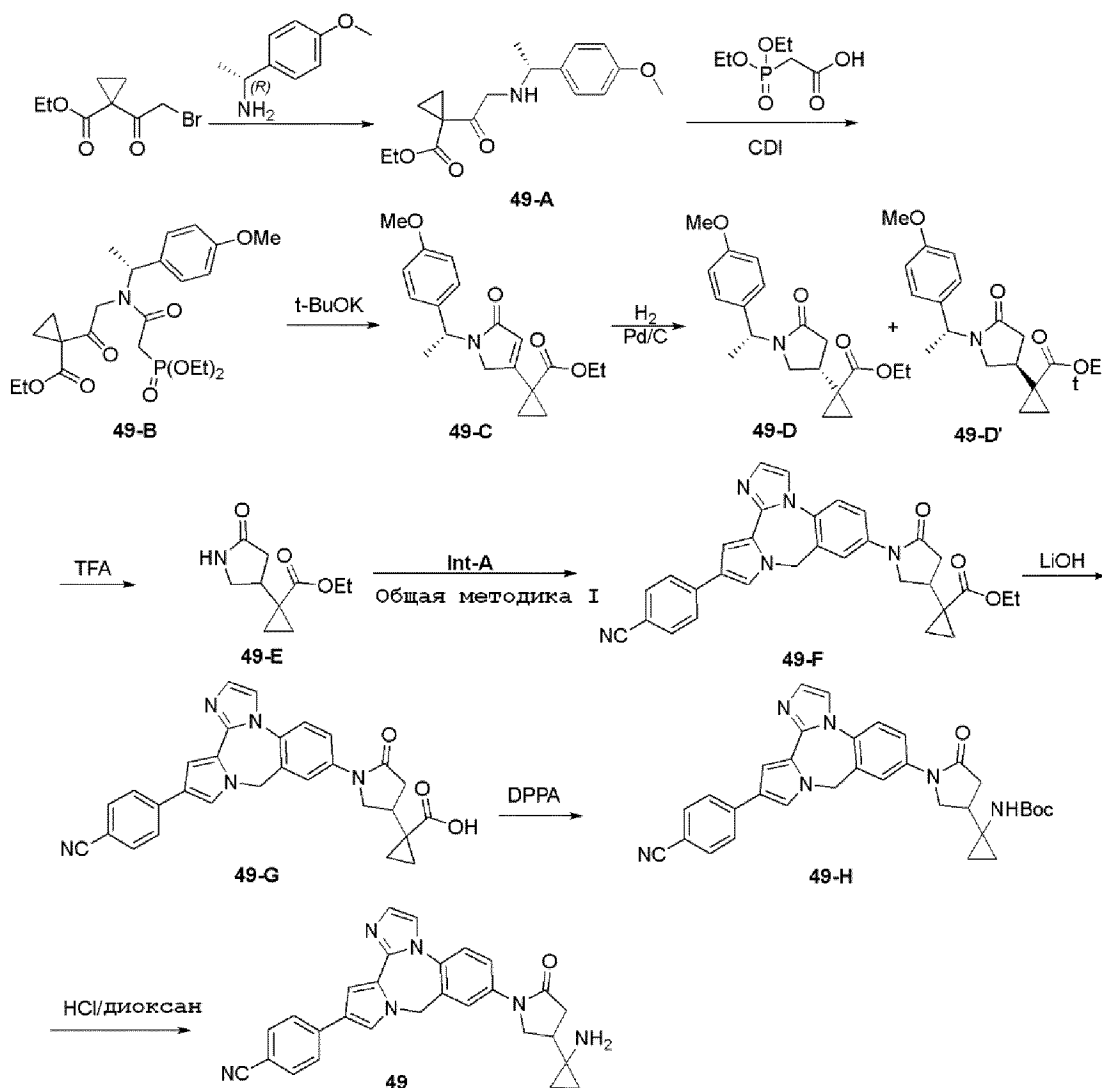
4-(7-((1S,3R)-1-(гидроксиметил)-4-оксо-5-азаспиро[2,4]гептан-5-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (48-Е)

К раствору соединения 48-Е (80 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 0,5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 часов и затем выливали в H₂O (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с получением требуемого продукта (60 мг, выход 93,75%). ESI: $[M+H]^+ = 462,2$

4-(7-((1S,3R)-1-((диметиламино)метил)-4-оксо-5-азаспиро-[2,4]гептан-5-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (48)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 48. ESI: $[M+H]^+ = 489,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,84-7,64 (м, 7H), 7,30 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,54 (дд, J=13,2, 4,9 Гц, 1H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,29-2,23 (м, 1H), 1,84-1,66 (м, 1H), 1,50 (дд, J=8,7, 4,6 Гц, 1H), 1,12-1,03 (м, 1H).

Схема 29.



Этил (R)-этил 1-(2-((1-(4-метоксифенил)этил)амино)ацетил)-циклопропанкарбоксилат (49-A)

К раствору (R)-1-(4-метоксифенил)этан-1-мина (6,45 г, 42,74 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавляли по каплям раствор этил 1-(2-бромацетил)-циклопропан-1-карбоксилата (10 г, 42,74 ммоль), TEA (6,5 мл, 47 ммоль) в CH₃CN (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N₂ в течение 3 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали и повторно растворяли в ЕА (200 мл). Органический раствор экстрагировали 1N раствором HCl (200 мл), водный раствор промывали с помощью ЕА два раза, затем нейтрализовывали 1N раствором NaOH (200 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью ЕА. Органический слой отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением требуемого продукта (6 г, выход 45,9%). ESI: [M+H]⁺ = 306,2

(R)-Этил 1-(2-(2-(диэтоксифосфорил)-N-(1-(4-метоксифенил)-этил)ацетида)ацетил)циклопропанкарбоксилат (49-B)

К раствору 2-(диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (4,6 г, 23,6 ммоль) в THF (50 мл) добавляли CDI (4,1 г, 25,57 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К

полученному выше раствору добавляли по каплям соединение 49-A (6 г, 19,67 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, смесь разбавляли с помощью EA и промывали H₂O, 1N раствором HCl (100 мл), раствором NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE:EA (10:1-1:1), с получением требуемого продукта (3,2 г, выход 25,8%). ESI: [M+H]⁺ = 484,2.

(R)-Этил 1-(1-(1-(4-метоксифенил)этил)-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)циклопропанкарбоксилат (49-C)

К раствору соединения 49-B (3,2 г, 6,6 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли t-BuOK (1,48 г, 13,2 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли по каплям водный раствор лимонной кислоты при 0°C до pH < 7 и затем экстрагировали с помощью EA три раза. Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE:EA (10:1-2:1), с получением требуемого продукта (1,3 г, выход 59,8%). ESI[M+H]⁺ = 330,2

Этил 1-((S)-1-((R)-1-(4-метоксифенил)этил)-5-оксо-пирролидин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилат (049-D) и (049-D')

К раствору соединения 49-C (1,3 г, 4 ммоль) в EA (30 мл) добавляли Pd/C (200 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE:EA (10:1-3:1), с получением требуемого продукта в виде смеси двух изомеров (1 г, выход 75%). ESI: [M+H]⁺ = 332,2. Эти два диастереомера подвергали дополнительному разделению методом препаративной HPLC.

Этил (S)-1-(5-оксопирролидин-3-ил)циклопропан-1-карбоксилат (49-E)

Раствор соединения 49-D и 49-D' (1:1, 470 мг, 1,42 ммоль) в TFA (4 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM:MeOH (10:1-3:1), с получением требуемого продукта (250 мг, выход 89,4%). ESI: [M+H]⁺ = 198,1

Этил (R)-1-(1-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)цикло-пропан-1-карбоксилат (49-F)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 49-F. ESI: [M+H]⁺ = 518,2

(R)-1-(1-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)цикло-пропанкарбоновая кислота (49-G)

К раствору соединения 49-F (100 мг, 0,19 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор LiOH (46 мг, 1,9 ммоль) в воде (5 мл), и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь доводили до pH=2, используя 6 M раствор HCl, и экстрагировали с

помощью DCM/MeOH (10/1, 20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Органический раствор фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта (90 мг, выход 94,7%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=490,2$

Третбутил (S)-(1-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо-[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-5-окспирролидин-3-ил)-циклопропил)карбамат (49-H)

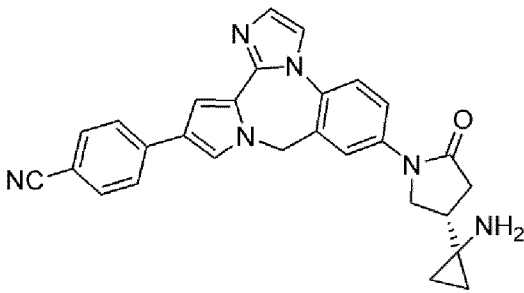
К раствору соединения 49-G (90 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли TEA (37 мг, 0,39 ммоль), DPPA (55 мг, 0,2 ммоль) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 часов. К полученному выше раствору добавляли t-BuOH (5 мл) и перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной TLC (DCM:MeOH=20:1) с получением требуемого соединения (20 мг, выход 19%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=561,3$

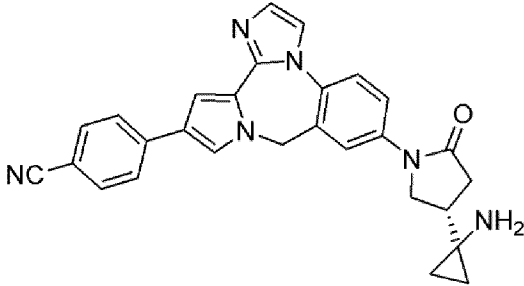
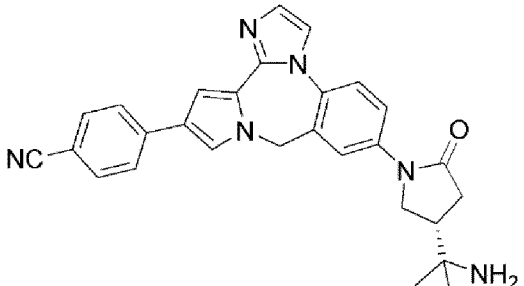
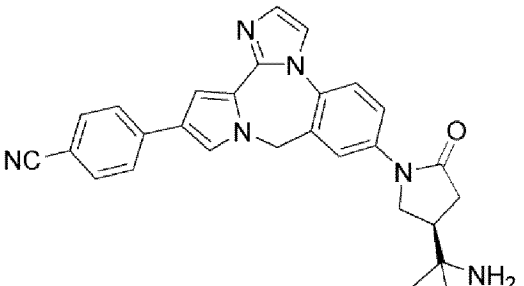
(S)-4-(7-(4-(1-аминоциклопропил)-2-окспирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (49)

К раствору соединения 49-G (20 мг, 0,035 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения (11 мг, выход 68,5%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=461,5$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,84 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,78-7,69 (м, 7H), 7,29 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,08 (дд, $J=9,8, 8,4$ Гц, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,80 (дд, $J=17,0, 8,8$ Гц, 1H), 2,57 (дд, $J=17,0, 9,9$ Гц, 1H), 1,10-1,02 (м, 4H).

Используя описанные выше методики, синтезировали следующие соединения примеров, приведенные в таблице 7.

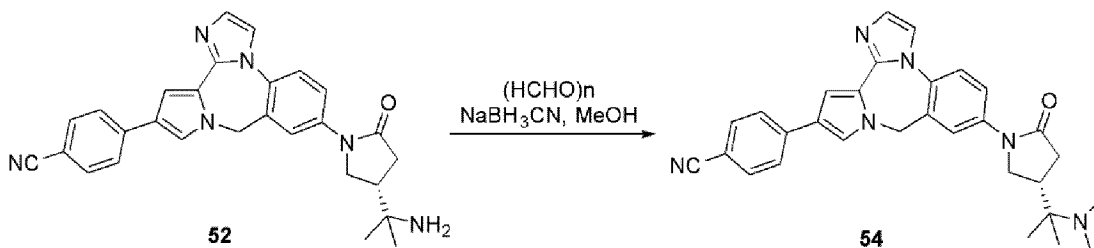
Таблица 7.

Структура	Пр. #	^1H ЯМР	LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+$
	50	(400 МГц, MeOD): δ 8,17 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,81-7,70 (м, 5H), 7,39 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,11 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,80 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,06-2,96	461,5

		(м, 1H), 2,80 (дд, J=17,0, 8,8 Гц, 1H), 2,57 (дд, J=17,0, 10,0 Гц, 1H), 1,10-1,05 (м, 4H).	
	51	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,84-7,60 (м, 7H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,18-4,00 (м, 1H), 4,00-3,82 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,80-2,61 (м, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).	463,2
	52	(400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,13 (д, J=2,3 Гц, 2H), 8,04 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,92 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,88-7,69 (м, 7H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,43 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,17-4,00 (м, 1H), 4,00-3,85 (м, 1H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,81-2,64 (м, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).	463,2
	53	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,13 (д, J=2,3 Гц, 2H), 8,04 (д, J=2,3 Гц, 2H), 7,92 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,88-7,69 (м, 7H), 7,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,43 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,17-4,00 (м, 1H), 4,00-	463,2

		3,85 (м, 1H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,81-2,64 (м, 2H), 1,45 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).	
--	--	---	--

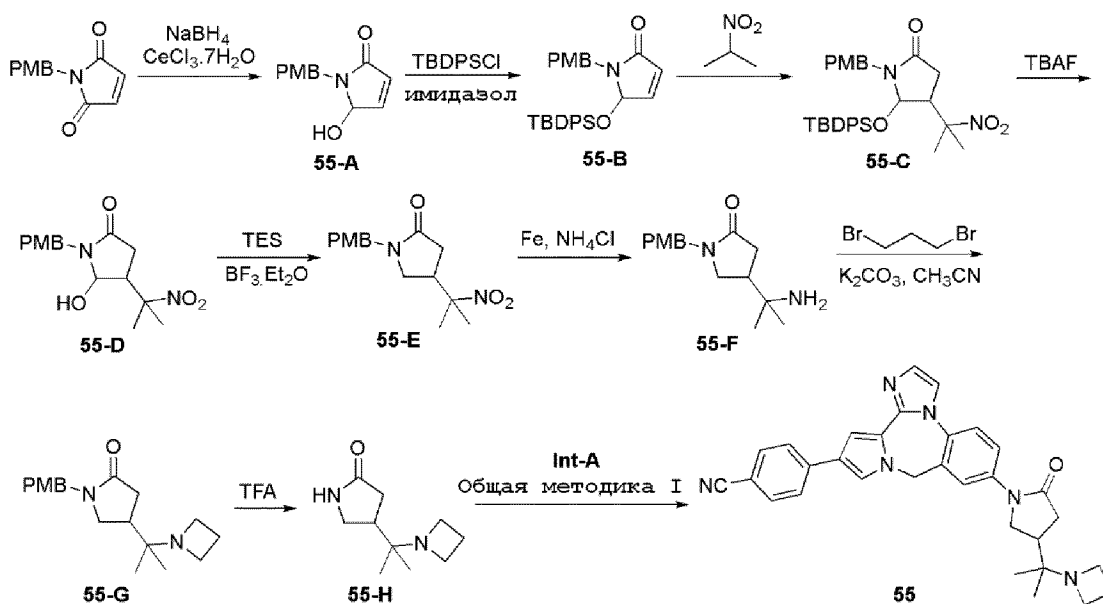
Схема 30.



(S)-4-(7-(4-(2-аминопропан-2-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (54)

Раствор соединения 52 (100 мг, 0,21 ммоль) в 10 мл MeOH загружали вместе с $(\text{HCHO})_n$ (63 мг 2,1 ммоль) при 0°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученной выше смеси добавляли NaBH_3CN (26 мг, 0,42 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта (50 мг, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=491,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,00-7,89 (м, 2H), 7,81 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 5H), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,93-3,68 (м, 2H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,56 (дд, $J=17,5, 9,3$ Гц, 3H), 2,16 (с, 6H), 0,93 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Схема 31.



5-Гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он (55-A)

К раствору 1-(4-метоксибензил)-1H-пиррол-2,5-диона (19 г, 87 ммоль) в DCM/MeOH (5:1) (20 мл) добавляли NaBH_4 (3,97 г, 104 ммоль) и $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (39 г, 104 ммоль) при 0°C.

Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем выливали в охлажденную льдом HCl (1M в воде, 20 мл) и экстрагировали с помощью EA (300 мл x 2). Объединенные органические слои объединяли и промывали водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-1/1), с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (13 г, выход 68%). ESI: [M+H]⁺=220,1

5-((Третбутилдифенилсилил)окси)-1-(4-метоксибензил)-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-он (55-B)

К раствору соединения 55-A (13 г, 86 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли медленно TBDPSCl (53,8 г, 95 ммоль) и имидазол (8,8 г, 129 ммоль) при 0°C, и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-3/1), с получением требуемого соединения (26 г, выход 65%) в виде бесцветного масла. ESI: [M+H]⁺=458,2

5-((Третбутилдифенилсилил)окси)-1-(4-метоксибензил)-4-(2-нитропропан-2-ил)пирролидин-2-он (55-C)

К раствору соединения 52-B (2,0 г, 4,4 ммоль) в 2-нитропропане (50 мл) добавляли DBU (1,3 г, 8,8 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-1/1), с получением требуемого соединения (980 мг, выход 42%). ESI: [M+H]⁺=547,3

5-Гидроксид-1-(4-метоксибензил)-4-(2-нитропропан-2-ил)-пирролидин-2-он (55-D)

К раствору соединения 55-C (980 мг, 0,18 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TBAF в THF (1 M, 4 мл) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA(10/1-1/1), с получением требуемого соединения в виде желтого масла (500 мг, выход 89%). ESI: [M+H]⁺=309,1

1-(4-Метоксибензил)-4-(2-нитропропан-2-ил)пирролидин-2-он (55-E)

К раствору соединения 52-D (480 мг, 1,56 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли BF₃·Et₂O (444 мг, 3,12 ммоль) и триэтилсилан (364 мг, 3,12 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂, и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 8 часов. Реакцию прерывали путем добавления H₂O, и смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-1/1), с получением требуемого продукта в виде желтого масла (300 мг, выход 66%). ESI: [M+H]⁺=293,1

4-(2-Аминопропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он (55-F)

К суспензии соединения 55-E (600 мг, 2,1 ммоль) в 10 мл H₂O и 10 мл EtOH добавляли Fe (1,2 г, 21 ммоль) и NH₄Cl (535 мг, 10,5 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (440 мг, выход 80%). ESI: [M+H]⁺=263,2

4-(2-(Азетидин-1-ил)пропан-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-пирролидин-2-он (55-G)

Смесь соединения 55-F (440 мг, 1,5 ммоль), 1,3-дибромпропана (370 мг, 1,8 ммоль) и K₂CO₃ (620 мг, 4,5 ммоль) в 20 мл CH₃CN перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем концентрировали досуха. Остаток (450 мг, неочищенный) непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: [M+H]⁺=303,2

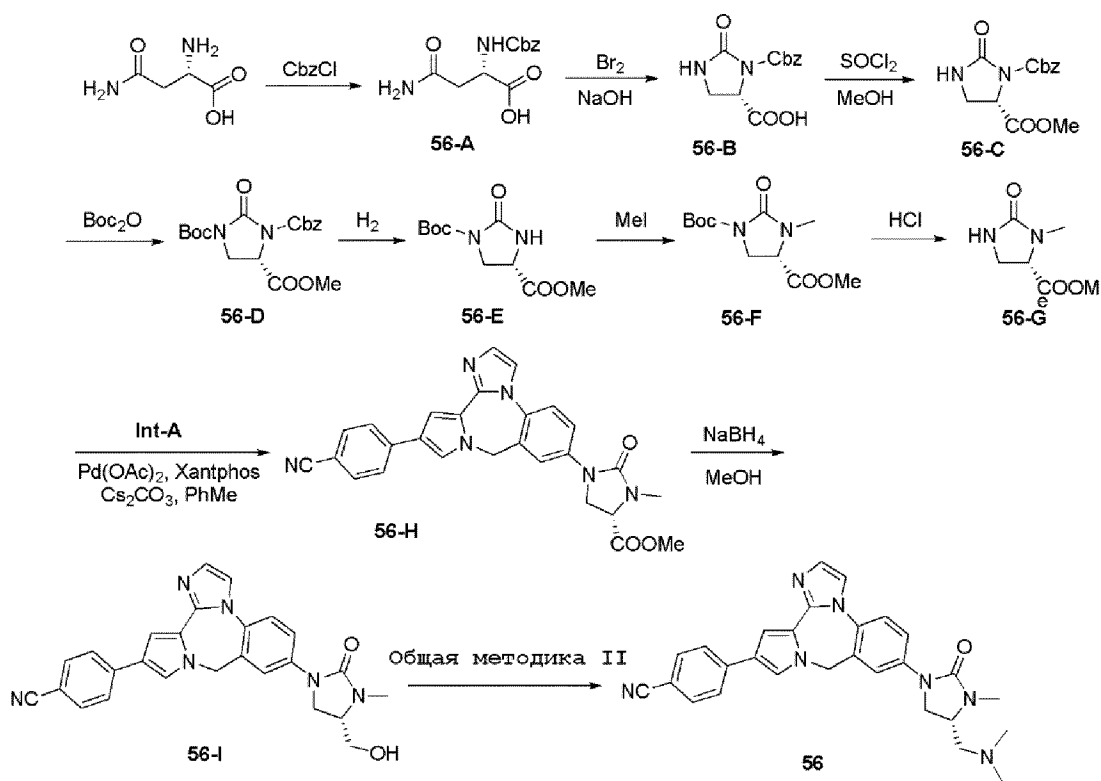
4-(2-(Азетидин-1-ил)пропан-2-ил)пирролидин-2-он (55-H)

Смесь соединения 55-G (450 мг, crude) в TFA (10 мл) помещали при 140°C на 2 часа в микроволновый реактор. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, и остаток промывали с помощью Et₂O (10 мл x 3) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (270 мг, выход 99%). ESI: [M+H]⁺=183,1

4-(7-(4-(2-(Азетидин-1-ил)пропан-2-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (55)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 52 в виде белого твердого вещества (2 мг, выход 2%). ESI: [M+H]⁺=503,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,74-7,43 (м, 7H), 7,18 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 3,92-3,81 (м, 2H), 3,53 (т, J=6,7 Гц, 5H), 3,35 (с, 1H), 2,58 (с, 2H), 2,14 (дд, J=14,5, 7,2 Гц, 2H), 1,09 (с, 6H).

Схема 32.



((Бензилокси)карбонил)-L-аспарагин (056-A)

При 0°C к раствору L-аспарагина (11,2 г, 91,7 ммоль) в 1,4-диоксане (112 мл) добавляли Na₂CO₃ (2N, 200 мл), затем добавляли по каплям CbzCl (16,4 г, 96,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и затем промывали с помощью МТВЕ. Водный слой подкисляли 4N раствором HCl до pH<1, осаждали белое твердое вещество, которое собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения (19 г, выход 77,9%) в виде белого твердого вещества. ESI: [M+H]⁺=267,1

(S)-3-((Бензилокси)карбонил)-2-оксоимидазолидин-4-карбоновая кислота (56-B)

При 0°C к раствору NaOH (2,98 г, 74,4 ммоль) в H₂O (60 мл) медленно добавляли Br₂ (3,65 г, 24,3 ммоль). К полученному выше раствору добавляли соединение 56-A (6,0 г, 22,5 ммоль) при 0°C, и полученная смесь становилась прозрачной и бесцветной. Полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. После промывки с помощью МТВЕ, раствор подкисляли раствором HCl (4N) до pH < 1. Белое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения (4 г, выход 66,7%). ESI: [M+H]⁺=265,1

(S)-1-Бензил-5-метил 2-оксоимидазолидин-1,5-дикарбоксилат (56-C)

При 0°C к раствору соединения 56-B (2,0 г, 7,55 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляли SOCl₂ (2,7 г, 22,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и затем экстрагировали с помощью ЕА три раза. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием РЕ/ЕА (10/1-1/2), с получением

требуемого соединения в виде белого твердого вещества (1,7 г, выход 81%). ESI: $[M+H]^+=279,1$

(S)-3-Бензил-1-третбутил-4-метил-2-оксоимидазолидин-1,3,4-трикарбоксилат (56-D)

При 0°C к раствору соединения 56-C (0,23 г, 0,82 ммоль) и DMAP (104 мг, 0,82 ммоль) в CH₃CN (20 мл) медленно добавляли Вос₂O (0,36 г, 1,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После израсходования исходного материала, добавляли воду, и смесь экстрагировали с помощью ЕА три раза. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием РЕ/ЕА (10/1-1/5), с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (0,26 г, выход 83,6%). ESI: $[M+H]^+=379,1$

(S)-1-третбутил 4-метил-2-оксоимидазолидин-1,4-дикарбоксилат (56-E)

К раствору соединения 56-D (0,26 г, 0,69 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 50 мг). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов при 0,344 МПа в атмосфере H₂. После израсходования исходного материала, смесь охлаждали и фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (0,16 г, выход 94,1%). ESI: $[M+H]^+=245,1$

(S)-1-третбутил 4-метил 3-метил-2-оксоимидазолидин-1,4-дикарбоксилат (56-F)

При 0°C к раствору соединения 56-E (0,16 г, 0,65 ммоль) в безводном THF (10 мл) осторожно добавляли NaNH (60%, 39 мг, 0,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. К полученному выше раствору добавляли по каплям MeI (139 мг, 0,98 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После израсходования исходного материала, смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали с помощью ЕА три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием РЕ/ЕА (10/1-1/5), с получением требуемого соединения (0,12 г, выход 75%). ESI: $[M+H]^+=259,1$

(S)-Метил 3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилат (56-G)

При 0°C к раствору соединения 56-G (0,5 г, 2 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксан (4N, 10 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,28 г, выход 88%). ESI: $[M+H]^+=159,1$

(S)-Метил 1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-4-карбоксилат (56-H)

К раствору Int-A (120 мг, 0,3 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли соединение 56-G (48 мг, 0,3 ммоль), Pd(OAc)₂ (7 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (35 мг, 0,06 ммоль) и Cs₂CO₃ (293 мг, 0,9 ммоль). Реакционную систему продували аргоном три раза и перемешивали в

течение 18 часов при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха и очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), с получением требуемого соединения (18 мг, выход 12,5%). ESI: $[M+H]^+=479,2$

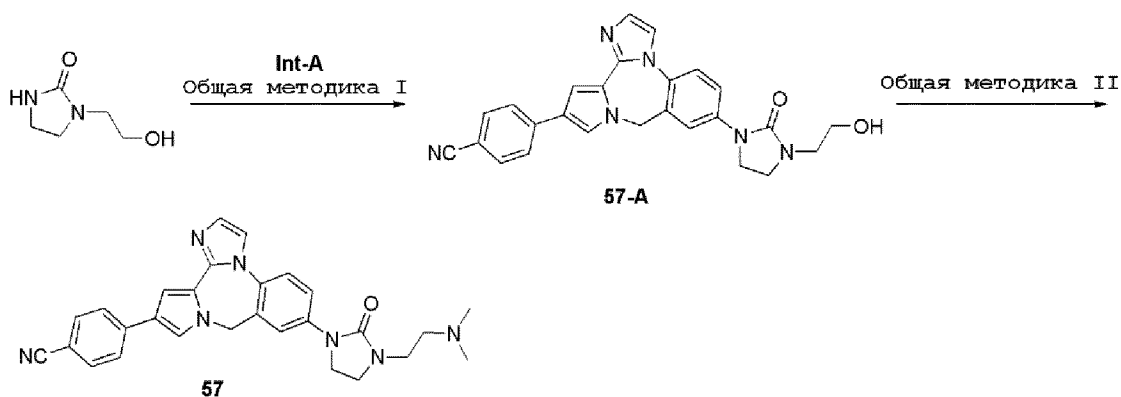
(S)-4-(7-(4-(Гидроксиметил)-3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (56-I)

При 0°C к раствору соединения 56-Н (18 мг, 0,03 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (6 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. После израсходования исходного материала, смесь гасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали с помощью EA. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), с получением требуемого соединения (15 мг, выход 95%). ESI: $[M+H]^+=451,2$

(R)-4-(7-(4-((Диметиламино)метил)-3-метил-2-оксо-имидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-diazепин-12-ил)бензонитрил (56)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 56. ESI: $[M+H]^+=478,2$; 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,03 (м, 2H), 7,74 (м, 8H), 7,30 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,26 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,21-4,10 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,96 (с, 3H).

Схема 33.



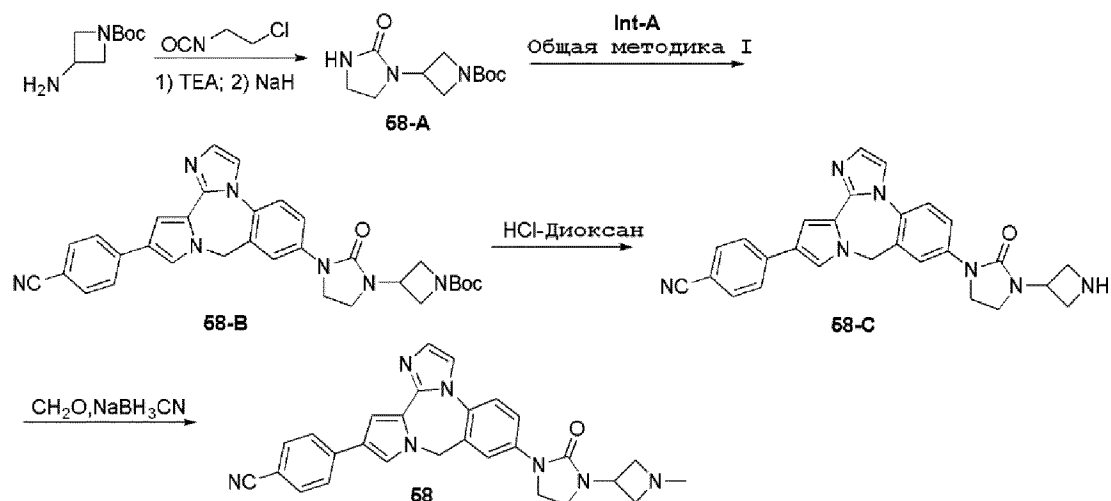
4-(7-(3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-9Н-бензо-[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-12-ил)бензонитрил (57-A)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 57-A. ESI: $[M+H]^+=451,2$

4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-12-ил)бензо-нитрил (57)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 57. ESI: $[M+H]^+=478,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,05 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 6H), 7,70 (с, 1H), 7,31 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,01 (дд, $J=9,2, 6,8$ Гц, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,66 (дд, $J=9,1, 6,9$ Гц, 2H), 3,44-3,39 (м, 3H), 2,99 (с, 6H).

Схема 34.



Третбутил 3-(2-оксоимидазолидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (58-A)

К раствору третбутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата (1 г, 5,8 ммоль) и ТЕА (0,81 мл, 5,8 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли порциями 2-хлорэтилиоцианат (0,54 мл, 6,38 ммоль) в течение 3 минут. Эту смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Затем к полученному выше раствору добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 350 мг). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 часов и гасили путем медленного добавления воды (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении до 30 мл, и полученный раствор непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (DCM: MeOH=10:1) с получением требуемого продукта (600 мг, выход 43%). ESI: $[M+H]^+=242,1$

Третбутил 3-(3-(12-(4-цианопенил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-азетидин-1-карбоксилат (58-B)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 052. ESI: $[M+H]^+=562,2$

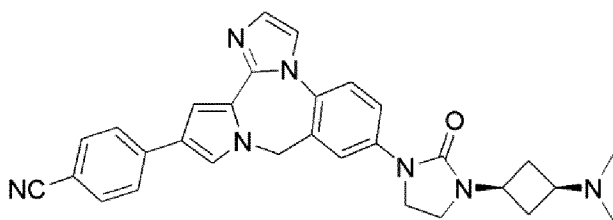
4-(7-(3-(Азетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (58-C)

К раствору соединения 58-B (30 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4N, 5 мл), и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение ночи. После завершения реакции, смесь концентрировали и повторно растворяли в MeOH. Раствор нейтрализовывали с использованием анионообменной смолы и концентрировали с получением требуемого продукта (20 мг, выход 81%). ESI: $[M+H]^+=462,2$

4-(7-(3-(1-Метилазетидин-3-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензо-нитрил (58)

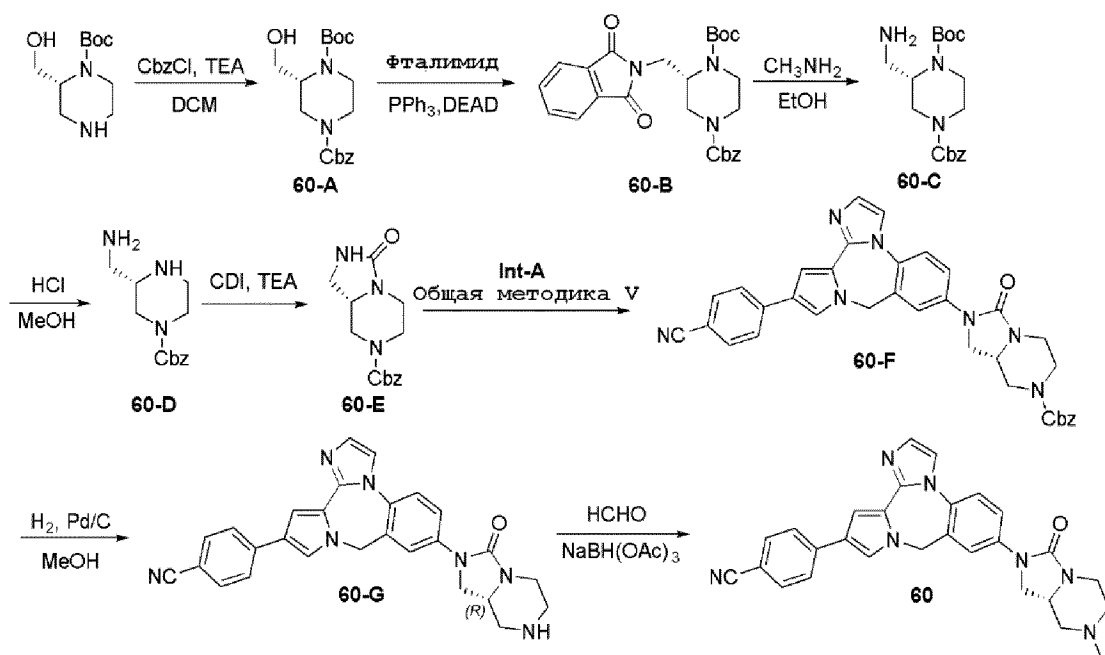
Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 58. ESI: $[M+H]^+=476,2$; $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, CD_3OD): δ 8,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 7H), 7,32 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,69 (дт, $J=15,6, 7,7$ Гц, 2H), 4,54-4,52 (с, 2H), 4,29 (с, 1H), 4,01 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,05 (с, 3H).

Схема 35.



Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 59. ESI: $[M+H]^+=504,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,92 (с, 1H), 7,91(с, 1H), 7,79 (дд, $J=8,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,71-7,63 (м, 4H), 7,57 (с, 1H), 7,22 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,60-4,46 (м, 1H), 3,96 (дт, $J=15,1, 6,8$ Гц, 3H), 3,78-3,62 (м, 2H), 2,94(с, 6H), 2,93-2,75 (м, 2H), 2,73-2,56 (м, 2H).

Схема 36.



(R)-4-Бензил 1-третбутил 2-(гидроксиметил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (60-A)

К перемешиваемому раствору третбутил (R)-2-(гидрокси-метил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 2,31 ммоль) и триэтиламина (707 мг, 3,93 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли по каплям CbzCl (787 мг, 4,62 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-3/1), с получением требуемого соединения (660 мг, выход 82%). ESI: $[M+H]^+=351,2$

(S)-4-Бензил 1-третбутил 2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (60-B)

К перемешиваемой смеси соединения 60-A (660 мг, 1,88 ммоль), PPh_3 (1,5 г, 5,64 ммоль), изоиндолин-1,3-диона (550 мг, 3,76 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли по каплям DEAD (980 мг, 5,64 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток

очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием РЕ/ЕА (100/1-10/1), с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (900 мг, выход 99%). ESI: $[M+H]^+=480$.

(S)-4-Бензил 1-третбутил 2-(аминометил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат (60-C)

К перемешиваемой смеси соединения 60-B (900 мг, 1,88 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли метанамин (580 мг, 18,8 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в эфире и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (650 мг, выход 99%, неочищенное). ESI: $[M+H]^+=350,2$

Бензил (S)-3-(аминометил)пиперазин-1-карбоксилат (60-D)

К перемешиваемой смеси соединения 60-C (650 мг, 1,88 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (2 мл, 24,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали с получением требуемого продукта в форме соли хлористоводородной кислоты в виде белого твердого вещества (470 мг, выход 78%, неочищенная). ESI: $[M+H]^+=250,2$

(S)-Бензил 3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(1H)-карбоксилат (60-E)

К перемешиваемой смеси соединения 60-D (470 мг, 1,47 ммоль), TEA (575 мг, 5,64 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли CDI (550 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-10/1), с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (250 мг, выход 62%). ESI: $[M+H]^+=276,1$

(S)-Бензил-2-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-карбоксилат (60-F)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 60-F. ESI: $[M+H]^+=596,2$

(R)-4-(7-(3-Оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-2(3H)-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (60-G)

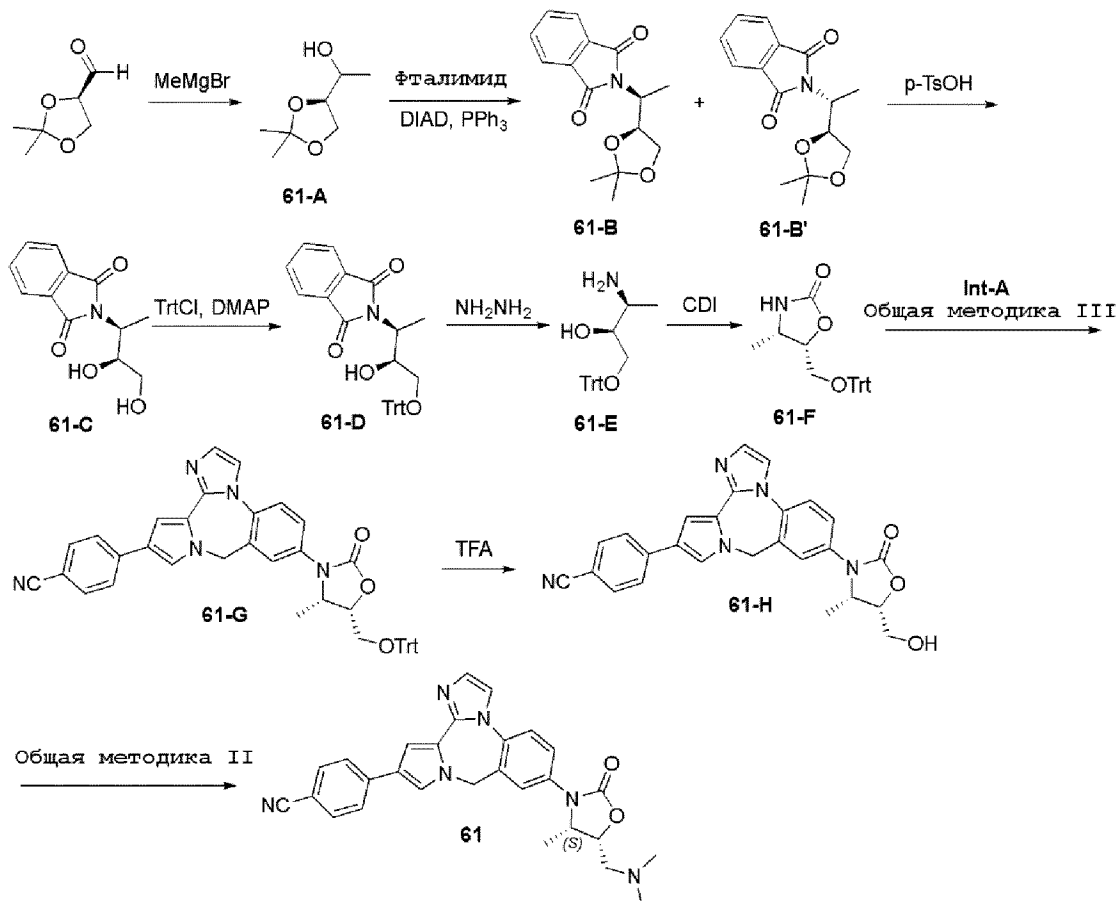
К перемешиваемому раствору соединения 60-F (170 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (30 мг). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта (130 мг, выход 99%, неочищенный). ESI: $[M+H]^+=462,2$

(R)-4-(7-(7-Метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-2(3H)-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (60)

К перемешиваемой смеси соединения 60-G (130 мг, 0,28 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли параформальдегид (100 мг, 3,3 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (190 мг, 0,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью NaHCO_3 , после чего экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои концентрировали, и остаток очищали методом

препаративной HPLC с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (10 мг). ESI: $[M+H]^+=476,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,04 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,82 (дт, $J=5,4$, 2,7 Гц, 1H), 7,79 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 2H), 7,73-7,68 (м, 4H), 7,31 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,27-4,10 (м, 3H), 3,75 (дд, $J=9,1$, 3,4 Гц, 1H), 3,63 (т, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,16-3,00 (м, 2H), 2,96 (с, 3H).

Схема 37.



1-((R)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этан-1-ол (61-A)

К перемешиваемой смеси (R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбальдегида (12,0 г, 92,3 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) добавляли по каплям метилмагния бромид в диэтиловом эфире (46 мл, 138 ммоль, 3N) при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (12 г, выход 88%, неочищенный).

2-((S)-1-((S)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)-изоиндолин-1,3-дион (61-B) и 2-((R)-1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)изоиндолин-1,3-дион (61-B')

К перемешиваемой смеси изоиндолин-1,3-диона (14,5 г, 97,0 ммоль), соединения 58-A (12 г, 82,0 ммоль), PPh₃ (25,4 г, 97,0 ммоль) в THF (200 мл) добавляли по каплям DEAD (19,6 г, 97,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24

часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (РЕ: ЕА=1:1) с получением соединения 61-В' (4 г, выход 18%) и соединения 61-В (1 г, выход 4,5%).

2-((R)-1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)-изоиндолин-1,3-дион (61-В')

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (м, 2H), 7,73-7,68 (м, 2H), 4,76-4,67 (м, 1H), 4,40-4,28 (м, 1H), 4,14 (дд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=8,6, 5,1 Гц, 1H), 1,40 (т, J=5,7 Гц, 3H), 1,37 (с, 4H), 1,29 (с, 3H).

2-((S)-1-((S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)этил)-изоиндолин-1,3-дион (61-В)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87-7,80 (м, 2H), 7,76-7,69 (м, 2H), 4,72 (дт, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,33 (дкв, J=9,2, 6,9 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=8,4, 6,2 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,38 (д, J=6,4 Гц, 3H).

2-((2S,3S)-3,4-Дигидроксипутан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (61-С)

К перемешиваемой смеси соединения 61-В (1 г, 3,63 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (1,60 г, 9,08 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (РЕ: ЕА=1:10) с получением требуемого продукта (850 мг, выход 99%). ESI: [M+H]⁺=236,1

2-((2S,3S)-3-Гидрокси-4-(третилокси)бутан-2-ил)изоиндолин-1,3-дион (61-Д)

К перемешиваемой смеси соединения 61-С, (хлорметантриил)-трибензола (1,27 г, 4,59 ммоль), TEA (780 мг, 7,64 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DMAP (24 мг, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью ЕА и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (РЕ: ЕА=1:1) с получением требуемого продукта (1,5 г, выход 87%). ESI: [M+H]⁺=478,2

(2S,3S)-3-Амино-1-(третилокси)бутан-2-ол (61-Е)

К перемешиваемой смеси соединения 61-Д (1,5 г, 3,14 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли гидрат гидразина (1,5 г, 31,4 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (1 г, выход 92%). ESI: [M+H]⁺=348,2

(4S,5S)-4-Метил-5-((третилокси)метил)оксазолидин-2-он (61-Ф)

К перемешиваемой смеси соединения 61-Е (1,0 г, 2,88 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли N, N'-карбонилдиимидазол (740 мг, 4,32 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа и затем концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (РЕ: ЕА=1:10) с получением требуемого соединения (700 мг, выход 65%). ESI: [M+H]⁺=374,2

4-(7-((4S,5S)-4-Метил-2-оксо-5-(третилокси)метил)-оксазолидин-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (61-Г)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 061-F. ESI: $[M+H]^+=694,3$

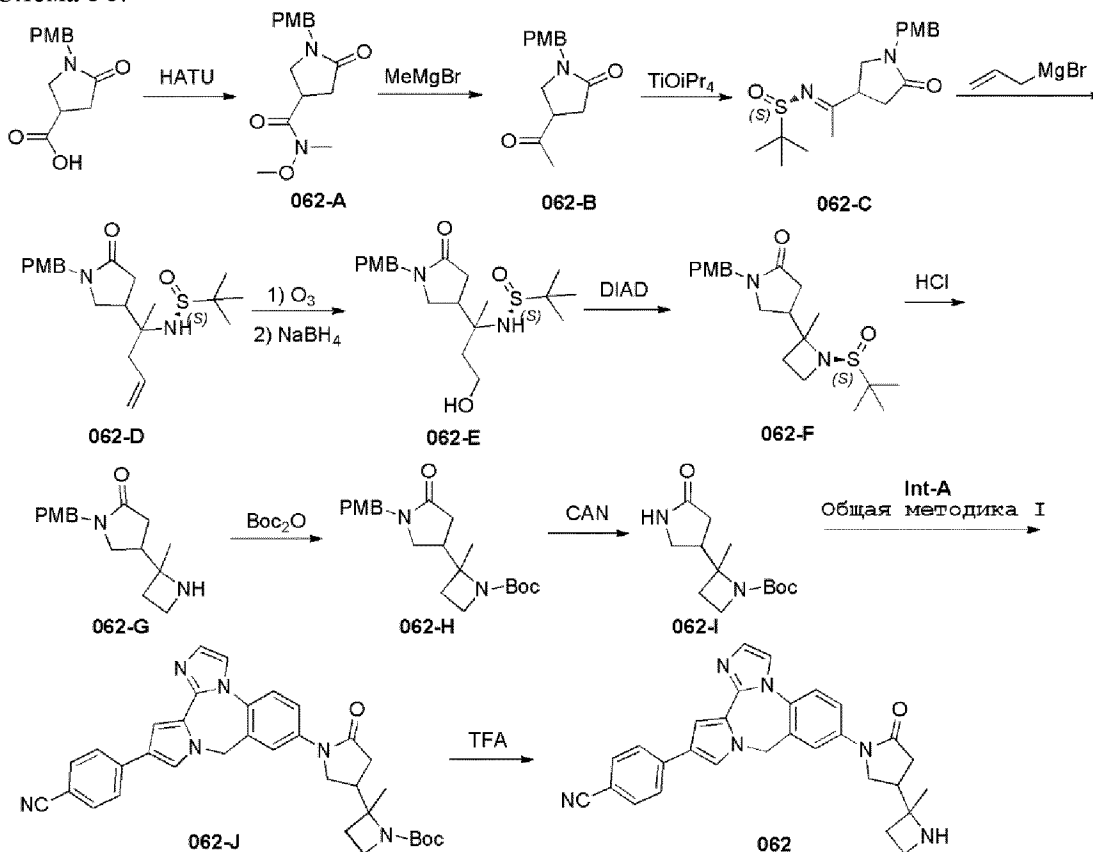
4-(7-((4S,5S)-5-(Гидроксиметил)-4-метил-2-оксооксазолидин-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (61-Н)

К перемешиваемому раствору соединения 61-G (200 мг, 0,29 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (160 мг, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли с помощью DCM. Органический раствор промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:CH₃OH=10:1) с получением требуемого соединения (100 мг, выход 77%). ESI: $[M+H]^+=452,2$

4-(7-((4S,5R)-5-((Диметиламино)метил)-4-метил-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (61)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 61. ESI: $[M+H]^+=479,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,01(д, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 8H), 7,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,29-5,20 (м, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,60 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,04 (с, 6H), 1,28 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Схема 38.



N-Метокси-1-(4-метоксибензил)-N-метил-5-оксопирролидин-3-карбоксамид (62-A)

К раствору 1-(4-метоксибензил)-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (15,2 г, 60,8 ммоль), N, O-диметилгидроксиламина (6 г, 60,8 ммоль), DIPEA (23,6 г, 182,4 ммоль) в осушенном DMF (100 мл) добавляли HATU (23,1 г, 60,8 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и разбавляли с помощью EA.

Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта в виде масла (16 г, выход 90%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=293,1$

4-Ацетил-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он (62-B)

К раствору соединения 62-A (11,7 г, 40 ммоль) в осушенном THF (120 мл) добавляли MeMgBr (60 ммоль, 20 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем выливали в 1N раствор HCl при 0°C . После экстракции с помощью EA, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (1/1-1/20), с получением требуемого продукта в виде желтого масла (7,3 г, выход 73,9%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=248,1$

(S, _____ E)-N-(1-(1-(4-Метоксибензил)-5-оксопирролидин-3-ил)-этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (62-C)

При 0°C к раствору соединения 62-B (6,3 г, 25,4 ммоль) в осушенном THF (100 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,6 г, 38,1 ммоль) и $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ (21,6 г, 76,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 24 часов. К полученному выше раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 при 0°C для прерывания реакции. Полученную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат экстрагировали с помощью EA. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (1/1-1/10), с получением требуемого продукта (7,7 г, выход 86,5%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=351,2$

(S)-N-(2-(1-(4-Метоксибензил)-5-оксопирролидин-3-ил)пент-4-ен-2-ил)этансульфинамид (62-D)

При 0°C к раствору соединения 62-C (6,0 г, 17,1 ммоль) в осушенном THF (50 мл) добавляли аллилмагния бромид (25,6 ммоль, 25,6 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов, затем гасили путем добавления 1N раствора NH_4Cl при 0°C и экстрагировали с помощью EA три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (1/1-1:20), с получением требуемого соединения в форме двух изомеров в виде масла (1 г, P1; 1,8 г P2, выход 42,5%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=393$

(S)-N-(2-(1-(4-Метоксибензил)-5-оксопирролидин-3-ил)пент-4-ен-2-ил)этансульфинамид (62-E)

При -78°C раствор соединения 62-D (1,8 г, 4,5 ммоль) в осушенном MeOH (30 мл) продували с помощью O_3 до тех пор, пока полученная смесь не становилась голубого цвета. После израсходования исходного материала, раствор продували с помощью N_2 . К раствору добавляли NaBH_4 (684 мг, 18 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 30 минут, затем добавляли водный раствор NH_4Cl и экстрагировали с помощью EA. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 ,

фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (810 мг, выход 44%). ESI: $[M+H]^+=397,2$

4-(1-((S)-третбутилсульфинил)-2-метилазетидин-2-ил)-1-(4-метоксибензил)пирролидин-2-он (62-F)

К раствору соединения 62-E (0,7 г, 1,76 ммоль) и PPh_3 (2,31 г, 8,83 ммоль) в осушенном THF (50 мл) добавляли DIAD (2,13 г, 10,56 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-10/1), с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (0,5 г, выход 75%). ESI: $[M+H]^+=379,2$

1-(4-М этоксибензил)-4-(2-метилазетидин-2-ил)пирролидин-2-он (62-G)

К раствору соединения 62-F (0,5 г, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl (12 N, 2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов и затем концентрировали под вакуумом с получением требуемого соединения в форме HCl соли, которую непосредственно использовали на следующей стадии (0,41 г, выход 99%). ESI: $[M+H]^+=275,2$

Третбутил-2-(1-(4-метоксибензил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат (62-H)

К раствору соединения 62-G (0,4 г, 1,32 ммоль) и TEA (404 мг, 4,0 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C медленно добавляли Woc_2O (0,29 г, 1,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EA три раза. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1-1/10), с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (0,33 г, выход 66,7%). ESI: $[M+H]^+=375,2$

Третбутил 2-метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат (62-I)

К раствору соединения 62-H (0,1 г, 0,27 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли CAN (740 мг, 1,35 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов и разбавляли водой. Затем экстрагировали с помощью EA три раза, органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-10/1), с получением требуемого соединения (40 мг, выход 58%). ESI: $[M+H]^+=255,2$

Третбутил-2-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]-пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-2-метилазетидин-1-карбоксилат (62-J)

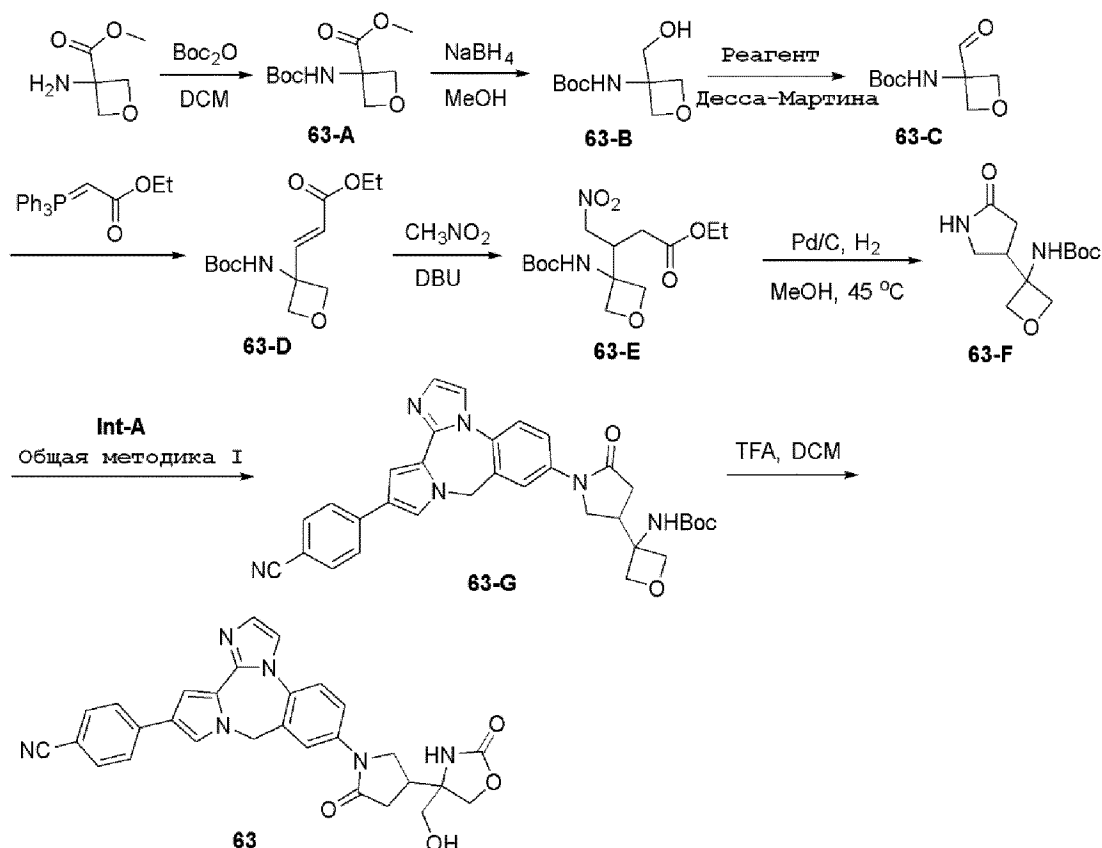
Используя методики, описанные в общей методике I, синтезировали соединение 62-J. ESI: $[M+H]^+=575,3$

4-(7-(4-(2-метилазетидин-2-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]diazепин-12-ил)бензо-нитрил (62)

К раствору соединения 62-J (28 мг, 0,05 ммоль) в безводном DCM (10 мл) добавляли TFA (2 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 до $\text{pH} > 7$. Смесь затем экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения (8 мг, выход 33,3%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=475,2$

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,13 (д, 2,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,74 (м, 7H), 7,30 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,28-3,69 (м, 5H), 2,91 (м, 1H), 2,68-2,53 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,63 (с, 3H).

Схема 39.



Метил 3-((третбутоксикарбонил)амино)оксетан-3-карбоксилат (63-A)

К раствору метил 3-аминооксетан-3-карбоксилата (1,7 г, 13 ммоль) и дитретбутилдикарбоната (3,1 г, 14,3 ммоль) в DCM (17 мл) добавляли TEA (2,63 г, 26 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 4 часов в атмосфере азота, затем разбавляли с помощью DCM. Полученный раствор промывали водой, солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (10/1), с получением требуемого соединения (1,0 г, выход 33%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=232,2$

Третбутил (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)карбамат (63-B)

К раствору соединения 63-А (2,0 г, 8,7 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH_4 (1,0 г, 26,1 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение ночи в атмосфере азота, затем добавляли водный раствор NH_4Cl для прерывания реакции. Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (1/1), с получением требуемого соединения (1,7 г, выход 94%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=204,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 5,09 (с, 1H), 4,66 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,54 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

Третбутил (3-формилоксетан-3-ил)карбамат (63-С)

К раствору соединения 63-В (1,7 г, 8,4 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (5,3 г, 12,6 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь затем гасили водным раствором NaHCO_3 и Na_2SO_3 , экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EtOAc (1/1), с получением требуемого соединения (1,4 г, выход 82%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=202,1$

Этил-3-(3-((третбутоксикарбонил)амино)оксетан-3-ил)акрилат (63-Д)

Раствор 63-С (1,4 г, 7,0 ммоль) и этил 2-(трифенил-15-фосфанилиден)ацетата (3,7 г, 10,5 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EA (5/1), с получением требуемого соединения (1,0 г, выход 53%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=272,1$; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,33 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,77 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,22 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Этил 3-(3-((третбутоксикарбонил)амино)оксетан-3-ил)-4-нитробутаноат (63-Е)

К раствору соединения 63-Д (0,794 г, 2,93 ммоль) в нитрометане (8 мл) добавляли DBU (2,3 г, 14,7 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой, солевым раствором и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EtOAc (3/1), с получением требуемого продукта (0,86 г, выход 89%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=333,2$

Третбутил (3-(5-оксопирролидин-3-ил)оксетан-3-ил)карбамат (63-Ф)

К раствору соединения 63-Е (0,39 г, 1,1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C 10% на угле (0,05 г, 0,44 ммоль), и смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа в атмосфере H_2 из баллона. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE/EtOAc (1/1), с получением требуемого продукта (0,2 г, выход 67%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=257,1$

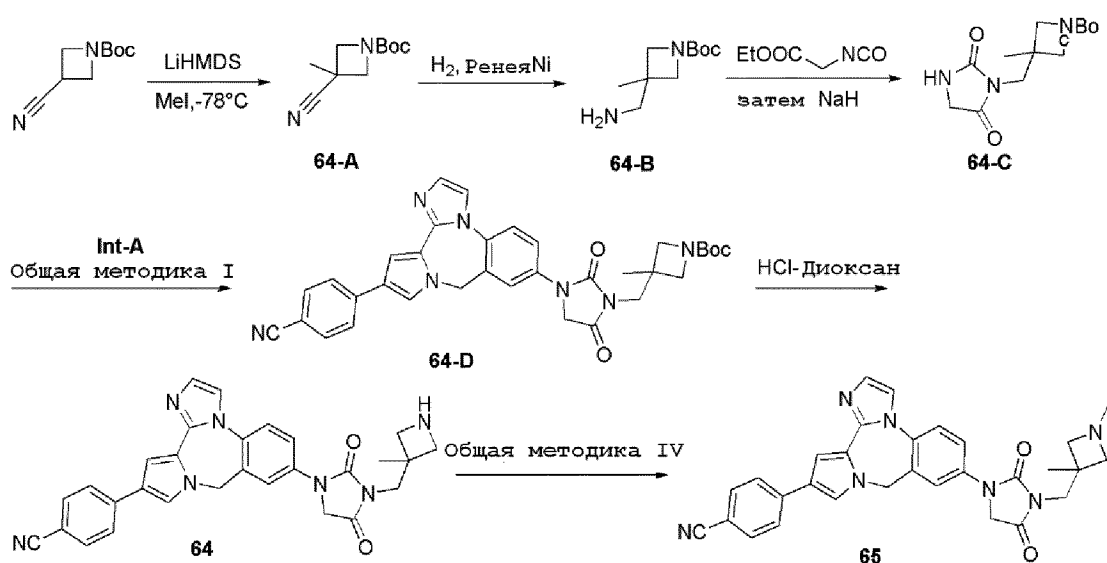
Третбутил(3-(1-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)-оксетан-3-ил)карбамат (63-Г)

Используя методики, описанные в общей методике I, синтезировали соединение 063-G. ESI: $[M+H]^+=577,2$

4-(7-(4-(4-(Гидроксиметил)-2-оксооксазолидин-4-ил)-2-оксо-пирролидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-дiazепин-12-ил)бензонитрил (63)

К раствору соединения 63-G (3 мг, 0,005 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением названного соединения (1,4 мг, выход 52%). ESI: $[M+H]^+=521,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,11-8,06 (м, 2H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 7H), 7,31 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,45-4,27 (м, 2H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 1H), 3,67-3,54 (м, 2H), 3,0-2,90 (м, 1H), 2,68 (дд, $J=9,5, 7,1$ Гц, 2H).

Схема 40.



Третбутил 3-циано-3-метилазетидин-1-карбоксилат (64-A).

К раствору третбутил 3-цианоазетидин-1-карбоксилата (1,5 г, 8,2 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям LiHMDS (1,0М раствор в THF, 9,0 мл, 9,0 ммоль) при -78°C в течение 25 минут. Желтый раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, и затем медленно добавляли йодметан (0,78 мл, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 30 минут и затем подогревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили 10 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли 10 мл воды, затем экстрагировали ~100 мл EtOAc два раза. Объединенные органические слои промывали 20 мл воды и 20 мл солевого раствора, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc/гексаны (градиентт: 0-30% EtOAc), с получением требуемого продукта (1,2 г, выход 74,6%). ESI: $[M+H]^+=197,1$

Третбутил 3-(аминометил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (64-B)

К раствору соединения 64-A (1,2 г, 6,12 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли никелевый катализатор Ренея (3 г) и перемешивали при комнатной температуре в

атмосфере H_2 в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали, фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта (900 мг, выход 73,5%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=201,2$

Третбутил 3-((2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-3-метил-азетидин-1-карбоксилат (64-С)

К раствору соединения 64-В (900 мг, 4,5 ммоль) в осушенном DCM (20 мл) добавляли этил 2-изоцианатоацетат (580 мг, 4,5 ммоль) при 0°C , и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли NaN (216 мг, 9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 1 часа, и затем добавляли MeOH (10 мл). Смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя (MeOH/DCM=1/10), с получением требуемого продукта (1 г, выход 78,4%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=284,2$.

Третбутил 3-((3-(12-(4-цианофенил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2,5-диоксоимидазолидин-1-ил)метил)-3-метилазетидин-1-карбоксилат (64-Д)

Используя методики, описанные в общей методике I, синтезировали требуемое соединение. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=604,3$

4-(7-(3-((3-Метилазетидин-3-ил)метил)-2,4-диоксо-имидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-дiazепин-12-ил)бензонитрил (64)

К раствору соединения 064-Д (350 мг, 0,57 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 5 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения (264 мг, выход 92,1%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=504,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,07 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,9$, 2,6 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 7H), 7,30 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,23 (д, $J=11,5$ Гц, 2H), 3,89-3,67 (м, 4H), 1,43 (с, 3H).

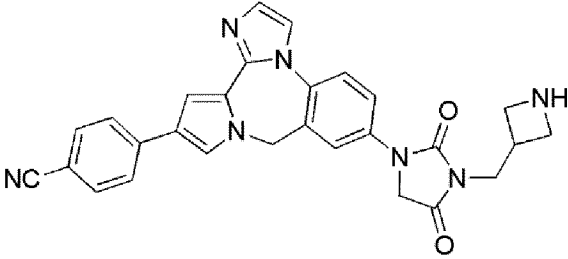
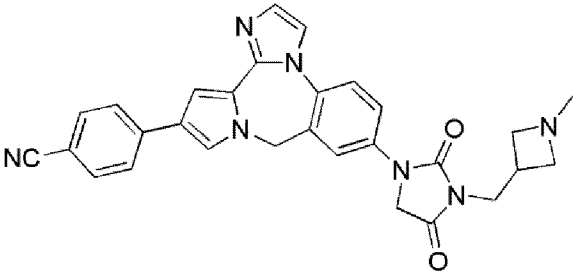
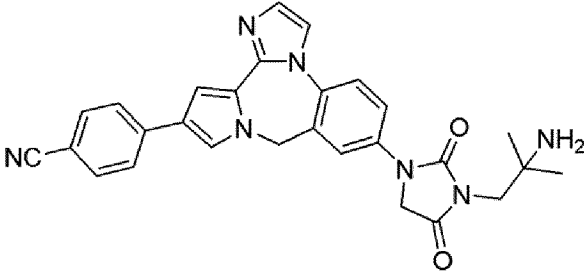
4-(7-(3-((1,3-Диметилазетидин-3-ил)метил)-2,4-диоксо-имидазолидин-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-дiazепин-12-ил)бензонитрил (65)

Используя методики, описанные в общей методике IV, синтезировали требуемое соединение. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=518,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,06 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,78-7,31 (м, 7H), 7,31 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,50 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,85-3,84 (м, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,43 (с, 3H).

Используя описанные выше методики, синтезировали следующие соединения примеров, приведенные в таблице 8.

Таблица 8.

Структура	Пр. #	^1H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
-----------	-------	------------------	--------------------------

	66	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,9, 2,6 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 7H), 7,32 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,53 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 2H), 4,11-3,98 (м, 2H), 3,89 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,29-3,23 (м, 1H).	490,2
	67	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,81-7,66 (м, 7H), 7,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 4,35-4,28 (м, 2H), 4,12-3,82 (м, 4H), 3,20 (с, 1H), 2,93 (с, 3H).	504,2
	68	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,05-7,96 (м, 2H), 7,77-7,68 (м, 6H), 7,62 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 1,42 (с, 6H)	492,2

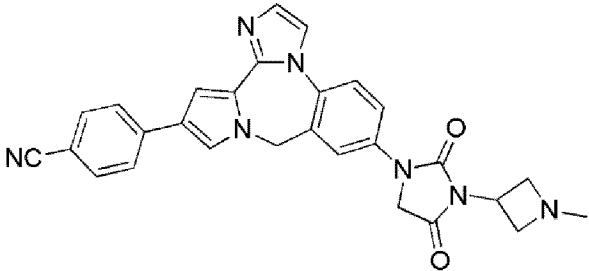
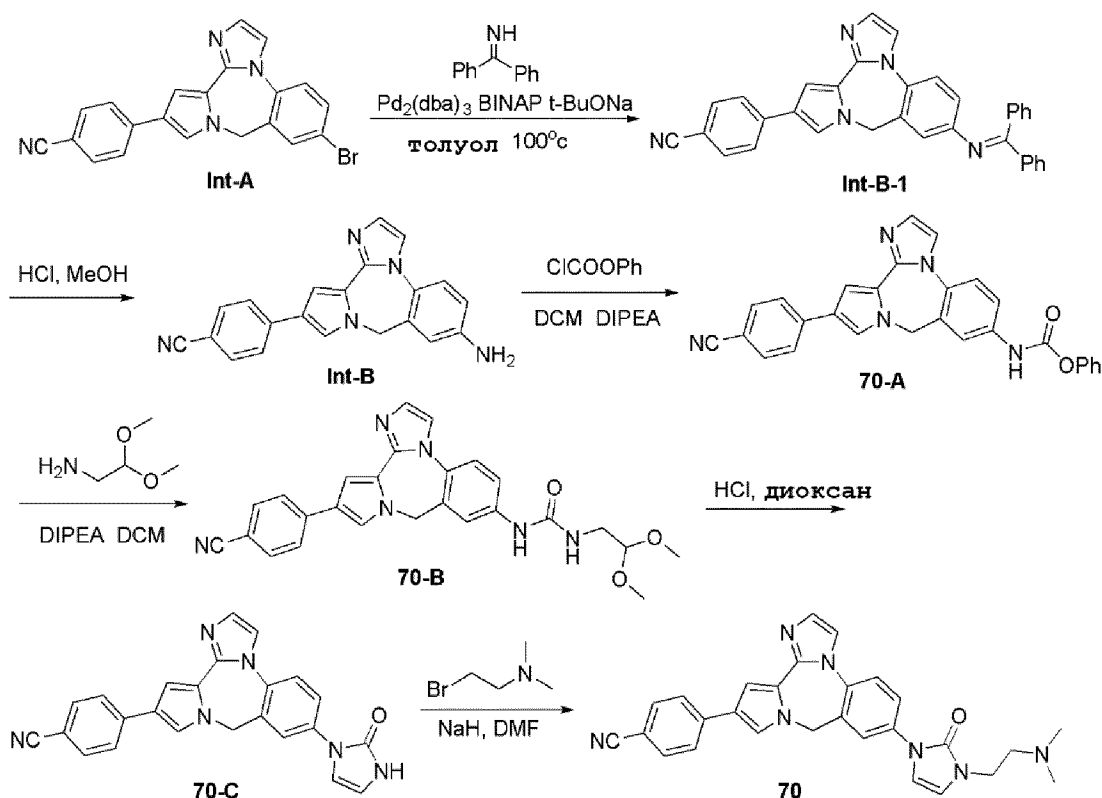
	69	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,05-7,95 (м, 3H), 7,78-7,66 (м, 7H), 7,28 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 5,28-5,20 (м, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,73-4,61 (м, 2H), 4,56 (д, J=9,1 Гц, 2H), 4,44-4,39 (м, 1H), 3,15(с, 1,5H), 3,02 (с, 1,5H).	490,2
---	----	---	-------

Схема 41.



4-(7-((Дифенилметилден)амино)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дизепин-12-ил)бензонитрил (Int-B-1)

Смесь соединения Int-A (1 г, 2,5 ммоль), дифенилметанимина (905 мг, 5 ммоль), Pd₂(dba)₃ (566 мг, 0,36 ммоль), BINAP (738 мг, 1,25 ммоль) и t-BuONa (736 мг, 7,15 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью DCM (50 мл) и MeOH (5 мл). Органический раствор промывали водой (50 мл), соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования, остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения (1,1 г, выход 88,1%). ESI: [M+H]⁺=502,2

4-(7-Амино-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-дiazепин-12-ил)бензонитрил (Int-B)

К раствору соединения Int-B-1 (1,1 г, 2,19 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли водный раствор HCl (1M, 10 мл), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Образовавшееся в реакционной системе твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением требуемого продукта в форме HCl соли (700 мг, выход 94,7%). ESI: $[M+H]^+=338,1$

Фенил(12-(4-цианофенил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло-[1,2-а][1,4]diazепин-7-ил)карбамат (70-A)

К раствору соединения Int-A (100 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (0,5 мл) в DCM (5 мл) добавляли фенилкарбонхлоридат (70 мг, 0,44 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2-3 часов и затем концентрировали с получением требуемого неочищенного соединения, которое непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: $[M+H]^+=458,2$

1-(12-(4-Цианофенил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-7-ил)-3-(2,2-диметоксиэтил)мочевина (70-B)

К раствору соединения 70-A (неочищенное, 0,30 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 2,2-диметоксиэтан-1-амин (32 мг, 0,31 ммоль) при комнатной температуре, и полученный раствор перемешивали в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали H₂O (20 мл), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования, остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (53 мг, выход 74,6%). ESI: $[M+H]^+=469,2$

4-(7-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-9Н-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-12-ил)бензонитрил (70-C)

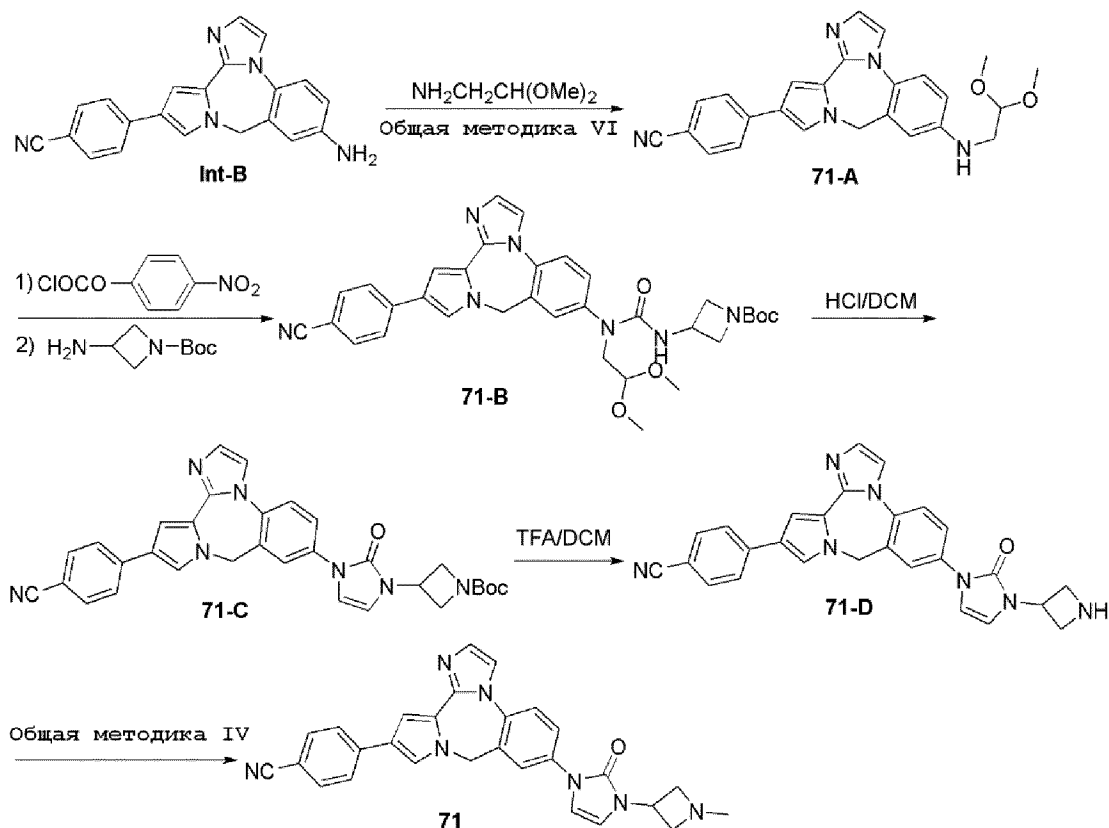
К раствору соединения 70-B (104 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли водный раствор HCl (1M, 4 мл) и перемешивали при 85°C в течение 2-3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, образовавшееся в реакционной смеси твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением требуемого продукта (50 мг, выход 56,2%). ESI: $[M+H]^+=405,1$

4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-12-ил)бензонитрил (70)

К раствору соединения 70-C (50 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NaNH (20 мг, 0,5 ммоль) при 0°C, и полученный раствор перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 2-бром-N, N-диметилаэтан-1-амин (28 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре. Затем раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и гасили раствором NH₄Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной TLC с получением требуемого соединения в виде твердого вещества (13 мг, выход 22,4%). ESI: $[M+H]^+=476,2$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 6H), 7,30 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,55 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,99 (с, 6H).

Схема 42.



4-(7-((2,2-Диметоксиэтил)амино)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (71-A)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 71-A.

Третбутил 3-(3-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)-азетидин-1-карбоксилат (71-B)

К раствору соединения 71-A (59 мг, 0,14 ммоль) в CH_3CN (10 мл) при 0°C медленно добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (30 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (82 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=591,2$

К раствору полученного выше соединения (82 мг, 0,14 ммоль) в DMAc (3 мл) при 20°C медленно добавляли третбутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилат (72 мг, 0,42 ммоль). Полученную смесь помещали при 120°C в микроволновый реактор в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . После фильтрации, органический раствор концентрировали под вакуумом с получением требуемого неочищенного соединения (87 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=624,3$

Третбутил-3-(3-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (71-С)

К раствору соединения 71-В (87 мг, 0,14 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C медленно добавляли HCl в диоксане (4N, 0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов и затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ до pH > 7. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной TLC с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (10 мг, выход 12%). ESI: [M+H]⁺=560,2

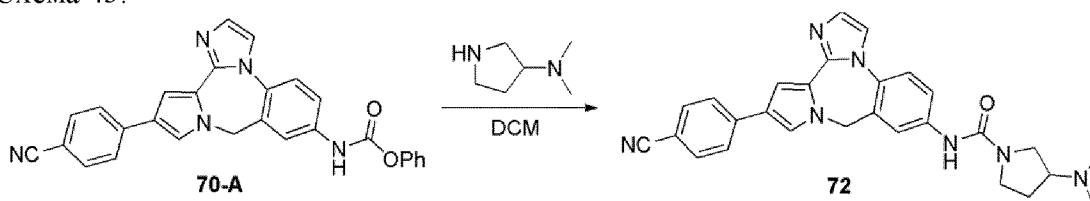
4-(7-(3-(Азетидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (71-D)

К раствору соединения 71-С (10 мг, 0,02 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию прерывали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ до pH > 7, и смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом с получением требуемого неочищенного продукта (9 мг). ESI: [M+H]⁺=460,2

4-(7-(3-(1-Метилазетидин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (71)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 71 (2 мг, выход 22,1%). ESI: [M+H]⁺=474,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78-7,66 (м, 5H), 7,54 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,11-4,99 (м, 1H), 4,72-4,30 (м, 4H), 3,12 (с, 3H).

Схема 43.



N-(12-(4-Цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-3-(диметиламино)циклопентан-1-карбоксамид (72)

К раствору соединения 66-А (50 мг, 0,11 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли N, N-диметилпирролидин-3-амин (15 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли с помощью DCM (100 мл). Органическую фазу промывали H₂O (20 мл), солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Раствор концентрировали, и остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (23 мг, выход 45,1%). ESI: [M+H]⁺=478,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,04-8,03 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90-

7,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80-7,79 (д, J=4 Гц, 1H), 7,80-7,63 (м, 8H), 7,31-7,30 (д, J=4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,54-2,53 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H).

Используя описанную выше методику, синтезировали следующие соединения примеров, которые приведены в таблице 9.

Таблица 9.

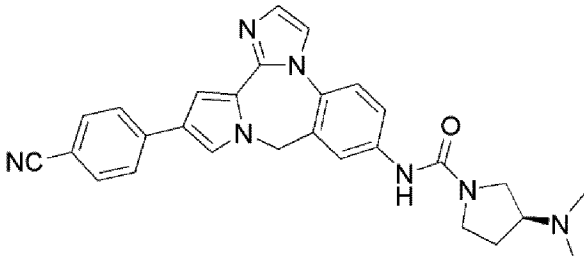
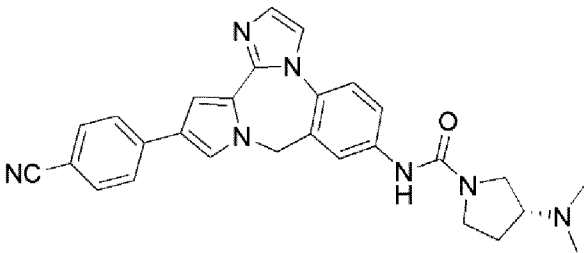
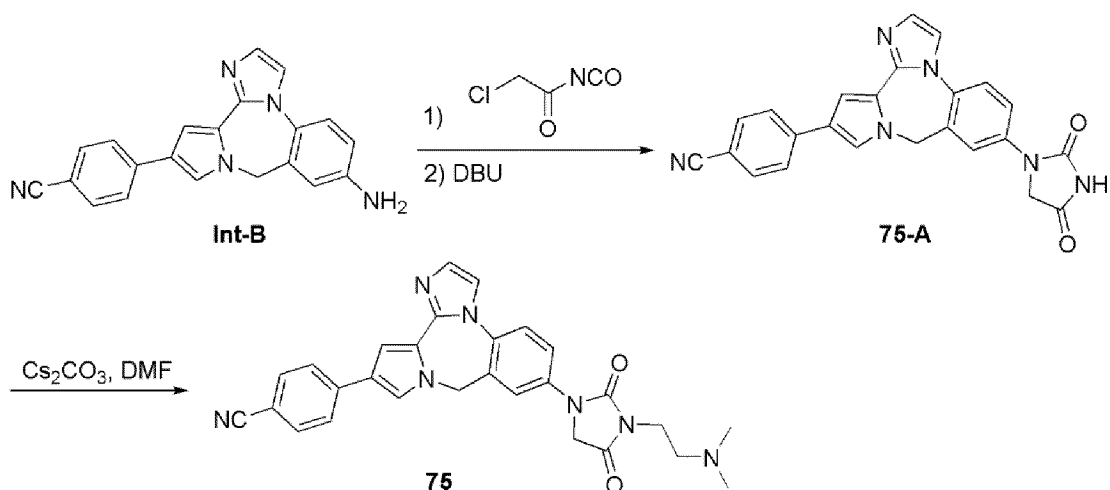
Структура	Пр. #	¹ H ЯМР	LC-MS (M+H) ⁺
	73	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,04 (д, J=4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=4 Гц, 1H), 7,80 (д, J=4 Гц, 1H), 7,80-7,63 (м, 7H), 7,3 (д, J=4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,54-2,53 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H).	478,2
	74	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,04 (д, J=4 Гц, 1H), 7,90 (д, J=4 Гц, 1H), 7,79 (д, J=4 Гц, 1H), 7,80-7,63 (м, 7H), 7,31-7,30 (д, J=4 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 2,98 (с, 6H), 2,54-2,53 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H).	478,2

Схема 44.



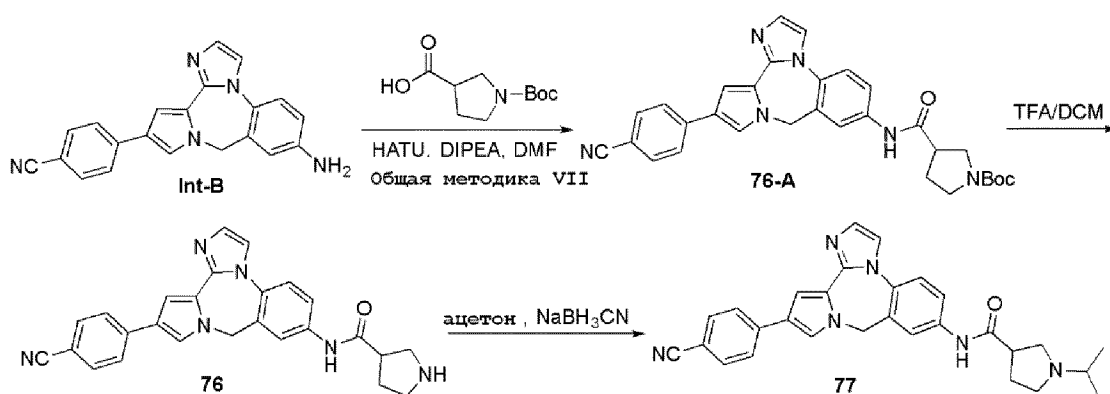
4-(7-(2,4-Диоксоимидазолидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (75-A)

К перемешиваемому раствору соединения Int-B (300 мг, 0,89 ммоль), TEA (180 мг, 1,80 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 2-хлорацетилизотиоцианат (127 мг, 1,07 ммоль) при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (270 мг, 1,80 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли с помощью DCM, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования, остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (250 мг, выход 52%). ESI: [M+H]⁺=421,1

4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2,4-диоксоимидазолидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (75)

Смесь соединения 75-A (70 мг, 0,13 ммоль), карбоната цезия (156 мг, 0,48 ммоль) и 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амин (75 мг, 0,48 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения, реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения в форме соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 32%). ESI: [M+H]⁺=492,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,78-7,73 (м, 4H), 7,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,54-3,44 (м, 2H), 3,02 (с, 6H).

Схема 45.



Общая методика VII.

Третбутил 3-((12-(4-цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)carbamoyl)пирролидин-1-карбоксилат (76-A)

Раствор соединения Int-B (100 мг, 0,27 ммоль) в DMF (10 мл), DIPEA (1 мл) и HATU (205 мг, 0,54 ммоль) перемешивали при 0°C. К полученному выше раствору добавляли 1-(третбутоксикарбонил)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (116 мг, 0,54 ммоль). Полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем гасили путем добавления раствора NaHCO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10 мл/2 мл) три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрации, раствор концентрировали и затем очищали методом препаративной TLC (DCM:MeOH= 15:1) с получением требуемого продукта (103 мг, выход 71,5%). ESI: [M+H]⁺=535,2

N-(12-(4-Цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)пирролидин-3-карбоксамид (76)

К раствору соединения 76-A (103 мг, 0,19 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли по каплям TFA (3 мл). Перемешивали реакционный раствор в течение 2 часов, и затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM/MeOH (10 мл/2 мл) три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После фильтрации, раствор концентрировали и очищали методом препаративной TLC (DCM: MeOH=15:1) с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (76 мг, выход 90,5%). ESI: [M+H]⁺=435,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,08 (д, J =2,2 Гц, 2H), 7,87-7,67 (м, 8H), 7,34 (д, J =1,4 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,53-3,35 (м, 4H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 1H).

N-(12-(4-Цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-1-изопропилпирролидин-3-карбоксамид (77)

К раствору соединения 76 (37 мг, 0,09 ммоль) в THF (3 мл) добавляли ацетон (3 мл) и NaBH₃CN (16,1 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и гасили водным раствором NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток

очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (7,3 мг, выход 18,7%). ESI: $[M+H]^+=477,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,05 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79-7,61 (м, 8H), 7,25 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,95-3,60 (м, 5H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,45-2,35(м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,40 (д, $J=4,0$ Гц, 6H).

Используя описанную выше методику, синтезировали следующие соединения примеров, которые приведены в таблице 10.

Таблица 10.

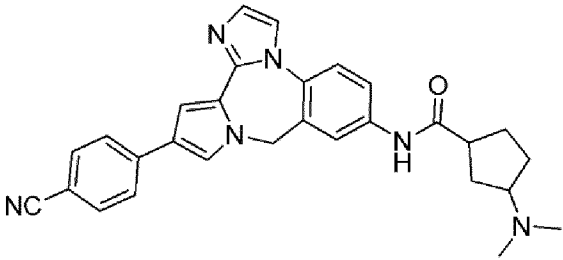
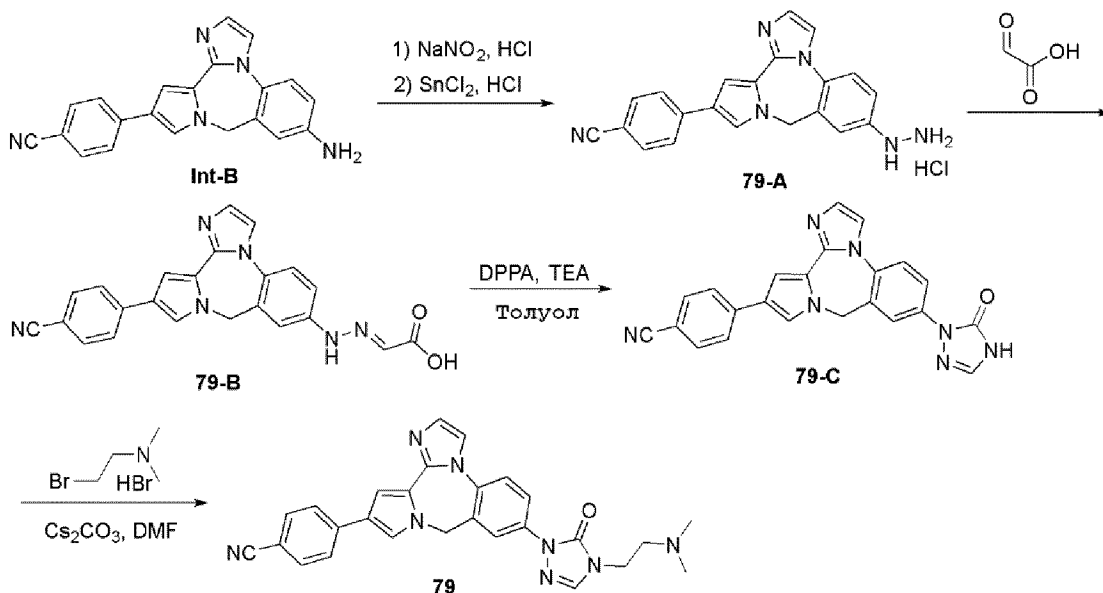
Структура	Пр. #	^1H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	78	(400 МГц, CD_3OD): δ 8,05 (дд, $J=5,6, 2,3$ Гц, 2H), 7,81-7,63 (м, 8H), 7,31 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,84-3,64 (м, 1H), 3,22-3,04 (м, 1H), 2,94 (с, 6H), 2,55-1,77 (м, 6H).	477,2

Схема 46.



4-(7-Гидразинил-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрила гидрохлорид (79-А)

К смеси соединения 79-А (150 мг, 0,45 ммоль) в HCl (2 мл) добавляли нитрит натрия (30 мг, 0,45 ммоль) при охлаждении льдом, и полученную смесь перемешивали в течение 40 минут, затем добавляли SnCl_2 (300 мг, 1,35 ммоль) при охлаждении льдом. Реакционную смесь затем перемешивали в течение еще 2 часов и фильтровали. Осадок на фильтре

промывали водой и сушили с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход 68%).

(E)-2-(2-(12-(4-Цианофенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)гидразоно)уксусная кислота (79-B)

К смеси соединения 79-A (150 мг, 0,31 ммоль) в концентрированной HCl (20 мл) добавляли 2-оксоуксусную кислоту (80 мг, 0,54 ммоль, 50 масс.%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (130 мг, выход 99%). ESI: $[M+H]^+=409,1$

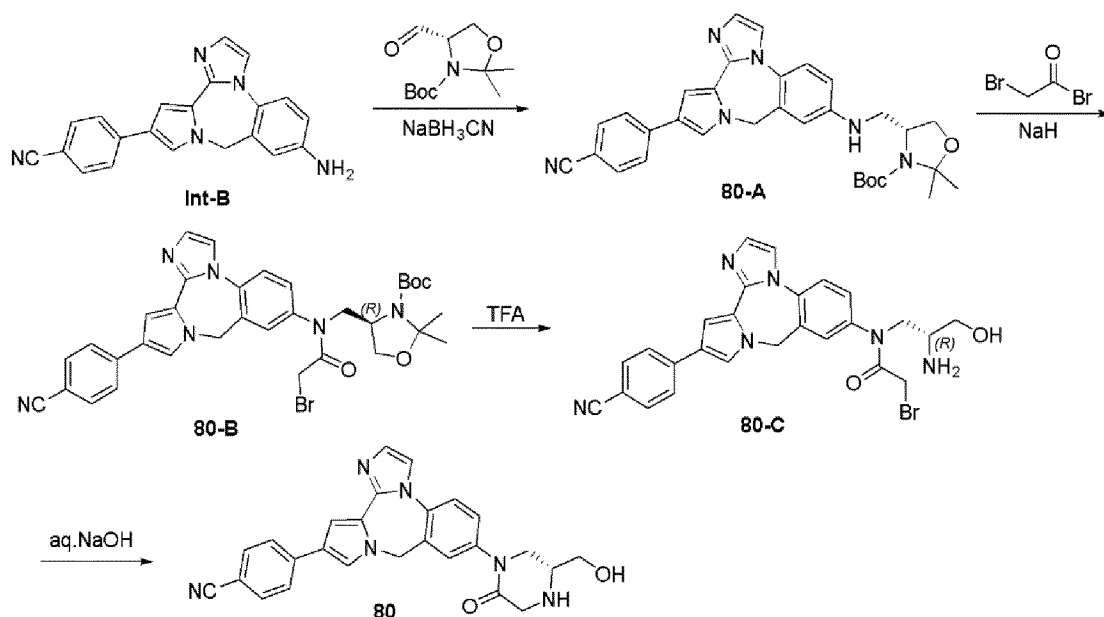
4-(7-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-9H-бензо-[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (79-C)

К смеси соединения 79-B (110 мг, 0,27 ммоль) в осушенном толуоле (5 мл) добавляли TEA (82 мг, 0,81 ммоль) и DPPA (110 мг, 0,40 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали с удалением толуола, и остаток растворяли в DCM. Полученный раствор промывали водой, солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрации, раствор концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (DCM: CH₃OH=10:1) с получением требуемого соединения в виде твердого вещества (40 мг, выход 30%). ESI: $[M+H]^+=406,1$

4-(7-(4-(2-(Диметиламино)этил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]-дiazепин-12-ил)бензонитрил (79)

К смеси соединения 79-C (40 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли 2-бром-N, N-диметилэтан-1-амин гидробромид (100 мг, 0,5 ммоль) и Cs₂CO₃ (160 мг, 0,5 ммоль). Смесь помещали при 100°C на 2 часа в микроволновый реактор. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC (TFA) с получением требуемого соединения в форме соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества (2 мг, выход 4%). ESI: $[M+H]^+=477,2$; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 3H), 7,72-7,63 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,23 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,60 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,01 (д, J=12,3 Гц, 6H).

Схема 47.



Третбутил (R)-4-(((12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)амино)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (80-A)

Раствор соединения Int-B (800 мг, 2,37 ммоль), третбутил (S)-4-формил-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилата (700 мг, 3,56 ммоль) в метаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем добавляли цианоборгидрид натрия (700 мг, 4,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и гасили путем добавления водного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM:CH₃OH=10:1) с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (300 мг, выход 23%). ESI: [M+H]⁺=551,3

Третбутил (R)-4-((2-бром-N-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)ацетамидо)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (80-B)

К смеси соединения 80-A (100 мг, 0,18 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли гидрид натрия (48 мг, 1,06 ммоль) при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 2-бромацетилбромид (90 мг, 0,45 ммоль) при охлаждении льдом, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в охлаждаемый льдом 1N водный раствор NaOH и экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества (80 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии. ESI: [M+H]⁺=671,2/673,2

(R)-N-(2-Амино-3-гидроксипропил)-2-бром-N-(12-(4-циано-фенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)ацетамид (80-C)

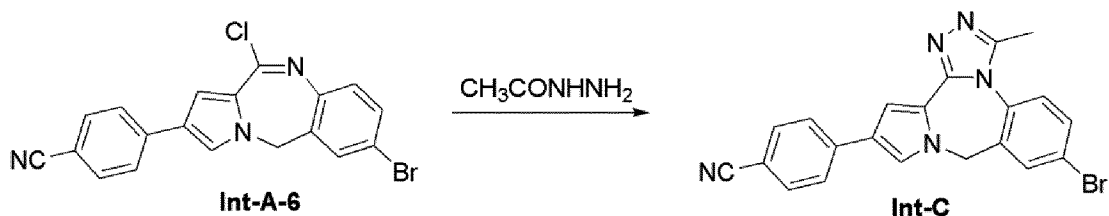
К раствору соединения 80-B (80 мг, 0,12 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (100 мг, 0,87 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа и концентрировали досуха. Остаток очищали методом препаративной HPLC (TFA) с получением требуемого соединения в форме соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 90%). ESI: $[M+H]^+=531,1/533,1$

(R)-4-(7-(5-(Гидроксиметил)-2-оксопиперазин-1-ил)-9H-бензо-[e]имидазо[2,1-c]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (80)

Двухфазный раствор соединения 80-С (60 мг, 0,09 ммоль) в DCM (5 мл) и водном растворе NaOH (2 мл, 2N) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха, остаток очищали методом препаративной HPLC (TFA) с получением требуемого соединения в форме соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества (17 мг, выход 34%). ESI: $[M+H]^+=451,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,02 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,75 (м, 4H), 7,70 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (дд, $J=8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,11 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,99-3,89 (м, 3H), 3,85-3,75 (м, 1H).

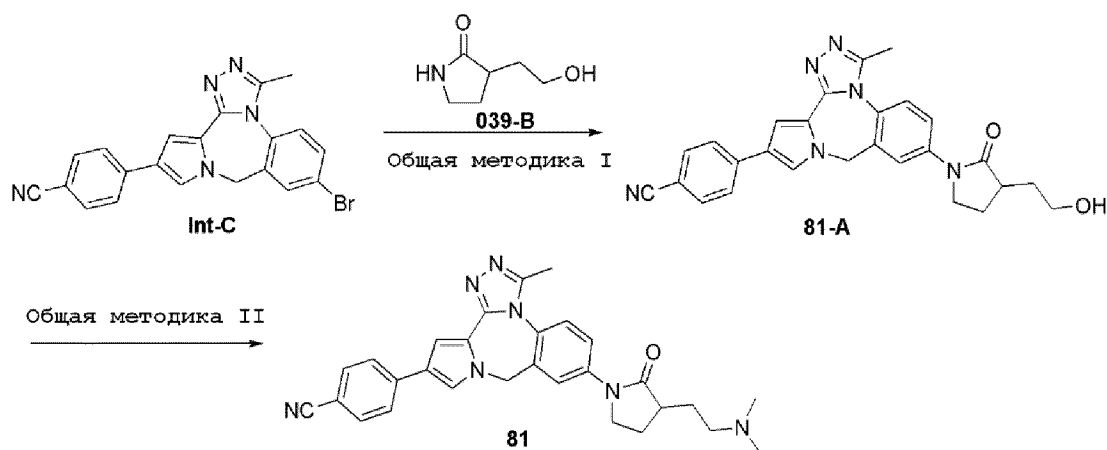
Схема 48.



4-(7-Бром-3-метил-9H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло-[3,4-c][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (Int-C)

Раствор соединения Int-A-6 (2,0 г, 5 ммоль) и гидразида уксусной кислоты (746 мг, 10 ммоль) в диоксане (25 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью подогретой смеси этилацетат/THF (2:1, 25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растирали с MeOH (10 мл) с получением требуемого соединения (1,30 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества.

Схема 49.



4-(7-(3-(2-Гидроксиэтил)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-метил-9Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (81-А)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 81-А из соединения Int-С. ESI: $[M+H]^+=465,2$

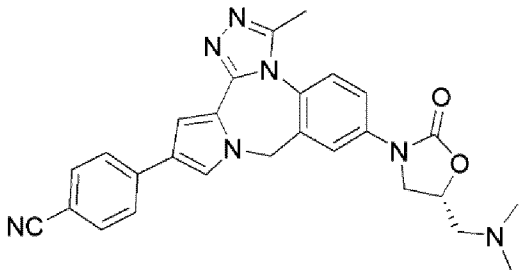
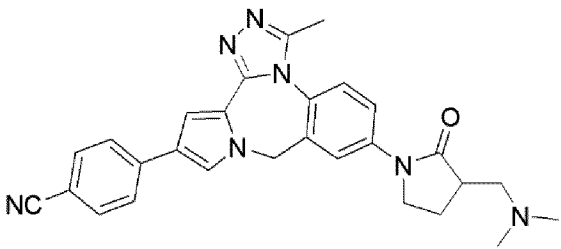
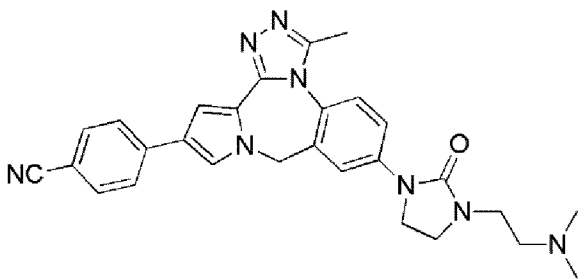
4-(7-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-метил-9Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]-diazепин-12-ил)бензонитрил (81)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 81. ESI: $[M+H]^+=492,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,07 (дд, $J=13,2, 2,2$ Гц, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,69-7,62 (м, 4H), 7,19 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,98-3,95 (м, 2H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,95 (д, $J=2,2$ Гц, 6H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,51-2,41 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,03-1,87 (м, 2H).

Используя описанную выше методику, синтезировали следующие соединения примеров, приведенные в таблице 11.

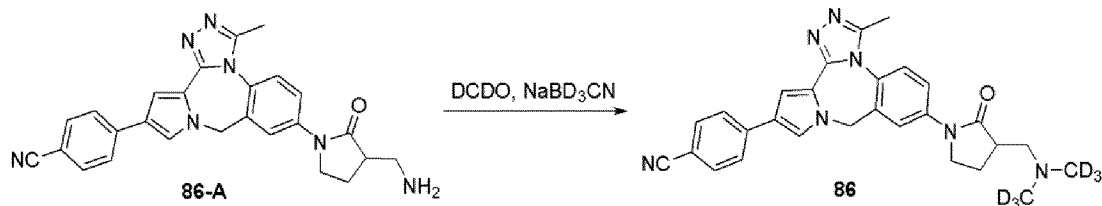
Таблица 11.

Структура	Пр. #	^1H ЯМР	LC-MS $(M+H)^+$
	82	(400 МГц, CD_3OD): δ 8,11 (с, 1H), 7,73-7,71 (м, 3H), 7,67-7,63 (м, 4H), 7,19-7,18 (д, $J=4$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,31 (м, 2H), 4,22-4,12 (м, 3H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,49-3,38 (м, 2H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,68 (с, 3H),	490,2

		2,65-2,61 (м, 1H), 2,55-2,48 (м, 2H).	
	83	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,05-8,03 (д, J=8 Гц, 1H), 7,76-7,64 (м, 7H), 7,19-7,18 (м, 1H), 5,24-5,23 (д, J=4 Гц, 2H), 4,40-4,35 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,30 (с, 6H), 2,68 (с, 3H).	480,2
	84	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,06 (д, J=7,6 ГГц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,2 ГГц, 2H), 7,69-7,60 (м, 4H), 7,19 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,01 (д, J=8,7 ГГц, 2H), 3,65- 3,59 (м, 1H), 3,38- 3,31 (м, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,69 (с, 3H), 2,51-2,46 (м, 1H), 2,07-1,93 (м, 1H).	478,2
	85	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,01 (д, J=2,6 ГГц, 1H), 7,79-7,58 (м, 7H), 7,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,08-3,93 (м, 2H), 3,78-3,57 (м, 4H), 3,41 (т, J=5,7 ГГц,	493,2

		2H), 2,99 (с, 6H), 2,68 (с, 3H).	
--	--	-------------------------------------	--

Схема 50.



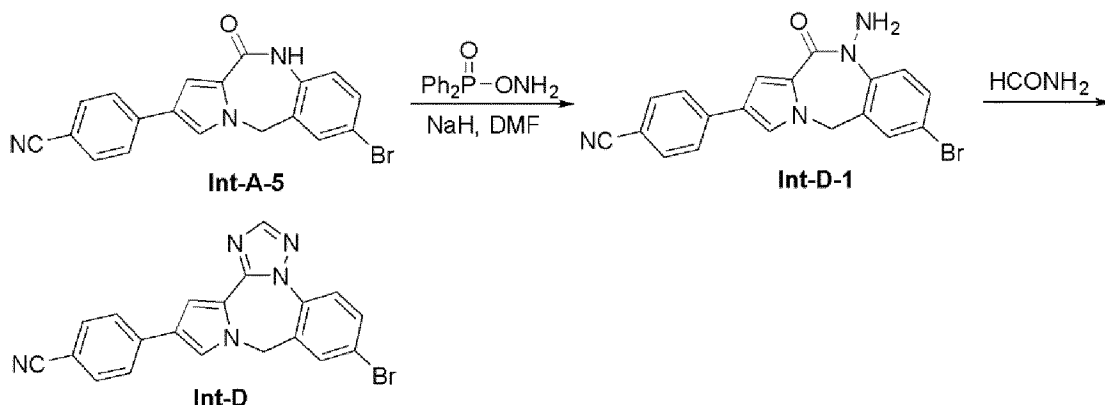
4-(7-(3-(Аминометил)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-метил-9Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (86-А)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 86-А. ESI: $[M+H]^+=450,2$

4-(7-(3-((Бис(метил-d3)амино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-метил-9Н-бензо[е]пирроло[1,2-а][1,2,4]триазоло[3,4-с][1,4]-diazепин-12-ил)бензонитрил (86)

К смеси соединения 86-А (30 мг, 0,07 ммоль), DCDO (30 мг, 0,94 ммоль) в CD_3OD (2 мл) добавляли $NaBD_3CN$ (30 мг, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом препаративной HPLC (TFA) с получением требуемого соединения в виде твердого вещества (12 мг, выход 30%). ESI: $[M+H]^+=484,3$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,07 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,73-7,62 (м, 6H), 7,19 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,01 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,64-3,58 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H)

Схема 51.



4-(10-Амино-7-бром-11-оксо-10,11-дигидро-5Н-бензо[е]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил (Int-D-1)

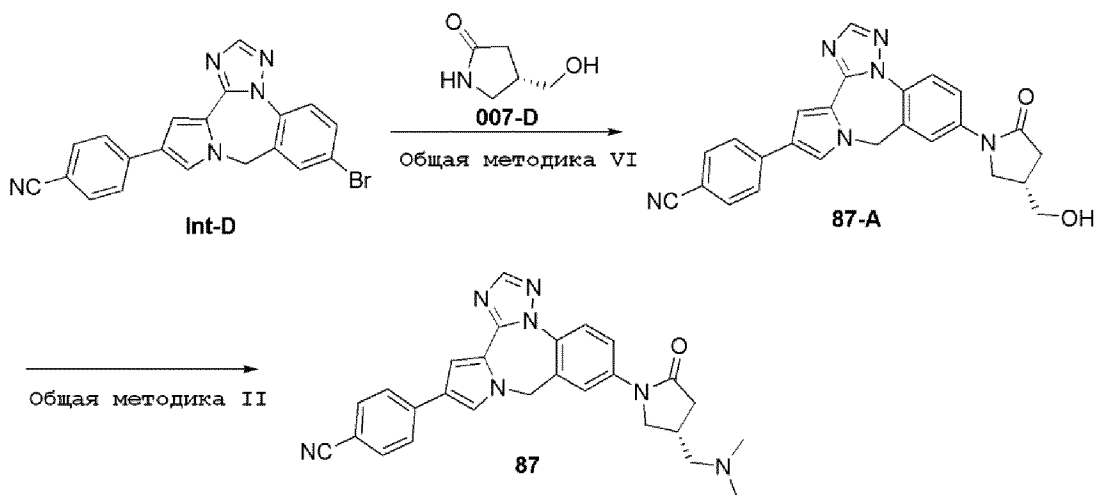
К раствору соединения Int-A-5 (1 г, 2,64 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NaH (169 мг, 4,2 ммоль, 60% чистота) при 0°C. Затем перемешивали в течение 1 часа, добавляли оксид (аминоокси)-дифенилфосфина (738 мг, 3,2 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с помощью

EtOAc (300 мл x 3). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Остаток помещали в МТБЕ (20 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Осадок собирали фильтрацией с получением требуемого продукта (1,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI $[M+H]^+=393,1/395,1$

4-(7-Бром-9H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[5,1-c]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (Int-D)

Раствор соединения Int-D-1 (900 мг, 2,29 ммоль) в формамиде (10 мл) перемешивали при 200°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре растирали с EtOH (10 мл) в течение 1 часа и затем собирали фильтрацией с получением требуемого соединения (600 мг) в виде желтого твердого вещества. ESI $[M+H]^+=402,1/404,1$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,34 (уш. с., 1H), 7,93 (уш. с., 1H), 7,78 (уш. с., 6H), 7,40-7,11 (м, 2H), 5,38 (уш. с., 2H).

Схема 52.



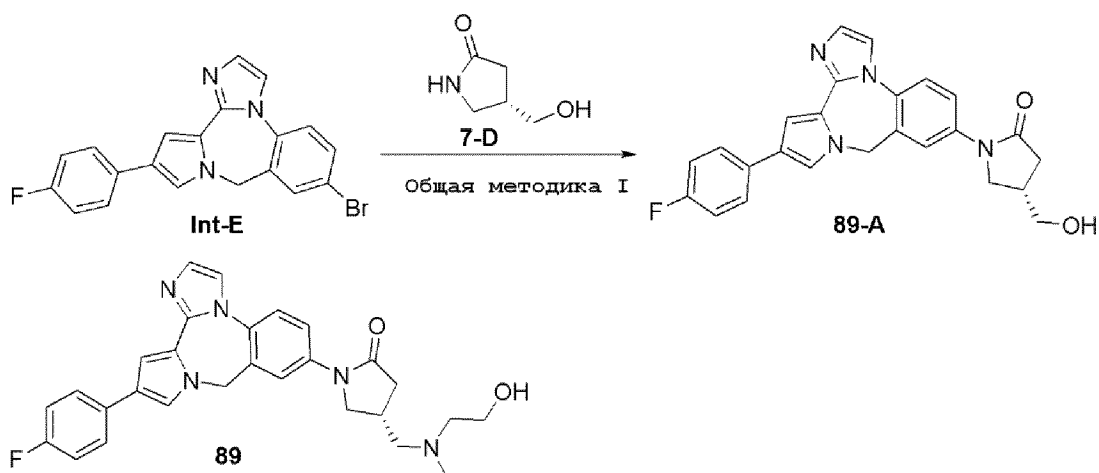
(S)-4-(7-(4-(Гидроксиметил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (87-A)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 87-A в виде светло-белого твердого вещества. ESI: $[M+H]^+=437,2$

(R)-4-(7-(4-((Диметиламино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-9H-бензо[e]пирроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[5,1-c][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (87)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 87. ESI: $[M+H]^+=464,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,13 (с, 1H), 8,00 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 3H), 7,61-7,56 (м, 3H), 7,17 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,09 (дд, $J=9,6$, 7,2 Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=9,6$, 7,2 Гц, 1H), 3,31 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,81 (дд, $J=16,9$, 8,3 Гц, 1H), 2,48 (дд, $J=16,9$, 8,3 Гц, 1H).

Схема 53.



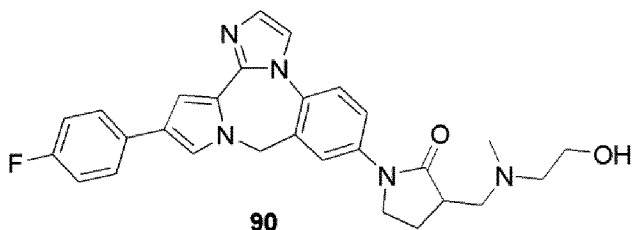
(S)-1-(12-(4-Фторфенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло-[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-2-он (89-A)

Соединение Int-E синтезировали аналогично соединению Int-A. Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 89-A. ESI: $[M+H]^+ = 429,2$

(R)-1-(12-(4-Фторфенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло-[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-4-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-метил)пирролидин-2-он (89)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 89. ESI: $[M+H]^+ = 486,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,21-7,89 (м, 3H), 7,74 (м, 2H), 7,67-7,46 (м, 3H), 7,20 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,15-6,99 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,22 (дд, $J=9,7, 6,0$ Гц, 1H), 3,94 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,77 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,48-3,46 (м, 4H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,56-2,54 (м, 1H), 2,14-1,93 (м, 1H).

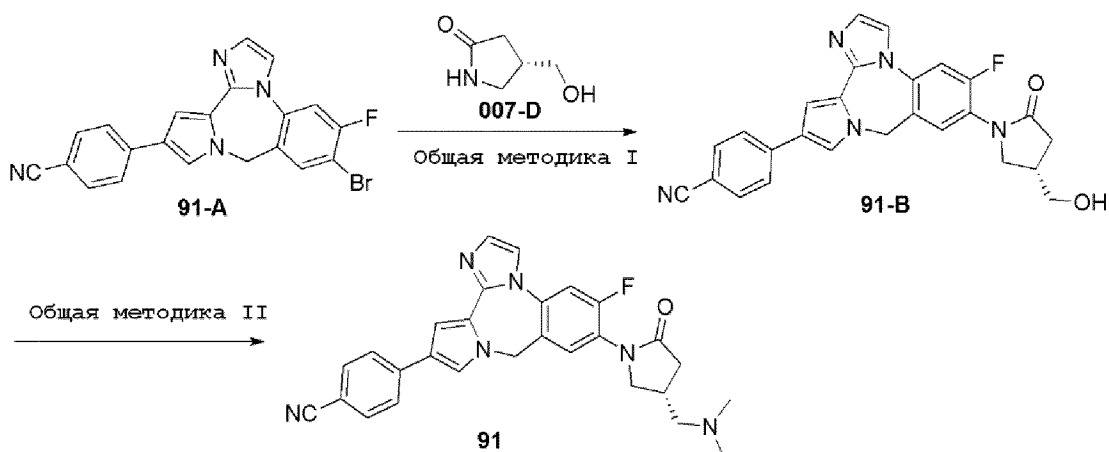
Схема 54.



(R)-1-(12-(4-Фторфенил)-9H-бензо[e]имидазо[2,1-с]пирроло-[1,2-а][1,4]дiazепин-7-ил)-3-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-метил)пирролидин-2-он (90)

Используя описанную выше методику, синтезировали названное соединение. ESI: $[M+H]^+ = 486,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,04 (м, 2H), 7,85 (дд, $J=8,9, 2,4$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,56 (тд, $J=5,3, 3,0$ Гц, 3H), 7,17 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,20 (дд, $J=9,7, 8,2$ Гц, 1H), 3,91 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,82 (дд, $J=9,7, 7,3$ Гц, 1H), 3,48 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,35 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,21-3,08 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 3H), 2,94-2,92 (м, 1H), 2,63-2,60 (м, 1H).

Схема 55.



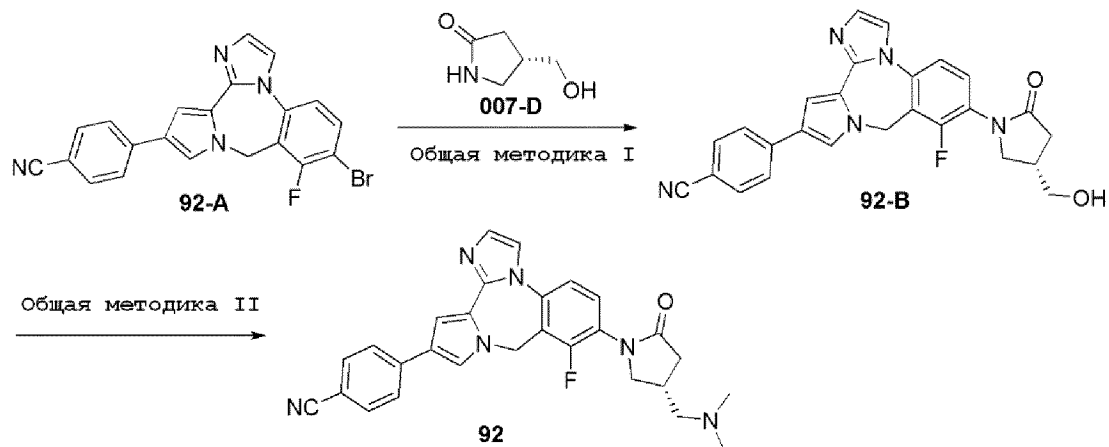
4-(7-Бром-6-фтор-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (91-B)

Соединение 91-A синтезировали аналогично соединению Int-A. Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 91-B. ESI: $[M+H]^+=419,0/421,0$

(S)-4-(6-Фтор-7-(4-(гидроксиметил)-2-окспирролидин-1-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (91)

Используя описанную выше методику, синтезировали соединение 91. ESI: $[M+H]^+=481,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 3H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,55 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,97 (дд, $J=9,6$, 7,7 Гц, 1H), 3,65 (дд, $J=9,6$, 6,1 Гц, 1H), 2,86 (дт, $J=14,6$, 7,4 Гц, 1H), 2,74 (дд, $J=17,0$, 8,6 Гц, 1H), 2,55 (квд, $J=12,3$, 7,5 Гц, 2H), 2,39 (дд, $J=17,0$, 7,1 Гц, 1H), 2,33 (с, 6H).

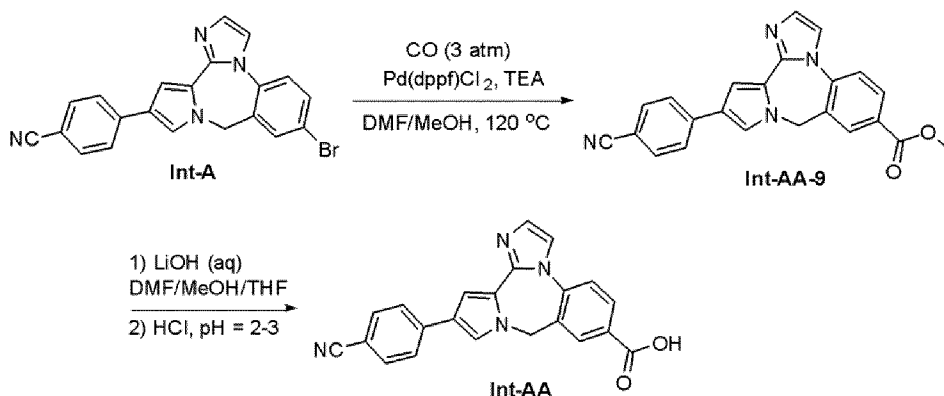
Схема 56.



(R)-4-(7-(4-((Диметиламино)метил)-2-окспирролидин-1-ил)-8-фтор-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (92)

Используя описанные выше методики, синтезировали соединение 92. ESI: $[M+H]^+=481,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,04 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 6H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,31 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,08 (дд, $J=9,6$, 8,0 Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=9,5$, 7,4 Гц, 1H), 3,41 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,97 (с, 6H), 2,86 (дд, $J=17,0$, 8,7 Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=17,0$, 8,4 Гц, 1H).

Схема 57.



Метил 12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло-[1,2-а][1,4]дiazепин-7- карбоксилат (Int-AA-9)

Суспензию соединения Int-A (2,4 г, 6 ммоль, 1,0 экв), Pd(dppf)Cl₂ (439 мг, 0,6 ммоль, 0,05 экв) и TEA (1,8 г, 18 ммоль, 3,0 экв) в DMF/MeOH (100 мл, 1:1) дегазировали и затем нагревали до 80~100°C в течение 12 часов в атмосфере CO (0,69 МПа). Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток распределяли между этилацетатом (300 мл) и солевым раствором (300 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (2,4 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а]-[1,4]diazепин-7- карбоновая кислота (Int-AA)

К смеси неочищенного соединения Int-AA-9 (1,9 г, 5 ммоль, 1,0 eq) в DMF/MeOH/THF (20 мл:10 мл:20 мл) добавляли 10% LiOH до pH=10. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 1N раствор HCl до pH 2~3, и полученный осадок собирали фильтрацией с получением требуемой кислоты (1,7 г) в виде белого твердого вещества.

Схема 58.



Общая методика А.

12-(4-Цианофенил)-N-(2-(диметиламино)этил)-9H-бензо[е]-имидазо[2,1-с] пирроло[1,2-а][1,4]diazепин-7-карбоксаид (101)

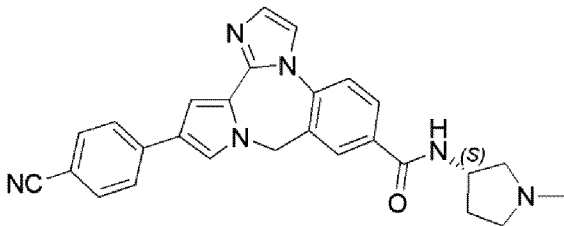
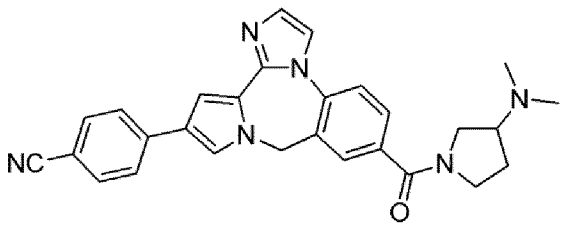
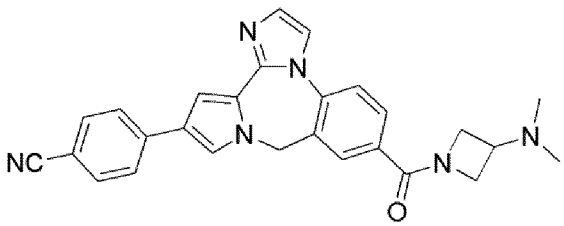
К раствору соединения Int-AA (160 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль) и N, N-диметилэтан-1,2-диамина (39 мг, 0,48 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HATU (167 мг, 0,44 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота до тех пор, пока анализ методом TLC не указывал на полное расходование исходного материала.

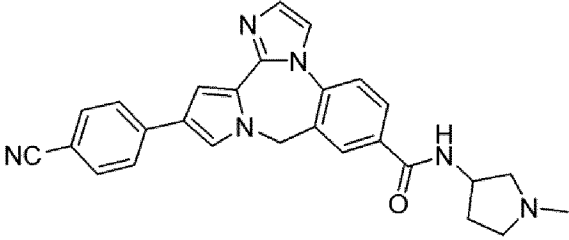
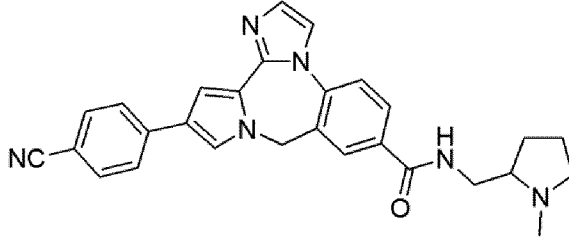
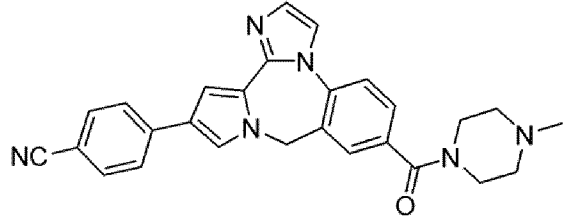
Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, растворитель концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), с получением требуемого соединения в виде желтого твердого вещества (56 мг, выход 29%). ESI: [M+H]⁺=437,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,21 (с, 1H), 8,08 (дд, J=7,8, 5,6 Гц, 2H), 7,83 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 3H), 7,70 (д, J=8,3 Гц, 3H), 7,30 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,80 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,41 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,00 (с, 6H).

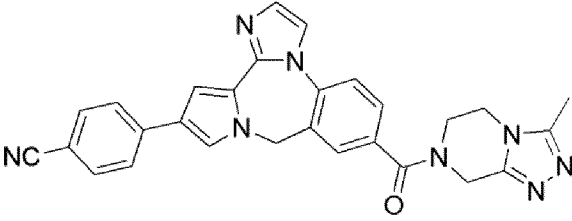
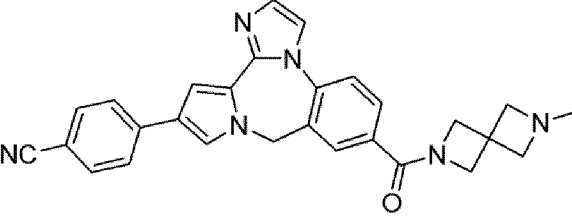
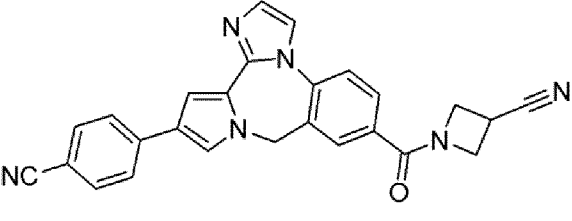
Примеры 102-111

Используя описанные выше методики, синтезировали соединения 102-111, приведенные в таблице 12.

Таблица 12.

Структура	Пр. #	¹ H-ЯМР	MS: [M+H] ⁺
	102	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,10-8,03 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76-7,66 (м, 6H), 7,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,60 (с, 1H), 3,86 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H), 3,18-2,92 (м, 4H), 2,29 (с, 2H)	449,2
	103	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,07 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82-7,69 (м, 8H), 7,31 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,89-3,80 (м, 5H), 3,02-2,87 (м, 6H), 2,48 (с, 1H), 2,22 (с, 1H).	463,2
	104	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,07-7,98 (м, 2H), 7,89-7,68 (м, 8H), 7,29 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,72-4,35 (м, 4H), 4,26-4,18 (м, 1H), 2,91 (с, 6H).	449,2

	105	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,20 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,67 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,65 (с, 1H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,25-3,09 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,29 (с, 1H).	449,2
	106	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,22 (с, 1H), 8,12-8,03 (м, 2H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (м, 6H), 7,28 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,74-3,66 (м, 2H), 3,24-3,05 (м, 5H), 2,35-1,98 (м, 4H).	463,2
	107	(400 МГц, DMSO-d₆)δ 10,00 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82-7,74 (м, 7H), 7,68 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,44-3,09 (м, 8H), 2,83 (с, 3H).	449,2

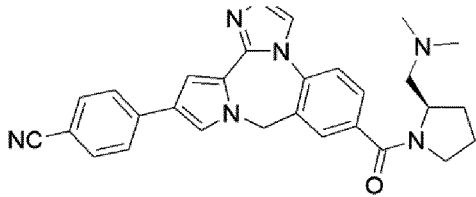
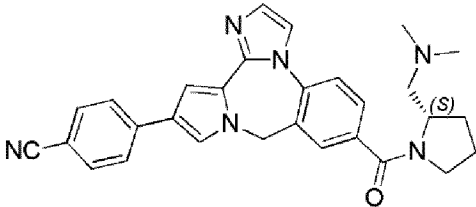
	108	(400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,85-4,78 (м, 4H), 4,12 (с, 2H), 2,48(с, 3H).	487,2
	109	(400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,07 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 3H), 7,73-7,68 (м, 3H), 7,30 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,66-4,60 (м, 2H), 4,55-4,47 (м, 2H), 4,45-4,37 (м, 2H), 4,26-4,18 (м, 2H), 2,91 (с, 3H).	461,2
	110	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,68-7,53 (м, 5H), 7,49 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,16-5,07 (м, 2H), 4,59-4,52 (м, 4H), 3,64-3,57 (м, 1H).	431,2

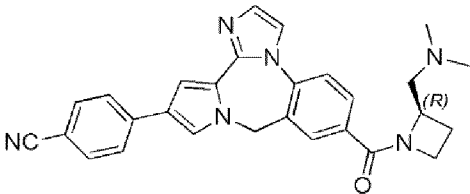
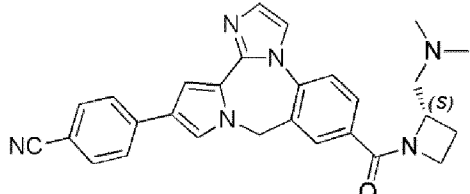
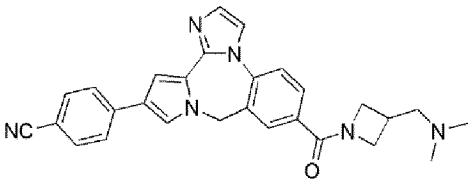
концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения 112 в виде твердого вещества (8,4 мг, выход 31,1%). ESI: $[M+H]^+=477,2$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,01-7,99 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,88-7,86 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 7H), 7,64 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,40-5,39 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 3,81-3,61 (м, 4H), 3,17 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,74 (м, 1H), 2,28-2,19 (м, 1H), 1,78-1,76 (м, 1H).

Примеры 113-118

Используя методики, аналогичные описанным выше, синтезировали соединения 113-118, приведенные в таблице 13.

Таблица 13.

Структура	Пр. #	1H -ЯМР	MS: $[M+H]^+$
	113	(400 МГц, CD_3OD) δ 8,00-7,98 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,84-7,78 (м, 2H), 7,75-7,68 (м, 5H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,60-4,58 (м, 1H), 3,67-3,48 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,38-2,31 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 2H).	477,2
	114	(600 МГц, CD_3OD): δ 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,83-7,66 (м, 7H), 7,63 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,63-4,0 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,92-1,73 (м, 2H).	477,2

	115	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,05-8,04 (д, J=4 Гц, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,83 - 7,81 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 6H), 7,29-7,28 (д, J=4 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,09-5,04 (м, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).	463,2
	116	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,10-8,04 (м, 2H), 7,95 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,68 (м, 6H), 7,32 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 5,10-5,02 (м, 1H), 4,53-4,35 (м, 2H), 3,82-3,76 (м, 1H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,63-2,60 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).	463,2
	117	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,05 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75-7,66 (м, 6H), 7,30 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,61 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,41 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,07-	463,2

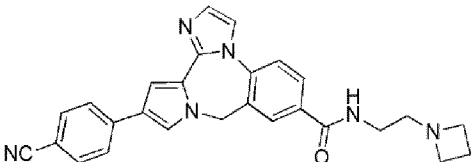
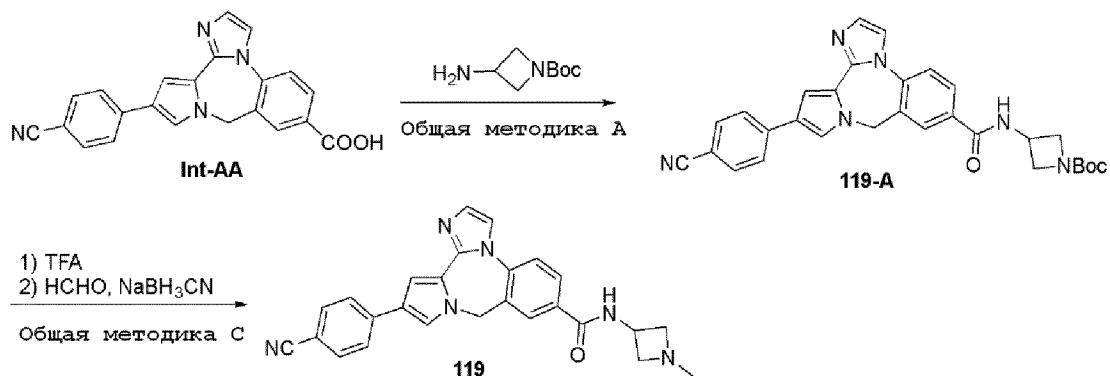
		3,96 (м, 1H), 3,57-3,44 (м, 2H) , 3,26-3,21 (м, 1H), 2,89 (с, 6H).	
	118	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 5H), 7,61 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,36-4,29 (м, 2H), 4,22-4,15 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 2H), 2,66-2,36 (м, 2H).	449,2

Схема 60.



Третбутил-3-(12-(4-цианофенил)-9Н-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-карбоксамида)азетидин-1-карбоксилат (119-А)

Используя общую методику А, получали соединение 119-А (30 мг, выход 21%). ESI: [M+H]⁺=521,2.

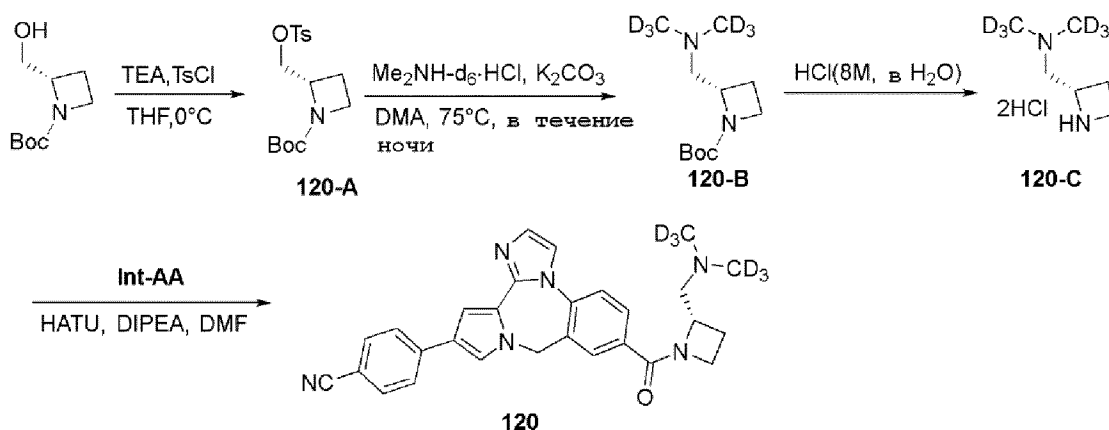
Общая методика С.

2-(4-Цианофенил)-N-(1-метилазетидин-3-ил)-9Н-бензо[е]-имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-карбоксамида (119)

К перемешиваемой смеси соединения 119-А (30 мг, 0,06 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа до тех пор, пока анализ методом TLC не указывал на полное расходование исходного материала. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (20 мл) до $\text{pH} > 7$. Смесь экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Раствор концентрировали под вакуумом с получением амина (20 мг, неочищенный). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421,2$.

К раствору полученного выше соединения (20 мг, 0,05 ммоль) и параформальдегида (15 мг, 0,5 ммоль) в DCM (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли NaBH_3CN (15 мг, 0,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (10 мл) и затем экстрагировали с помощью DCM (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Органический раствор концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом препаративной HPLC с получением требуемого соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 38%). ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435,2$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,20 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,72 (м, 5H), 7,63 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,84 (м, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,35 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,03 (д, $J=16,1$ Гц, 3H).

Схема 61.



Третбутил (S)-2-(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (120-A)

К раствору третбутил (S)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (10 г, 53,4 ммоль) в THF (100 мл) добавляли TEA (6,47 г, 64 ммоль) и TsCl (11,7 г, 61,4 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием PE:EA=10:1, с получением требуемого продукта (17,9 г) в виде светло-желтого масла.

Третбутил (S)-2-((bis(метил-d3)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат (120-B)

К раствору соединения 120-A (2,53 г, 7,35 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли диметиламина-d₆ гидрохлорид (3 г, 36,8 ммоль) и K₂CO₃ (5,08 г, 36,8 ммоль) при 25°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Надосадочную жидкость в полученной выше смеси переносили в герметизированную пробирку и перемешивали при 75°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM:MeOH=20:1, с получением требуемого продукта (1,24 г, 76,8%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,88-3,78(м, 2H), 2,76-2,72 (м, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,34-2,33 (м, 1H), 2,06-1,98(м, 1H), 1,44 (с, 9H).

(S)-N-(Азетидин-2-илметил)-N-(метил-d₃)метанамина-d₃ (120-C)

К раствору соединения 13 (1,24 г) добавляли HCl (8M, 10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем промывали с помощью DCM (20 мл x 2) и MTBE (20 мл x 2). Водный слой лиофилизировали с получением требуемого продукта (700 мг, 99%) в форме соли HCl в виде светло-желтого твердого вещества.

(S)-4-(7-(2-((Бис(метил-d₃)амино)метил)азетидин-1-карбонил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (120)

Суспензию соединения Int-AA (1,26 г, 3,45 ммоль), соединения 120-C (700 мг, 3,62 ммоль), NATU (1,44 г, 3,79 ммоль) и DIPEA (2,4 г, 18,63 ммоль) в DMA (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 10 минут. После завершения реакции, смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM:MeOH= 20:1, с получением требуемого продукта (840 мг, 52,2%) в виде белого твердого вещества. ESI: [M+H]⁺=469,3

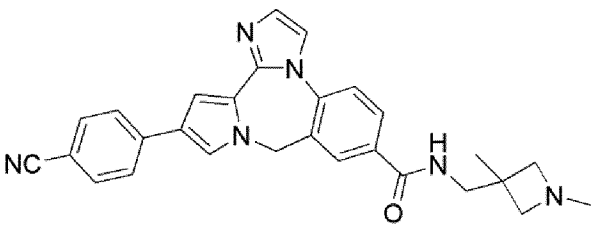
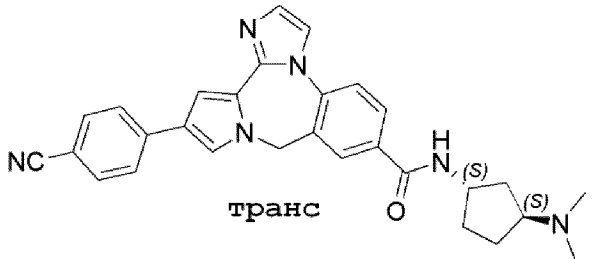
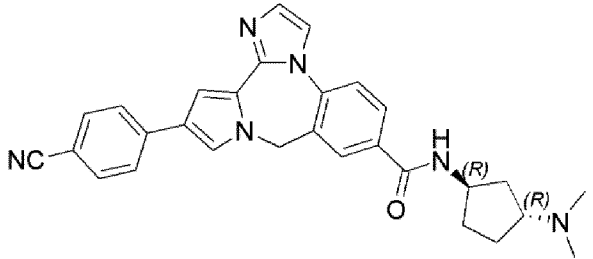
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,42 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,78-4,62 (м, 1H), 4,42-4,30 (м, 1H), 4,09 (дд, J=15,2, 9,0 Гц, 1H), 3,02-2,87 (м, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,28-2,15 (с, 1H).

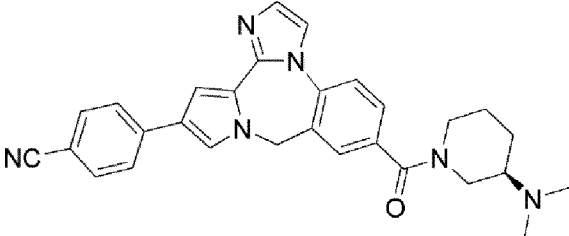
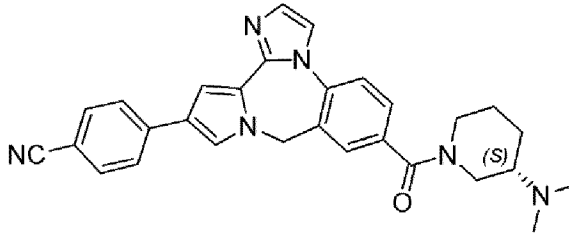
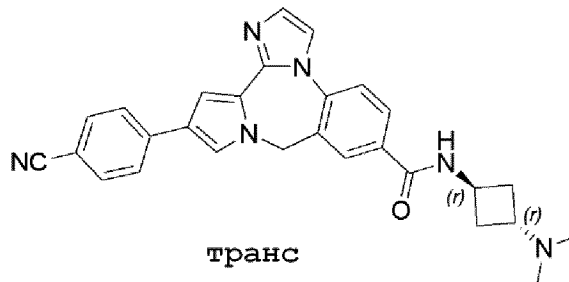
Примеры 121-131

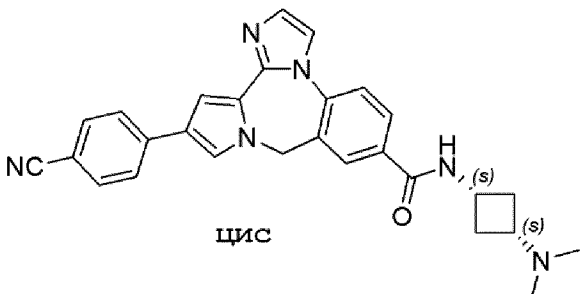
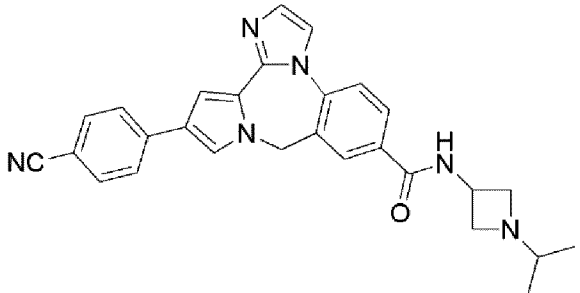
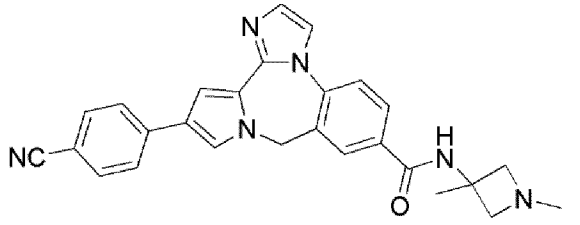
Используя методики, аналогичные описанным выше, синтезировали соединения 121-131, приведенные в таблице 14.

Таблица 14.

Структура	Пр. #	¹ H ЯМР	MS: [M+H] ⁺
-----------	----------	--------------------	---------------------------

	121	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,18 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74-7,65 (м, 5H), 7,63 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,37 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,02 (д, J=25,0, 11,1 Гц, 2H), 3,82 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,92 (д, J=17,5 Гц, 3H), 1,44 (д, J=9,9 Гц, 3H)	463,2
 транс	122	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,16-8,15 (д, J=4 Гц, 1H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,81-7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 3H), 7,70-7,65 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,52-4,49 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 2,36-2,19 (м, 4H), 1,82-1,79 (м, 2H)	477,2
	123	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,16-8,15 (д, J=4 Гц, 1H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,81-7,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 3H), 7,70-7,65 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,52-4,49 (м, 1H), 3,83-	477,2

		3,80 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 2,36-2,19 (м, 4H), 1,82-1,79 (м, 2H).	
	124	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,07 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,77-7,68 (м, 7H), 7,31 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,69-4,43 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,43 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,03-2,96 (м, 7H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,68-1,62 (м, 1H).	477,2
	125	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,04 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 2H), 7,76 -7,67 (м, 7H), 7,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,74-4,61 (м, 1H), 3,75-3,58 (м, 1H), 3,45-3,36 (м, 3H), 2,99 (с, 6H), 2,28-2,23 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,69-1,62 (м, 1H).	477,2
 транс	126	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,11-8,01 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 7H), 7,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,60-4,40 (м, 1H), 4,06-3,86 (м, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,80-2,69 (м, 2H), 2,66-2,62 (м, 2H).	463,2

 цис	127	(400 МГц, CD₃OD): δ 8,19-8,18 (д, J=4 Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,78-7,77 (д, J=4 Гц, 1H), 7,75-7,73 (м, 3H), 7,70-7,68 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,34-4,26 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,47-2,39 (м, 2H).	463,2
	128	(400 МГц, CD₃OD) δ 8,21 (д, J=11,7 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72 (м, 5H), 7,60 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,55-4,43 (м, 2H), 4,35-4,30(м, 1H), 3,64-3,48 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 6H).	463,2
	129	(400 МГц, CD₃OD) δ 8,20-8,18 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,83-7,68 (м, 5H), 7,63-7,62 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,78 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,28 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,12 (д,	449,2

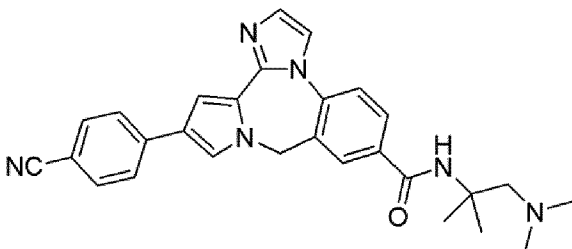
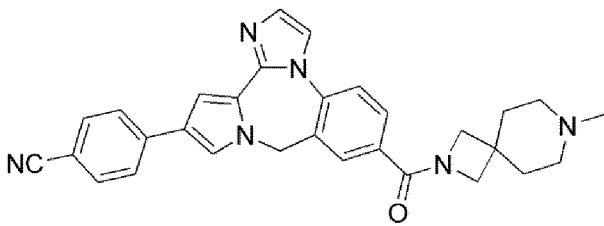
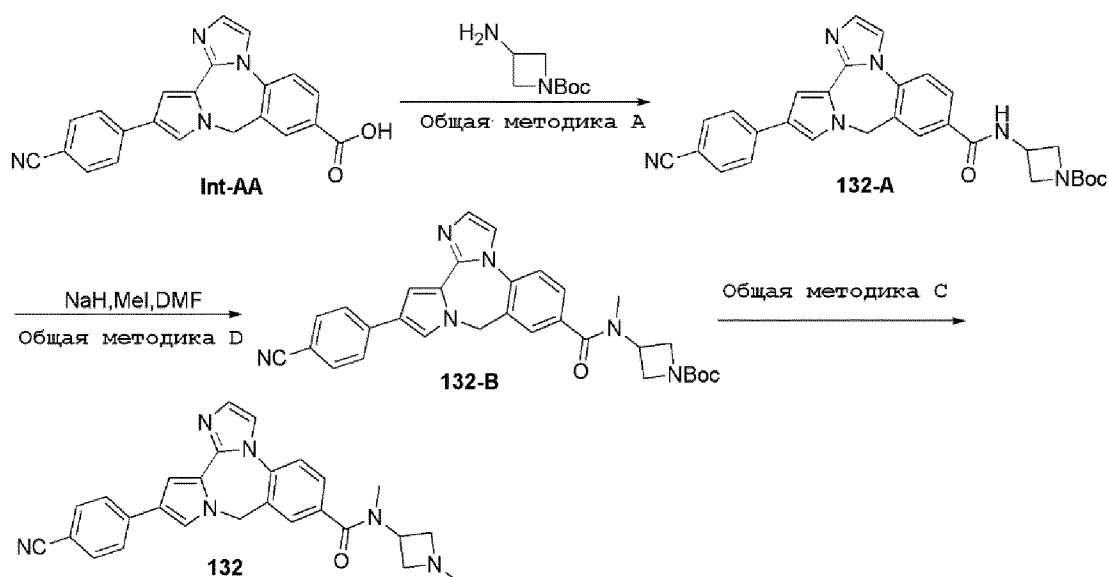
		J=12,4 Гц, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,73 (с, 3H).	
	130	(400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 2H), 7,77-7,69 (м, 7H), 7,31 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,99 (с, 6H), 1,58 (с, 6H).	465,2
	131	(400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,07 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 3H), 7,70 (м, 3H), 7,31 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,23 (д, J=30,7 Гц, 2H), 4,02 (д, J=38,0 Гц, 2H), 3,52-3,46 (м, 2H), 3,08 (т, J=12,0Hz, 1H), 2,96 (т, J=12,0Hz, 1H), 2,88 (с, 1,5H), 2,83 (с, 1,5H), 2,25 (д, J=14,1 Гц, 2H), 2,05-1,92 (м, 2H).	489,2

Схема 62.



Третбутил 3-(12-(4-цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]-пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-карбоксамидо)азетидин-1-карбоксилат (132-A)

Используя общую методику А, получали соединение 132-A в виде твердого вещества (85 мг, выход 64%). ESI: [M+H]⁺=521,2

Общая методика D.

Третбутил-3-(12-(4-цианофенил)-N-метил-9H-бензо[е]имидазо-[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-карбоксамидо)азетидин-1-карбоксилат (132-B)

К раствору соединения 132-A (85 мг, 0,16 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли гидрид натрия (15 мг, 0,64 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли MeI (40 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EA (20 мл x 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации, органический раствор концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с использованием DCM/MeOH (100/1-20/1), с получением требуемого соединения (50 мг, выход 57%). ESI [M+H]⁺=535,2.

12-(4-Цианофенил)-N-метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-7-карбоксамид (132)

Используя общую методику С, получали соединение 132 в виде твердого вещества (2 мг, выход 22%). ESI [M+H]⁺=448,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,09 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,79-7,66 (м, 8H), 7,33 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,71-4,16 (м, 4H), 3,03 (с, 6H).

Примеры 133-135

Используя методики, аналогичные описанным выше, синтезировали соединения 133-135, приведенные в таблице 15.

Таблица 15.

Структура	Пр. #	¹ H-ЯМР	MS:
-----------	-------	--------------------	-----

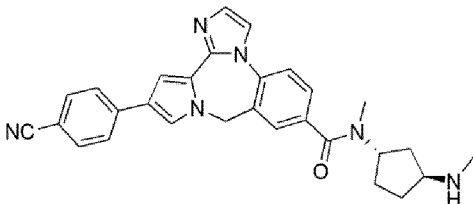
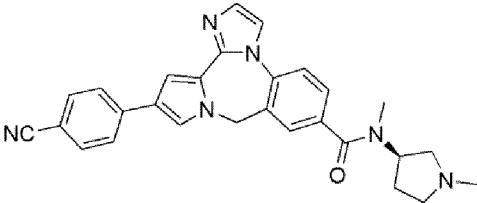
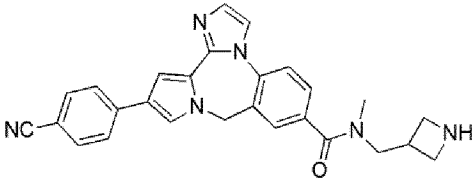
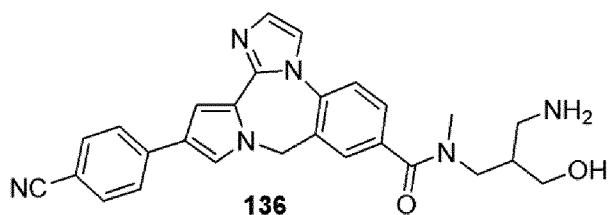
			[M+H] ⁺
	133	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,10-8,09 (д, J=4 Гц, 1H), 7,84-7,69 (м, 9H), 7,34-7,33 (д, J=4 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,72 (ds, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,72 (м, 3H), 2,33-1,95 (м, 5H), 1,71-1,29 (м, 2H).	477,2
	134	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,10-8,07 (м, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,78-7,69 (м, 7H), 7,33-7,31 (м, 1H), 5,44-5,43 (д, J=4 Гц, 2H), 4,59-4,52 (м, 1H), 3,99-3,94 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,69-2,62 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 2H).	463,2
	135	(400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,08 (с, 1H), 7,82 (т, J=5,7 Гц, 2H), 7,78-7,68 (м, 7H), 7,32 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,19 (т, J=9,5 Гц, 2H), 4,13-4,03 (м, 2H), 3,85 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,30 (с, 1H), 3,01 (с, 3H).	449,2

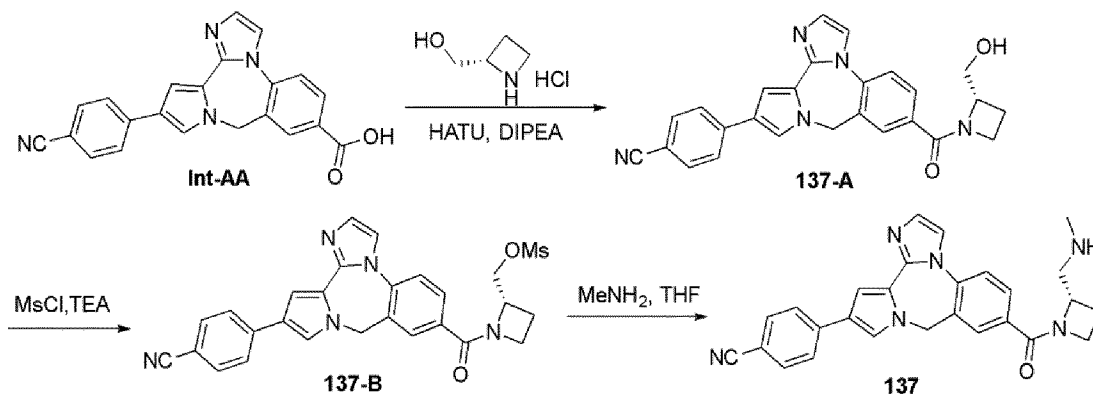
Схема 63.



Соединение 136 было сопутствующим продуктом при синтезе соединения 135. ESI: [M+H]⁺=467,2; ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29 (дт, J=10,6, 5,3 Гц, 1H), 8,07 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 6H), 7,31 (д, J=1,7 Гц, 1H),

5,48 (с, 2H), 4,55 (д, J=4,4 Гц, 2H), 3,34 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,26 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,81 (д, J=10,1 Гц, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H).

Схема 64.



(S)-4-(7-(2-(Гидроксиметил)азетидин-1-карбонил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)бензонитрил (137-A)

К раствору (S)-азетидин-2-илметанола гидрохлорида (605 мг, 4,9 ммоль, 1,2 экв), соединения Int-AA (1,5 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв) в осушенном DCM (20 мл) добавляли DIPEA (1 мл) и HATU (1,55 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции, смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (MeOH/DCM=0-5%) с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (1,05 г, выход 58%). ESI: $[M+H]^+=436$

(S)-(1-(12-(4-Цианофенил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло-[1,2-а][1,4]дiazепин-7-карбонил)азетидин-2-ил)метилметан-сульфонат (137-B)

К раствору соединения 137-A (1,05 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв) в осушенном DCM (20 мл) добавляли TEA (0,67 мл, 4,8 ммоль, 2,0 экв) и MsCl (0,28 мл, 3,6 ммоль, 1,5 экв) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После завершения реакции, смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл). Отделенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали. После фильтрации и концентрирования, неочищенное соединение очищали флэш-хроматографией (MeOH/DCM=0%-5%) с получением требуемого продукта в виде твердого вещества (800 мг, выход 65%). ESI: $[M+H]^+=513$

(S)-4-(7-(2-((Метиламино)метил)азетидин-1-карбонил)-9H-бензо[е]имидазо[2,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-12-ил)-бензонитрил (137).

Смесь соединения 137-B (200 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв) и MeNH₂ в THF (20 мл, 40 ммоль) перемешивали в герметизированной пробирке при 70°C в течение 16 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (MeOH/DCM= 0%-5%) и затем методом препаративной HPLC с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 56%). ESI: $[M+H]^+=449$; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,90 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,78-7,72 (м, 6H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,06 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,59-

4,51 (м, 1Н), 4,39-4,30 (м, 1Н), 4,08-4,01 (м, 1Н), 2,92-2,80 (м, 2Н), 2,43-2,27 (м, 4Н), 2,14-2,03 (м, 2Н).

В. ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Материалы и реагенты для измерения ингибирования биохимической активности МК2:

- 1) Аналитический планшет: 384-луночный черный круглодонный малообъемный микропланшет NBS из полистирола (Corning, номер по каталогу 4514)
- 2) Набор для анализа МК2 киназы: Z' LYTE KINASE ASSAY KIT (ThermoFisher, номер по каталогу pv3177)
- 3) Рекомбинантный человеческий белок MAPKAPK2 (ThermoFisher, номер по каталогу pv3317)
- 4) DMSO (Vetec, номер по каталогу V900090)
- 5) DTT (Sigma, номер по каталогу D0632)

Методика анализа МК2 киназы:

- 1) Добавить 5 мкл смеси киназа/пептид в каждую лунку 384-луночного планшета
- 2) Добавить 2,5 мкл 4X испытуемого соединения в каждую лунку
- 3) Добавить 2,5 мкл 4X раствора АТФ в каждую лунку
- 4) После 90 минут инкубации при комнатной температуре, добавить 5 мкл проявляющего раствора в каждую лунку
- 5) После 60 минут инкубации при комнатной температуре, добавить 5 мкл раствора стоп-реагента в каждую лунку
- 6) Измерить сигналы излучения кумарина (длина волны возбуждения 400 нм, длина волны излучения 445 нм) и флуоресцеина (длина волны возбуждения 400 нм, длина волны излучения 520 нм) на планшет-ридере Envision (PerkinElmer)

Материалы и реагенты для измерения активности в клетках линии THP-1:

- 1) Клетки линии THP-1 (Cell bank of Shanghai)
- 2) PMA (форболмиристацетат) (Sigma, номер по каталогу P1585)
- 3) LPS (липополисахариды) (Sigma, номер по каталогу L4516)
- 4) Планшет культуральный 96-луночный для работы с адгезивными культурами клеток (tissue-culture treated) (Grenier, номер по каталогу 655180)
- 5) FBS (фетальная бычья сыворотка) (Thermofisher, номер по каталогу 10100147)
- 6) Complete EDTA-free protease inhibitor Cocktail (Полный коктейль ингибиторов протеаз, не содержащий EDTA) (Roche, номер по каталогу 4693132001)
- 7) PhosSTOP (смесь ингибиторов фосфотаз) (Roche, номер по каталогу 4906845001)
- 8) Phosphor-Hsp27 (Ser78) Sandwich Elisa kit (набор для сэндвич иммуноферментного анализа) (CST, номер по каталогу 7295)

Методика анализа с использованием клеток:

- 1) День 0: клетки линии THP-1 высевают при плотности 50000/лунка в полной среде (1640+10% FBS+50 мкМ β -МЕ) + 20 нг/мл PMA в 96-луночном планшете
- 2) День 1: после 24 часов инкубации (37°C/5% CO₂) удаляют PMA-содержащую

среду и заменяют ее полной средой для выращивания. Клетки инкубируют в течение еще 48 часов для восстановления.

3) День 3: клетки инкубируют вместе с соединениями или в отсутствии соединений при указанных концентрациях в течение 60 минут перед добавлением 20 нг/мл LPS. Клетки стимулируют в течение 30 минут с помощью LPS, промывают 1х с помощью сильно охлажденного PBS, лизируют на льду в буфере для лизиса, обеспечиваемым в наборе ELISA с ингибиторами протеазы и фосфатазы фирмы Roche. Экстракты осветляют путем охлаждаемого центрифугирования и хранят при -80°C до момента проведения иммуноферментных анализов pHsp27/total Hsp27 ELISA.

4) День 3 или день 4: запускают технологию ELISA исследования клеточной сигнализации для pSer78-Hsp27 на лизатах, разбавленных до приблизительно 2,5 мкг/лунка.

5) Поглощение при 450 нм считывают на планшет-ридере SpectraMax (Molecular Devices). Проводят обработку данных с использованием программного обеспечения GraphPad prism 8,0.

Используя описанные выше методики, определяли величины биологической активности, приведенные в таблице 16.

Таблица 16.

Пример	МК2 активность	THP-1 IC ₅₀
1	< 50 нМ	< 50 нМ
2	50-100 нМ	
3	< 50 нМ	< 50 нМ
4	< 50 нМ	< 50 нМ
5	< 50 нМ	< 50 нМ
6	< 50 нМ	< 50 нМ
7	< 50 нМ	< 50 нМ
8	< 50 нМ	300-400 нМ
9	< 50 нМ	50-100 нМ
10	< 50 нМ	100-200 нМ
11	50-100 нМ	100-200 нМ
12	< 50 нМ	100-200 нМ
13	< 50 нМ	100-200 нМ
14	50-100 нМ	100-200 нМ
15	< 50 нМ	< 50 нМ
16	50-100 нМ	400-500 нМ
17	50-100 нМ	200-300 нМ

18	50-100 нМ	
19	< 50 нМ	50-100 нМ
20	< 50 нМ	
21	< 50 нМ	< 50 нМ
22	< 50 нМ	1000-1500 нМ
23	< 50 нМ	200-300 нМ
24	< 50 нМ	< 50 нМ
25	50-100 нМ	300-400 нМ
26	50-100 нМ	100-200 нМ
27	< 50 нМ	< 50 нМ
28	< 50 нМ	500-1000 нМ
29	< 50 нМ	50-100 нМ
30	50-100 нМ	200-300 нМ
31	50-100 нМ	
32	50-100 нМ	
33	< 50 нМ	400-500 нМ
34	< 50 нМ	< 50 нМ
35	< 50 нМ	< 50 нМ
36	< 50 нМ	< 50 нМ
37	50-100 нМ	50-100 нМ
38	< 50 нМ	
39	100-200 нМ	
40	< 50 нМ	
41	< 50 нМ	< 50 нМ
42	< 50 нМ	< 50 нМ
43	< 50 нМ	300-400 нМ
44	50-100 нМ	
45	50-100 нМ	
46	< 50 нМ	200-300 нМ
47	< 50 нМ	100-200 нМ
48	50-100 нМ	200-300 нМ
49	< 50 нМ	
50	< 50 нМ	50-100 нМ
51	< 50 нМ	

52	< 50 нМ	
53	< 50 нМ	300-400 нМ
54	< 50 нМ	< 50 нМ
55	< 50 нМ	< 50 нМ
56	50-100 нМ	200-300 нМ
57	< 50 нМ	< 50 нМ
58	< 50 нМ	< 50 нМ
59	< 50 нМ	50-100 нМ
60	< 50 нМ	
61	50-100 нМ	300-400 нМ
62	< 50 нМ	
63	50-100 нМ	
64	< 50 нМ	
65	< 50 нМ	< 50 нМ
66	< 50 нМ	>1000 нМ
67	< 50 нМ	> 1000 нМ
68	< 50 нМ	< 50 нМ
69	< 50 нМ	< 50 нМ
70	< 50 нМ	500-1000 нМ
71	50-100 нМ	200-300 нМ
72	< 50 нМ	< 50 нМ
73	< 50 нМ	< 50 нМ
74	< 50 нМ	50-100 нМ
75	< 50 нМ	< 50 нМ
76	< 50 нМ	1000-1500 нМ
77	50-100 нМ	100-200 нМ
78	50-100 нМ	
79	50-100 нМ	100-200 нМ
80	50-100 нМ	
81	50-100 нМ	
82	50-100 нМ	300-400 нМ
83	50-100 нМ	
84	50-100 нМ	
85	< 50 нМ	

86	< 50 нМ	300-400 нМ
87	< 50 нМ	100-200 нМ
89	50-100 нМ	50-100 нМ
90	< 50 нМ	50-100 нМ
91	50-100 нМ	300-400 нМ
92	50-100 нМ	
101	50-100 нМ	100-200 нМ
102	< 50 нМ	
103	200-300 нМ	
104	200-300 нМ	
105	< 50 нМ	500-1000 нМ
106	100-200 нМ	
107	200-300 нМ	
108	200-300 нМ	
109	50-100 нМ	200-300 нМ
110	< 50 нМ	50-100 нМ
111	200-300 нМ	
112	50-100 нМ	
113	200-300 нМ	
114	100-200 нМ	
115	< 50 нМ	200-300 нМ
116	< 50 нМ	< 50 нМ
117	50-100 нМ	500-1000 нМ
118	100-200 нМ	
119	< 50 нМ	500-1000 нМ
120		< 50 нМ
121	50-100 нМ	
122	300-400 нМ	
123	300-400 нМ	
124	50-100 нМ	
125	50-100 нМ	
126	< 50 нМ	500-1000 нМ
127	100-200 нМ	
128	< 50 нМ	500-1000 нМ

129	100-200 нМ	
130	100-200 нМ	
131	50-100 нМ	
132	50-100 нМ	
133	200-300 нМ	
134	200-300 нМ	
135	100-200 нМ	
136	50-100 нМ	
137		200-300 нМ

Включение в описание изобретения сведений путем ссылки

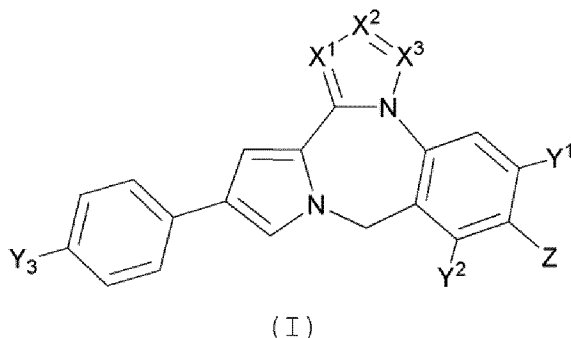
Содержание всех цитируемых в изобретении публикаций и патентов включено в настоящее изобретение путем ссылки на них, как если бы содержание каждой цитируемой отдельной публикации или каждого патента было бы конкретно и отдельно включено в изобретение путем ссылки. В случае противоречий, приоритет будет иметь настоящее изобретение, в том числе любые приведенные в изобретении определения.

Эквиваленты

Не смотря на то, что в заявляемом изобретении были обсуждены конкретные варианты его осуществления, тем не менее, приведенное выше описание изобретения является только иллюстрацией и ни коим образом не ограничивает изобретение. После ознакомления с данным описанием и приведенной ниже формулой изобретения, для специалистов в данной области станет очевидным многие варианты изобретения. Полный объем изобретения следует определять в соответствии с пунктами формулы изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов, и в соответствии с описанием изобретения вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



где

X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой CH, C-(алкил) или N;

Y^1 и Y^2 каждый независимо представляет собой H или галоген;

Y^3 представляет собой CN или галоген;

Z представляет собой $-C(O)NZ^1Z^2$, $-NHC(O)NZ^3Z^4$, $-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$ или $-NZ^7Z^8$;

Z^1 представляет собой H или алкил;

Z^2 представляет собой необязательно замещенный алкил, аминоалкил, циклоалкил, гетероциклил или гетероциклоалкил; или

Z^1 и Z^2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца или необязательно замещенного гетеробикалического кольца;

Z^3 и Z^4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца;

Z^5 и Z^6 вместе с атомом C, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца; и

Z^7 и Z^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного циклического амида, циклической мочевины или циклического карбамата.

2. Соединение по п. 1, где, по меньшей мере, один из X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N.

3. Соединение по п. 1 или 2, где Z представляет собой $-C(O)NZ^1Z^2$.

4. Соединение по п. 3, где Z^1 представляет собой H или CH_3 .

5. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где Z^2 представляет собой замещенный алкил или замещенный аминоалкил.

6. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где Z^2 представляет собой замещенный линейный C_1 - C_6 алкил.

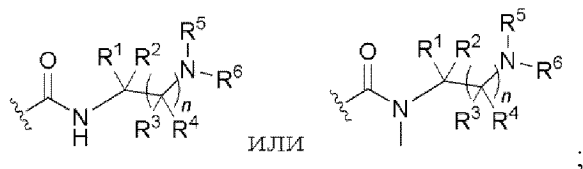
7. Соединение по любому одному из пп. 1-5, где Z^2 представляет собой замещенный разветвленный C_2-C_6 алкил.

8. Соединение по любому одному из пп. 5-7, где Z^2 замещен с помощью алкиламина.

9. Соединение по п. 8, где Z^2 замещен с помощью метиламино или диметиламино.

10. Соединение по любому одному из пп. 5-7, где Z^2 замещен с помощью гидроксиалкила.

11. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где Z представляет собой



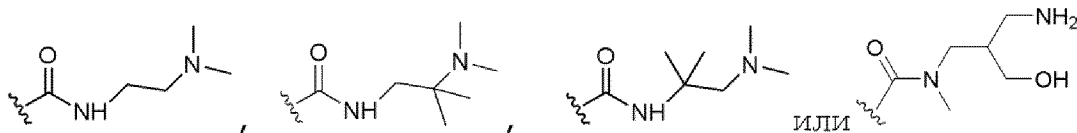
n представляет собой 0, 1 или 2;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 в случае каждого присутствия независимо представляют собой, H, алкил или гидроксиалкил; и R^5 и R^6 в случае каждого присутствия независимо представляют собой, H или алкил.

12. Соединение по п. 11, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 в случае каждого присутствия независимо представляют собой, H или CH_3 ; и в случае каждого присутствия R^5 и R^6 представляет собой CH_3 .

13. Соединение по п. 11, где в случае каждого присутствия R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой H; и в случае каждого присутствия R^5 и R^6 представляет собой CH_3 .

14. Соединение по п. 11, где Z представляет собой

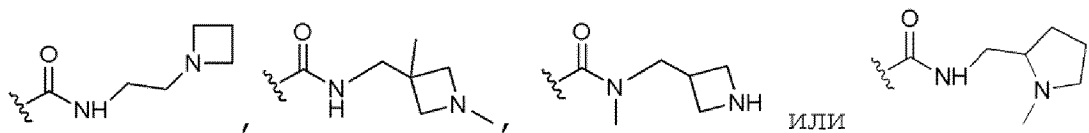


15. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где Z^2 представляет собой необязательно замещенный гетероциклоалкил.

16. Соединение по п. 15, где гетероциклоалкил включает азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

17. Соединение по п. 15 или 16, где азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

18. Соединение по п. 15, где Z представляет собой



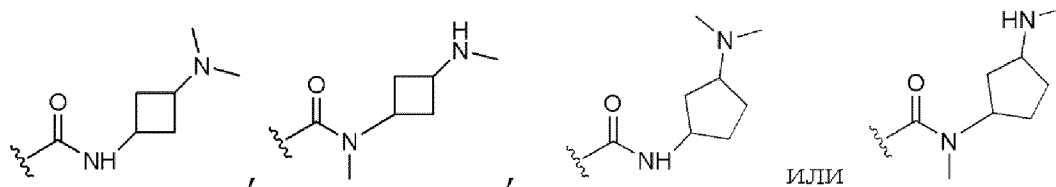
19. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил.

20. Соединение по п. 19 где Z_2 представляет собой необязательно замещенный циклобутил, циклопентил или циклогексил.

21. Соединение по п. 20, где циклобутил, цикlopентил или циклогексил, когда замещен, то замещен с помощью алкиламина.

22. Соединение по п. 21, где алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

23. Соединение по п. 19, где Z представляет собой



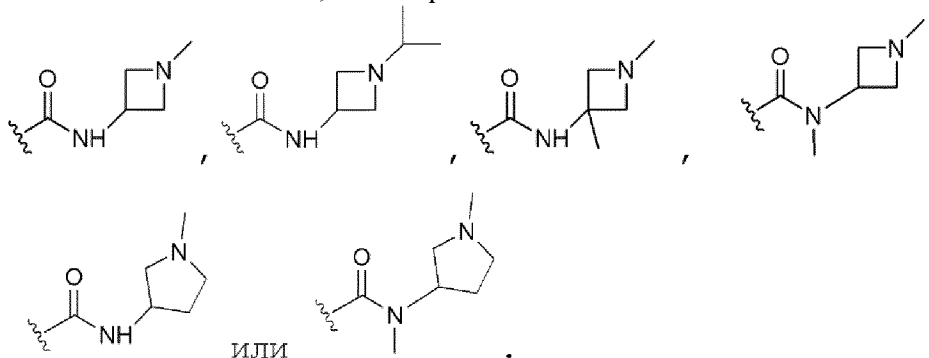
24. Соединение по любому одному из пп. 1-4, где Z^2 представляет собой необязательно замещенный гетероцикл.

25. Соединение по п. 24, где Z^2 представляет собой необязательно замещенный азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

26. Соединение по п. 25, где азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

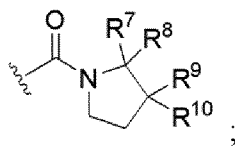
27. Соединение по п. 26, где алкил представляет собой метил или изопропил.

28. Соединение по п. 24, где Z представляет собой



29. Соединение по любому одному из пп. 1-3, где Z^1 и Z^2 , вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного гетероциклического кольца.

30. Соединение по п. 29, где Z представляет собой



R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил; и

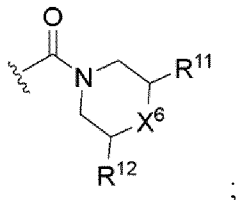
R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, аминоалкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

31. Соединение по п. 30, где R^7 и R^8 каждый независимо представляет собой H, алкил или алкиламиноалкил; и R^9 и R^{10} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

32. Соединение по п. 30 или 31, где алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

33. Соединение по п. 30 или 31, где алкиламиноалкил представляет собой метиламиноалкил или диметиламиноалкил.

34. Соединение по п. 29, где Z представляет собой



X^6 представляет собой CH_2 , NH или N(алкил);

R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил; и

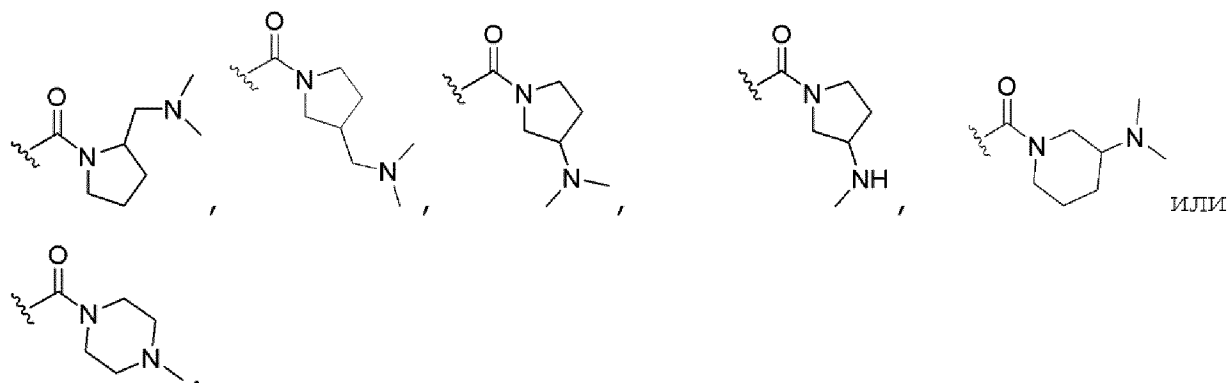
когда X^6 представляет собой NH или N(алкил), то тогда R^{11} и R^{12} не являются гидроксильом, amino или алкиламино.

35. Соединение по п. 33, где R^{11} и R^{12} каждый независимо представляет собой H, CN, алкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

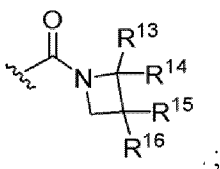
36. Соединение по п. 34 или 35, где алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

37. Соединение по п. 34 или 35, где алкиламиноалкил представляет собой метиламиноалкил или диметиламиноалкил.

38. Соединение по любому одному из пп. 30 или 34, где Z представляет собой



39. Соединение по п. 29, где Z представляет собой



R^{13} и R^{14} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, алкил, aminoалкил или алкиламиноалкил; и

R^{15} и R^{16} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил, или

R^{15} и R^{16} объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного азотсодержащего гетероциклического кольца.

40. Соединение по п. 39, где

R^{13} и R^{14} каждый независимо представляет собой H, CN, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил.

41. Соединение по п. 39 или 40, где R^{15} и R^{16} каждый независимо представляет собой H, CN, алкил, аминоалкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

42. Соединение по п. 40 или 41, где алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

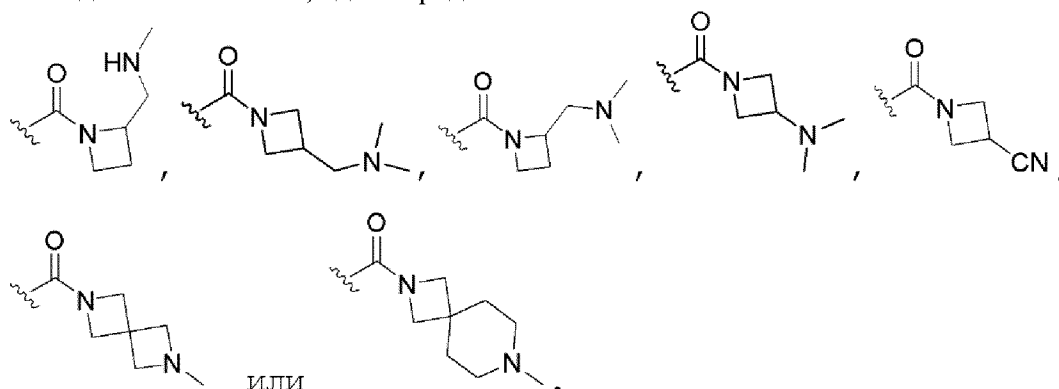
43. Соединение по п. 40 или 41, где алкиламиноалкил представляет собой метиламиноалкил или диметиламиноалкил.

44. Соединение по п. 43, где R^{13} и R^{14} каждый представляет собой H; и R^{15} и R^{16} объединяются с образованием необязательно замещенного 4-, 5- или 6-членного азотсодержащего гетероциклического кольца.

45. Соединение по п. 44, где необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное азотсодержащее гетероциклическое кольцо представляет собой азетидин, пирролидин или пиперидин.

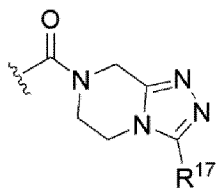
46. Соединение по п. 45, где азетидин, пирролидин или пиперидин, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

47. Соединение по п. 39, где Z представляет собой



48. Соединение по любому одному из пп. 1-3, где Z_1 и Z_2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного гетеробикалического кольца.

49. Соединение по п. 48, где Z представляет собой

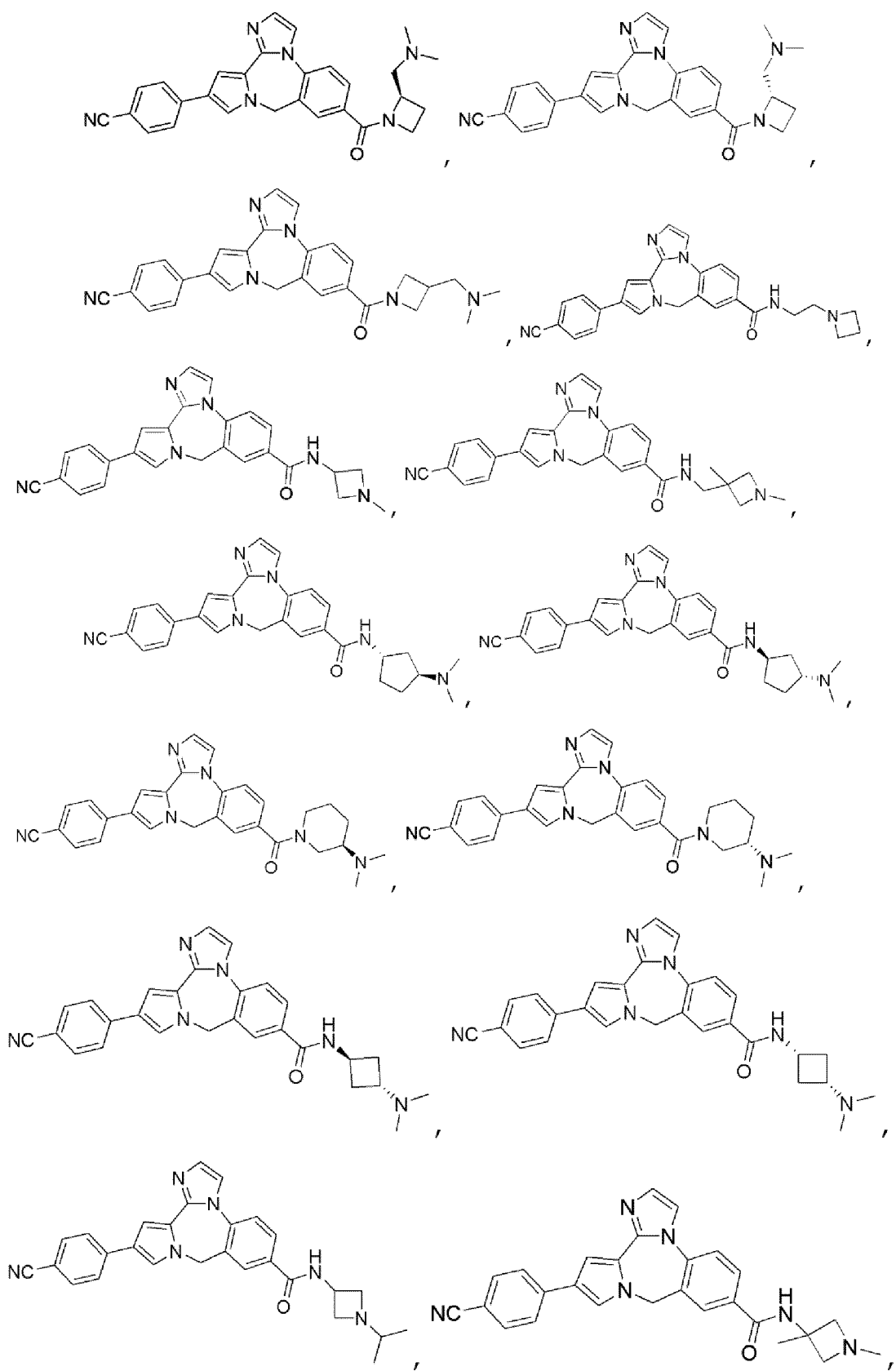


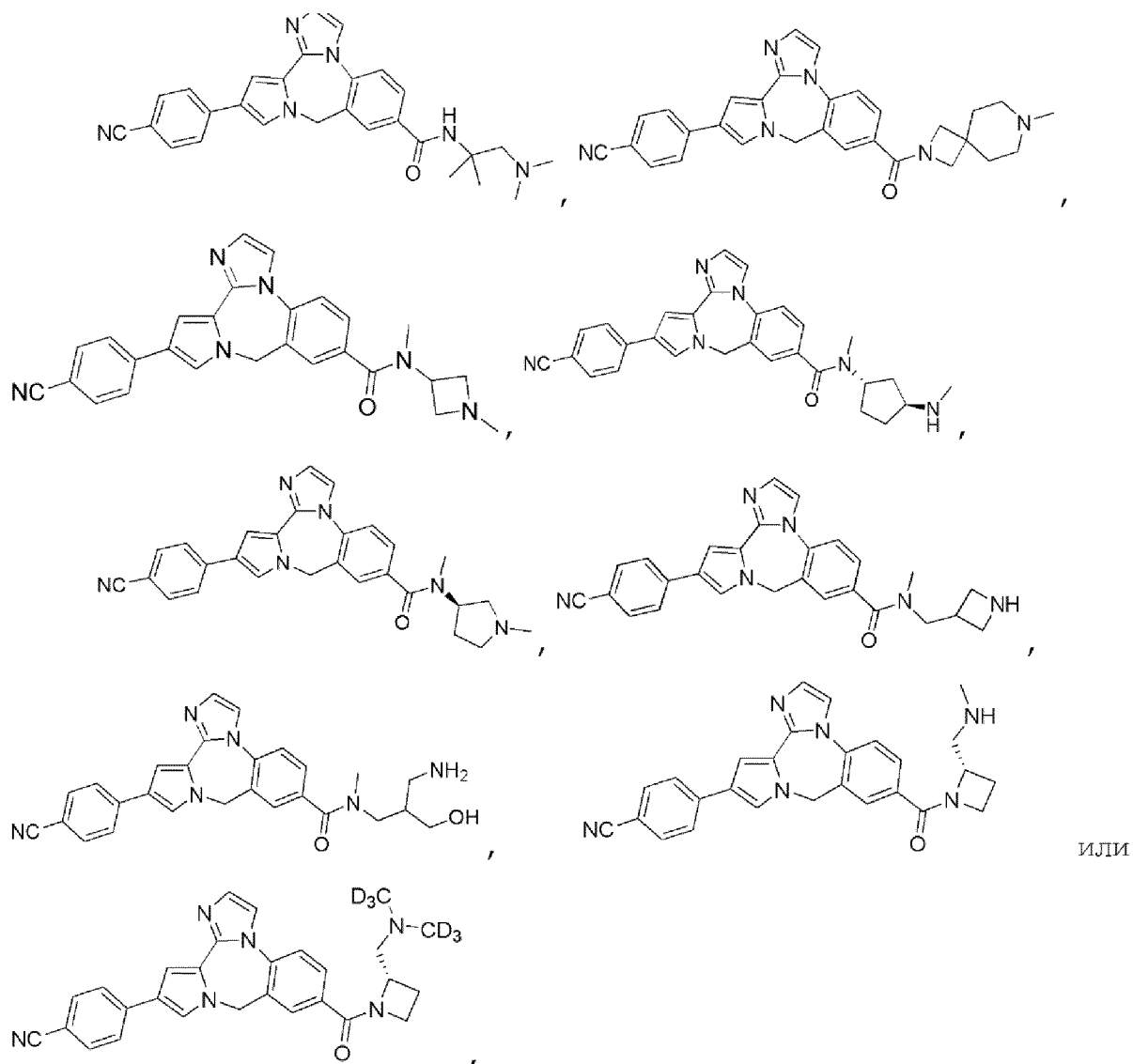
где R^{17} представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, аминоалкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

50. Соединение по п. 49, где Z представляет собой

Chemical structures 1-12 are shown, representing various substituted benzimidazoles. The structures are arranged in a grid-like fashion, with each structure separated by a comma. The structures are as follows:

- Structure 1: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (dimethylamino)carbonyl group at position 4.
- Structure 2: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 3: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 4: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 5: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 6: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 7: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 8: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 9: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 10: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 11: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.
- Structure 12: A benzimidazole core with a 4-cyanophenyl group at position 2 and a (1-methylpyrrolidin-2-yl)carbonyl group at position 4.

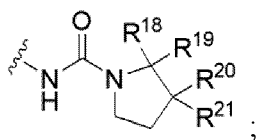




или фармацевтически приемлемая соль соединения.

52. Соединение по п. 1 или 2, где Z представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{NZ}^3\text{Z}^4$, и Z^3 и Z^4 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероциклического кольца.

53. Соединение по п. 52, где Z представляет собой



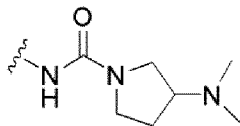
R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил; и

R^{20} и R^{21} каждый независимо представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, аминоалкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

54. Соединение по п. 53, где R^{20} и R^{21} каждый независимо представляет собой H или алкиламино.

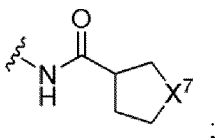
55. Соединение по п. 53 или 54, где алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

56. Соединение по п. 53, где Z представляет собой



57. Соединение по п. 1 или 2, где Z представляет собой $-\text{NHC(O)C(HZ}^5\text{Z}^6)$; и Z^5 и Z^6 вместе с атомом C, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероциклического кольца.

58. Соединение по п. 57, где Z представляет собой



X^7 представляет собой CHR^{22} или NR^{23} ;

R^{22} представляет собой H, CN, галоген, гидроксил, amino, алкил, aminoалкил, алкиламино или алкиламиноалкил; и

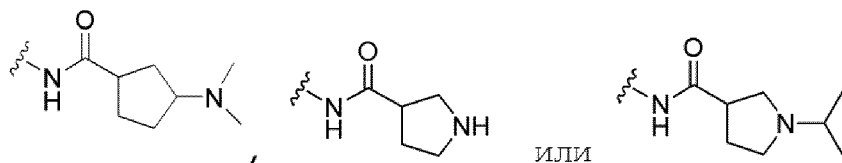
R^{23} представляет собой H, алкил, алкиламино или алкиламиноалкил.

59. Соединение по п. 58, где X^7 представляет собой CHR^{22} , и R^{22} представляет собой алкиламино.

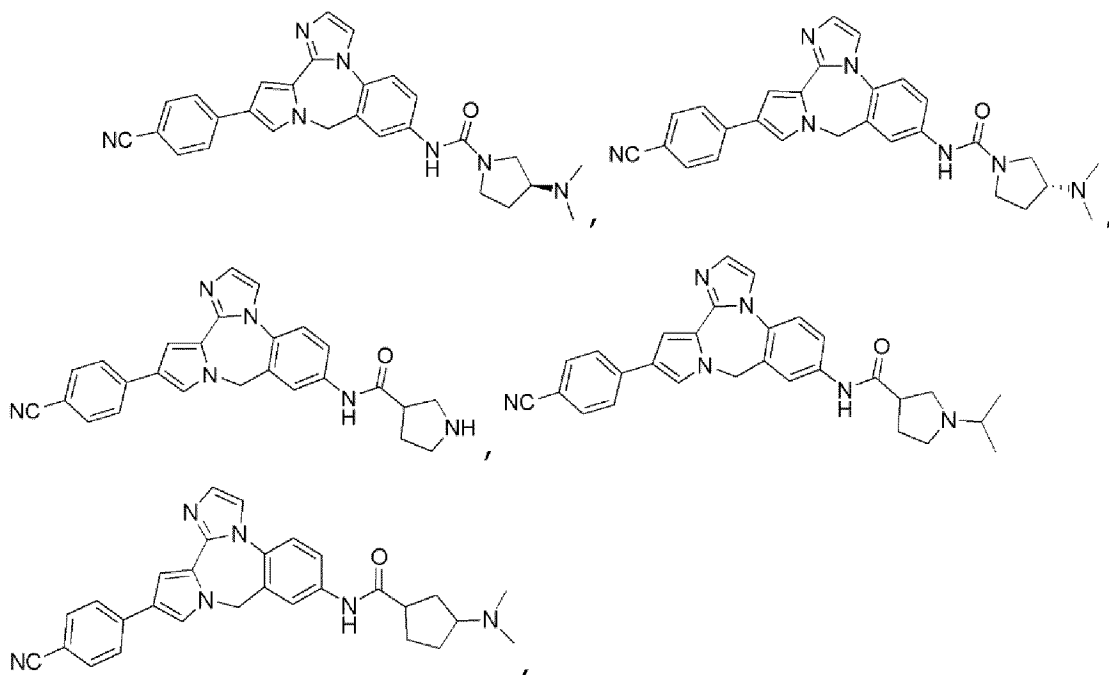
60. Соединение по п. 59, где алкиламино представляет собой метиламино или диметиламино.

61. Соединение по п. 58, где X^7 представляет собой NR^{23} , и R^{23} представляет собой H или алкил.

62. Соединение по п. 52 или 58, где Z представляет собой



63. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру:



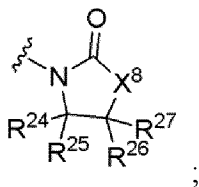
или

или фармацевтически приемлемая соль соединения.

64. Соединение по п. 1 или 2, где Z представляет собой $-NZ^7Z^8$.

65. Соединение по п. 64, где Z^7 и Z^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, объединяются с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного циклического амида, циклической мочевины или циклического карбамата.

66. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



X^8 представляет собой $CR^{28}R^{29}$, NR^{30} или O;

R^{24} и R^{26} каждый независимо представляет собой H или алкил;

R^{25} представляет собой H или необязательно замещенный алкил, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклоалкил или гетероциклил;

R^{27} представляет собой H или необязательно замещенный алкил, amino, алкиламино, аминоалкил, алкиламиноалкил, гетероциклоалкил или гетероциклил;

R^{28} и R^{29} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино, аминоалкил или необязательно замещенный алкиламиноалкил;

R^{30} представляет собой H, алкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный циклоалкил или гетероциклил; и

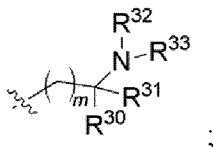
когда X^8 представляет собой NR^{30} или O, то тогда R^{30} не является amino или алкиламино.

67. Соединение по любому одному из пп. 66, где X^8 представляет собой NH или N- CH_3 .

68. Соединение по любому одному из пп. 66, где X^8 представляет собой CH_2 .

69. Соединение по любому одному из пп. 66, где X^8 представляет собой О.

70. Соединение по любому одному из пп. 66-69, где один из R^{25} и R^{27} представляет собой Н, а другой из R^{25} и R^{27} представляет собой



m представляет собой 0, 1 или 2;

R^{30} и R^{31} каждый независимо представляет собой Н или алкил, или R^{30} и R^{31} вместе с атомом С, к которому они присоединены, образуют карбоциклическое кольцо; и

R^{32} и R^{33} каждый независимо представляет собой Н, алкил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклил, или вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное гетероциклическое кольцо.

71. Соединение по п. 70, где R^{30} и R^{31} каждый представляют собой Н.

72. Соединение по п. 70, где R^{30} и R^{31} каждый представляют собой алкил.

73. Соединение по любому одному из пп. 70-72, где R^{32} и R^{33} каждый представляют собой Н.

74. Соединение по любому одному из пп. 70-72, где R^{32} и R^{33} каждый представляют собой алкил.

75. Соединение по любому одному из пп. 70-72, где R^{32} представляет собой Н или CH_3 , и R^{33} представляет собой алкил, гидроксиалкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклил.

76. Соединение по п. 75, где необязательно замещенный циклоалкил представляет собой циклопропил или циклобутил.

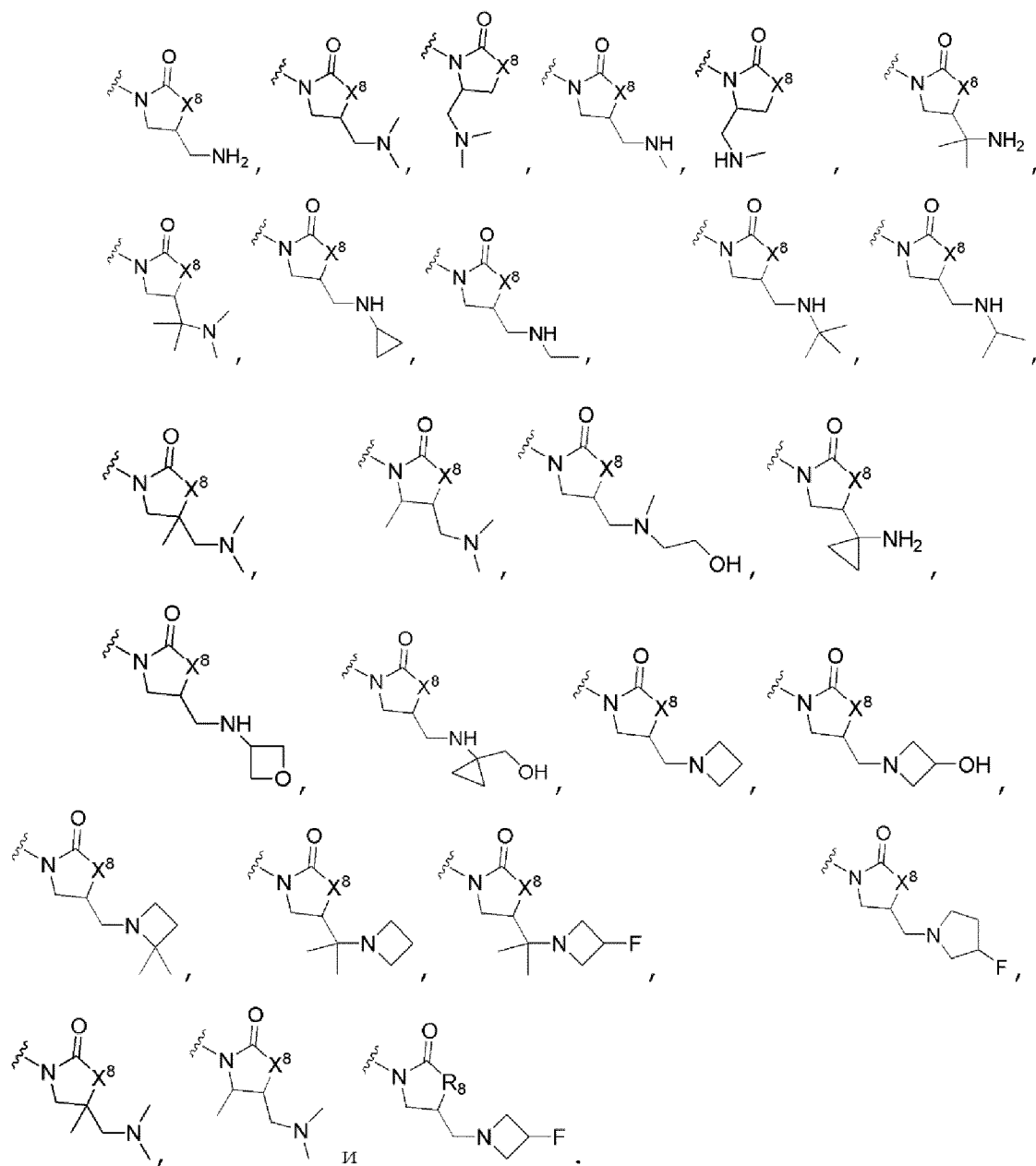
77. Соединение по п. 75, где необязательно замещенный гетероциклил представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

78. Соединение по п. 76 или 77, где циклоалкил или гетероциклил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью галогена, алкила, гидроксила, гидроксиалкила или карбамата.

79. Соединение по любому одному из пп. 70-72, где R^{32} и R^{33} объединяются с образованием необязательно замещенного азетидина, пирролидина или пиперидина.

80. Соединение по п. 79, где азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью галогена, алкила или гидроксила.

81. Соединение по п. 70, где Z представляет собой

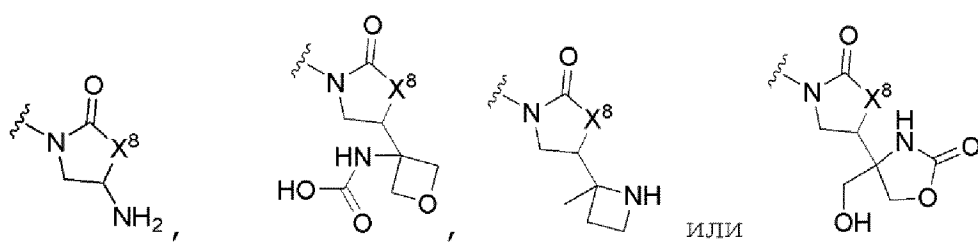


82. Соединение по любому одному из пп. 70-72, где R^{25} представляет собой H, и R^{27} представляет собой amino или необязательно замещенный гетероцикл.

83. Соединение по п. 82 где необязательно замещенный гетероцикл представляет собой необязательно замещенный оксетанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или оксазолидинил.

84. Соединение по п. 83, где оксетанил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или оксазолидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила, гидроксильного алкила или карбамата.

85. Соединение по п. 82, где Z представляет собой



86. Соединение по п. 66, где Z представляет собой



87. Соединение по п. 66, где X^8 представляет собой $CR^{28}R^{29}$, и R^{28} и R^{29} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино, аминоалкил или необязательно замещенный алкиламиноалкил, и R^{30} представляет собой алкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл.

88. Соединение по п. 87, где R^{24} , R^{25} , R^{26} и R^{27} каждый независимо представляет собой H.

89. Соединение по п. 86 или 87, где один из R^{28} и R^{29} представляет собой H или CH_3 , а другой из R^{28} и R^{29} представляет собой алкиламино, аминоалкил или необязательно замещенный алкиламиноалкил.

90. Соединение по п. 89, где алкиламиноалкил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью гидроксила.

91. Соединение по п. 86 или 87, где X^8 представляет собой NR^{30} , и R^{30} представляет собой алкиламиноалкил или необязательно замещенный циклоалкил или гетероцикл.

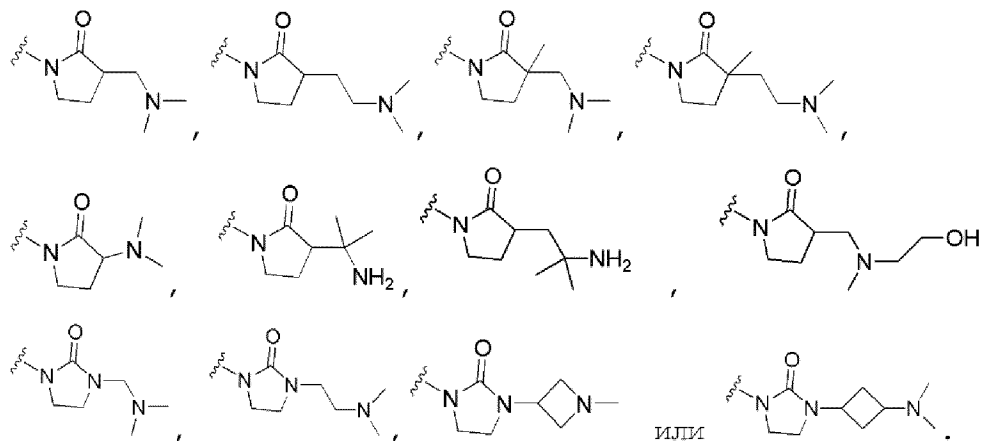
92. Соединение по п. 90, где необязательно замещенный циклоалкил представляет собой циклопропил или циклобутил.

93. Соединение по п. 91, где циклопропил или циклобутил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкиламина.

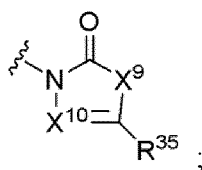
94. Соединение по п. 91, где необязательно замещенный гетероцикл представляет собой оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

95. Соединение по п. 94, где оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

96. Соединение по п. 87, где Z представляет собой



97. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



X^9 представляет собой $CR^{36}R^{37}$ или NR^{38} ;

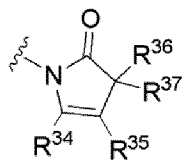
X^{10} представляет собой N или CR^{34} ;

R^{34} и R^{35} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

R^{36} и R^{37} каждый независимо представляет собой H, алкил, алкиламино, аминоалкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный гетероцикл; и

R^{38} представляет собой алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил.

98. Соединение по п. 97, где Z представляет собой

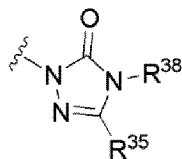


99. Соединение по п. 98, где один из R^{36} и R^{37} представляет собой H или алкил, а другой из R^{36} и R^{37} представляет собой алкиламиноалкил или необязательно замещенный гетероцикл.

100. Соединение по п. 99, где необязательно замещенный гетероцикл представляет собой оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил.

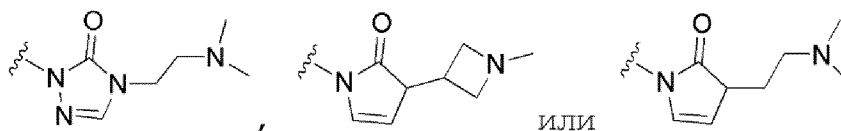
101. Соединение по п. 99, где оксетанил, азетидинил, пирролидинил или пиперидинил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

102. Соединение по п. 97, где Z представляет собой

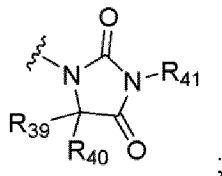


103. Соединение по п. 102, где R^{38} представляет собой алкиламиноалкил.

104. Соединение по п. 97, где Z представляет собой



105. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



R^{39} и R^{40} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

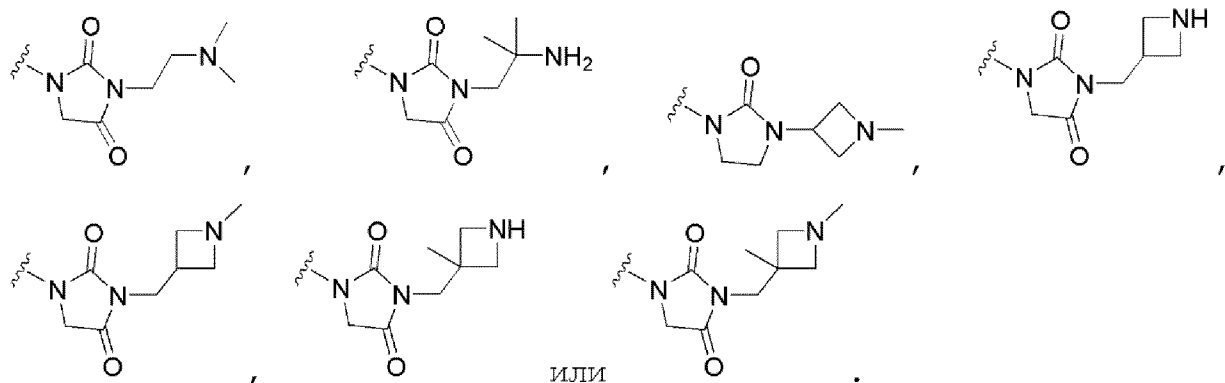
R^{41} представляет собой аминоалкил, алкиламиноалкил или необязательно замещенный гетероцикл или гетероциклоалкил.

106. Соединение по п. 105, где R^{41} представляет собой аминоалкил или алкиламиноалкил.

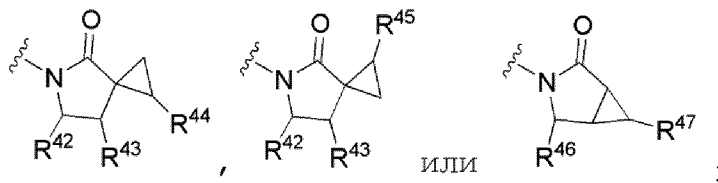
107. Соединение по п. 105, где R^{41} представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или гетероциклоалкил.

108. Соединение по п. 107, где гетероциклил или гетероциклоалкил, в случае, когда он замещен, то он замещен с помощью алкила.

109. Соединение по любому одному из пп. 105, где Z представляет собой



110. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



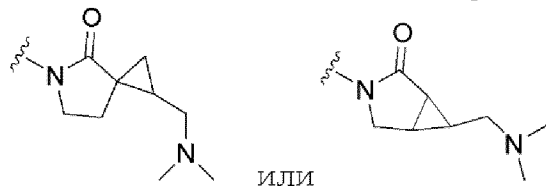
R^{42} , R^{43} и R^{46} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

R^{44} , R^{45} и R^{47} каждый независимо представляет собой H, алкиламино, аминоалкил или алкиламиноалкил.

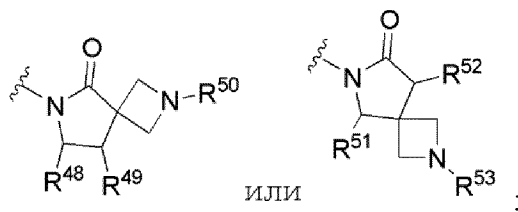
111. Соединение по п. 110, где R^{42} , R^{43} и R^{46} каждый представляет собой H.

112. Соединение по п. 110 или 111, где R^{44} , R^{45} и R^{47} каждый представляет собой алкиламиноалкил.

113. Соединение по п. 110, где Z представляет собой



114. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



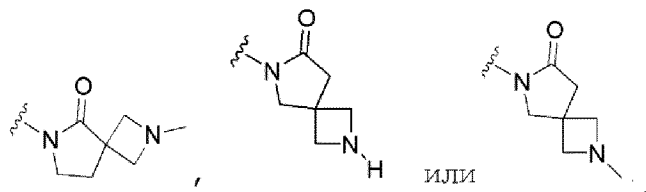
R^{48} , R^{49} , R^{51} и R^{52} каждый независимо представляет собой H или необязательно замещенный алкил; и

R^{50} и R^{53} каждый независимо представляет собой H, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил.

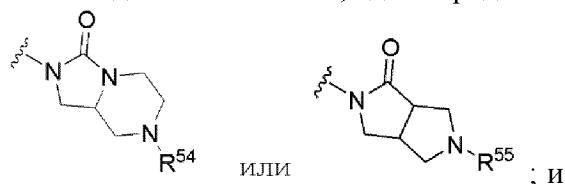
115. Соединение по п. 114, где R^{48} , R^{49} , R^{51} и R^{52} каждый представляет собой H.

116. Соединение по п. 114 или 115, где R^{50} и R^{53} каждый представляет собой алкил.

117. Соединение по п. 113, где Z представляет собой



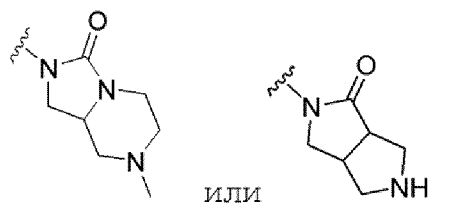
118. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



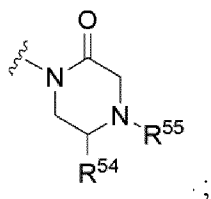
R^{54} и R^{55} каждый независимо представляет собой H, алкил, аминоалкил или алкиламиноалкил.

119. Соединение по п. 118, где R^{54} и R^{55} каждый представляет собой алкил.

120. Соединение по п. 118, где Z представляет собой



121. Соединение по п. 65, где Z представляет собой



R^{54} представляет собой H или необязательно замещенный алкил или гидроксиалкил;

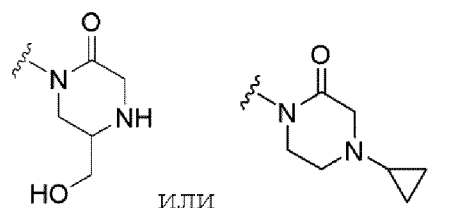
и

R^{55} представляет собой H, алкил, аминоалкил, алкиламиноалкил или циклоалкил.

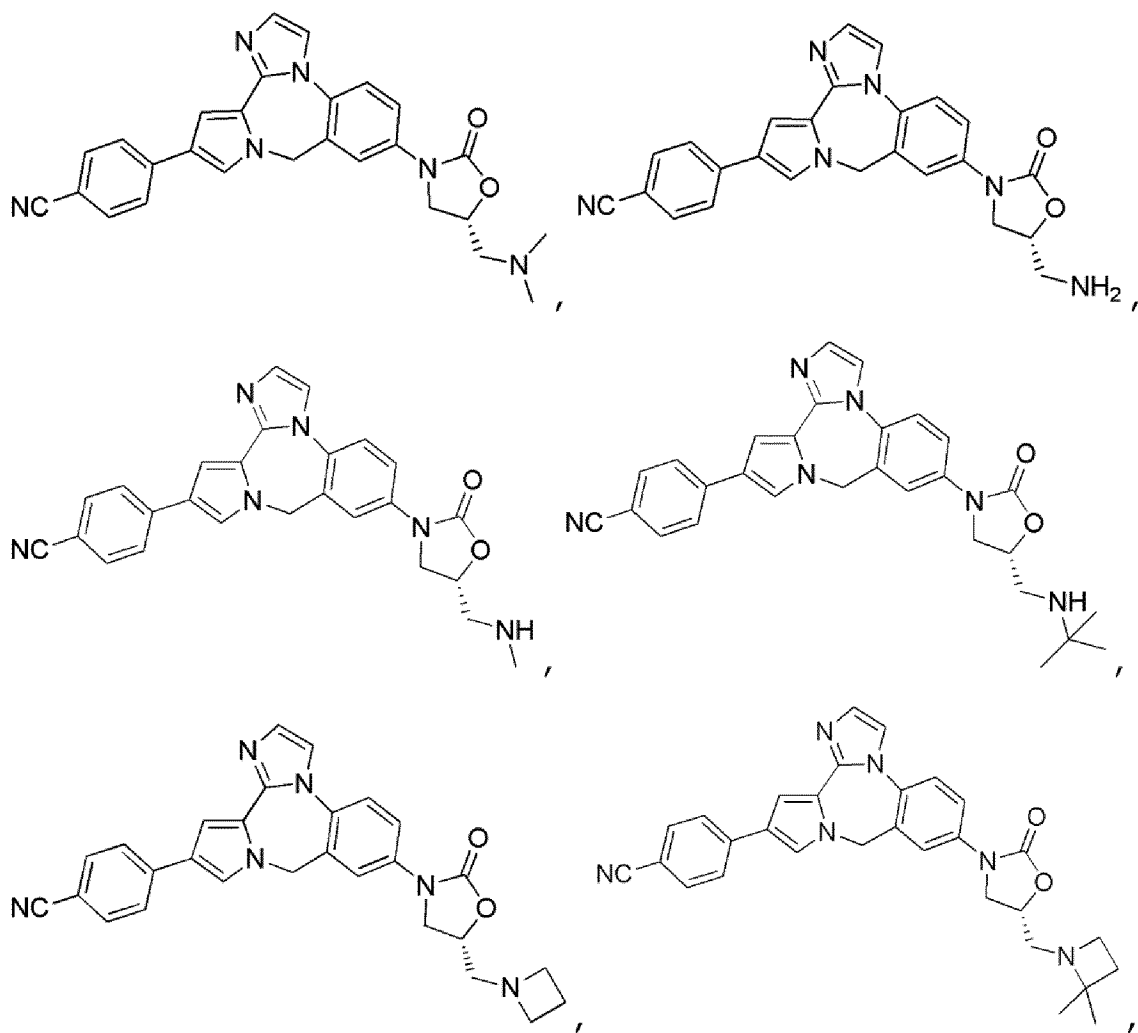
122. Соединение по п. 121, где R^{54} представляет собой H или гидроксиалкил.

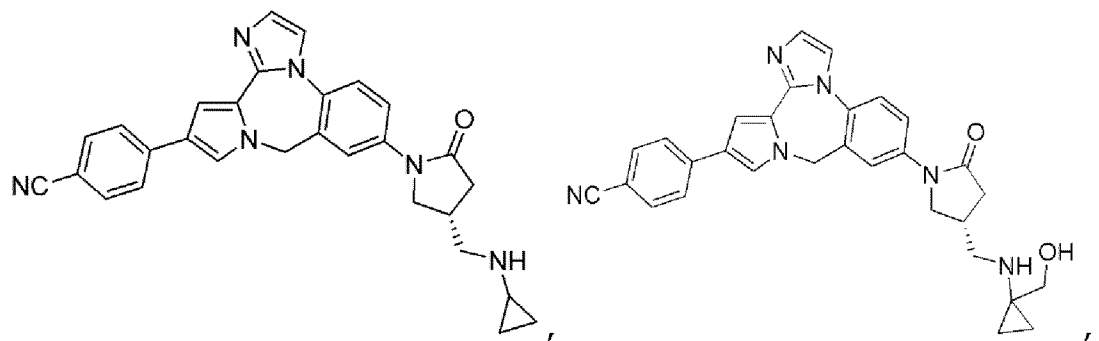
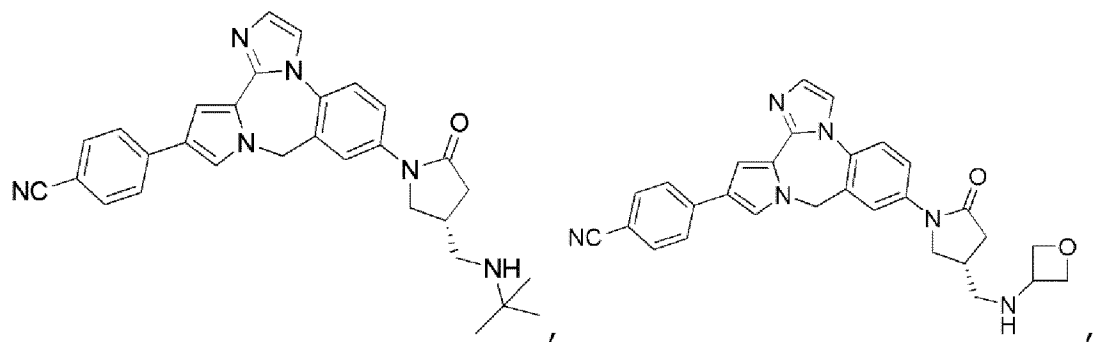
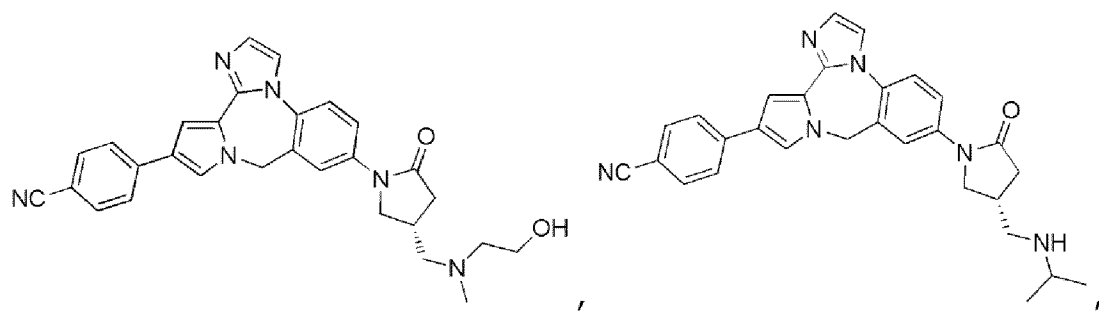
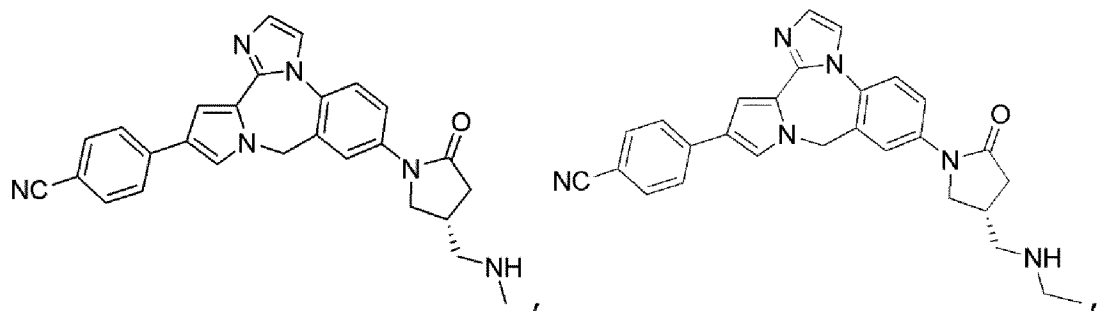
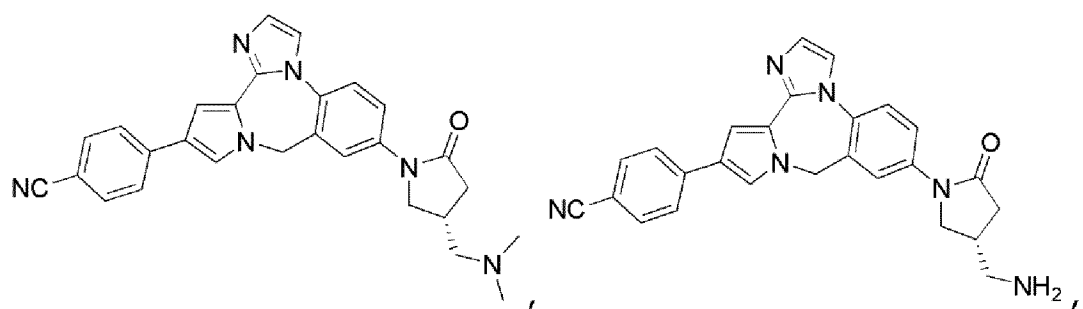
123. Соединение по п. 121 или 122, где R^{55} представляет собой H или циклоалкил.

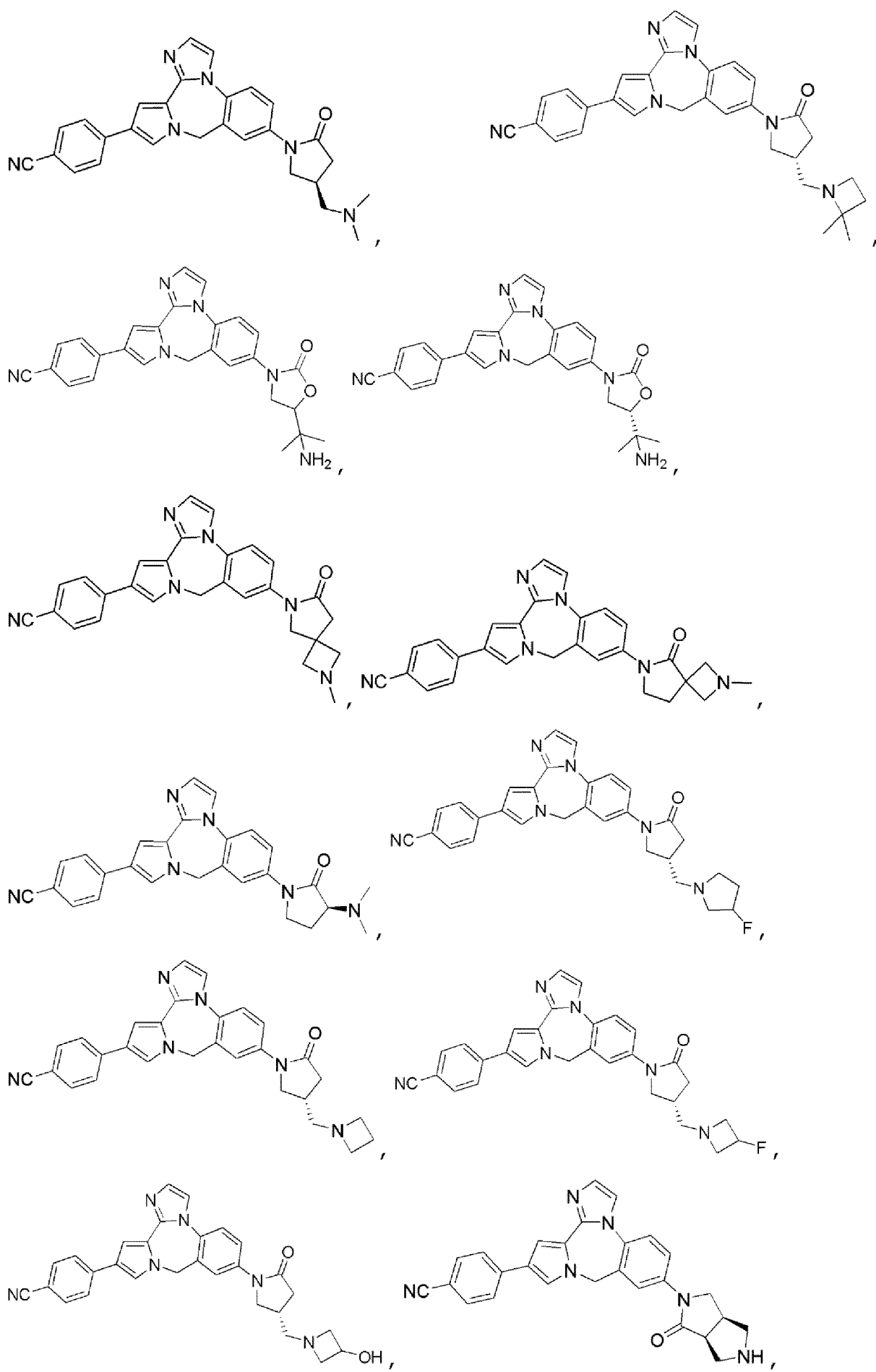
124. Соединение по любому одному из пп. 121, где Z представляет собой

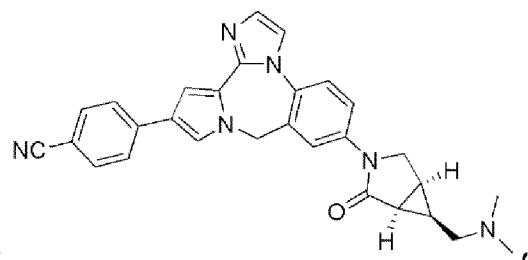
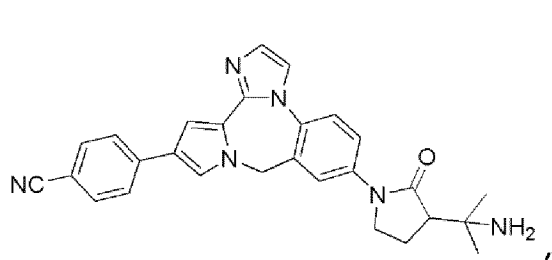
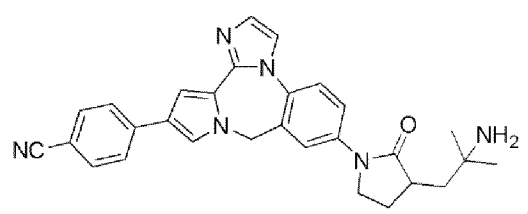
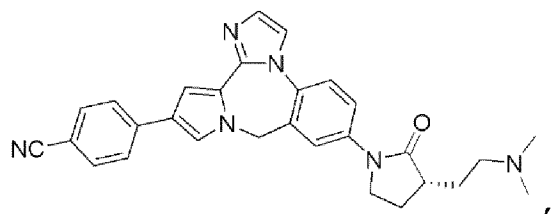
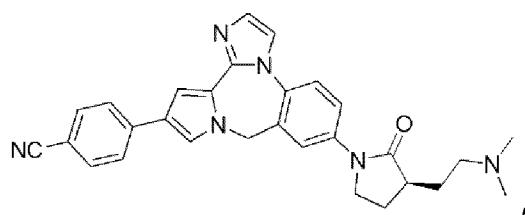
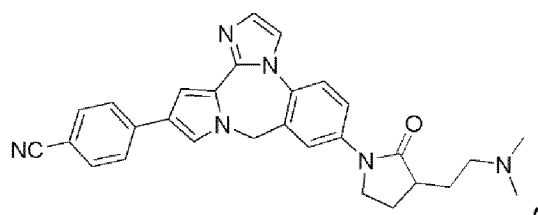
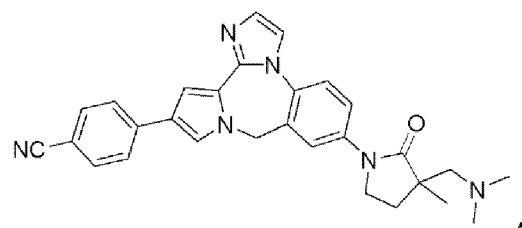
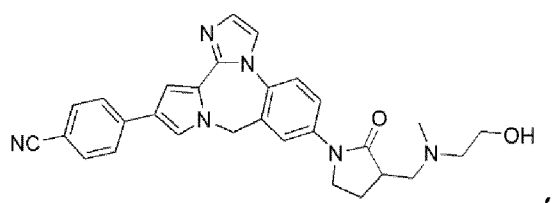
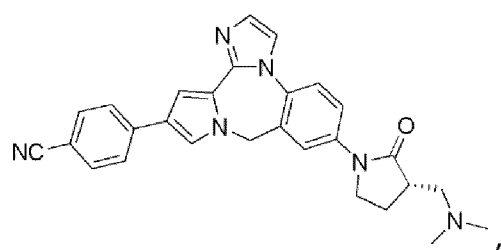
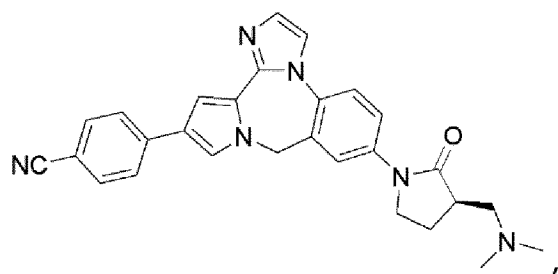
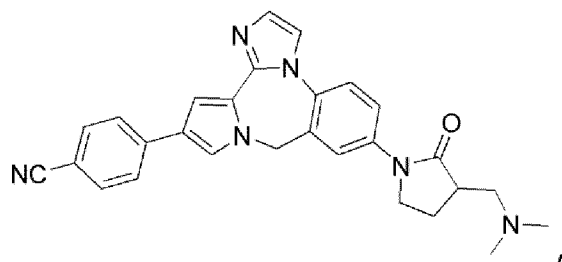
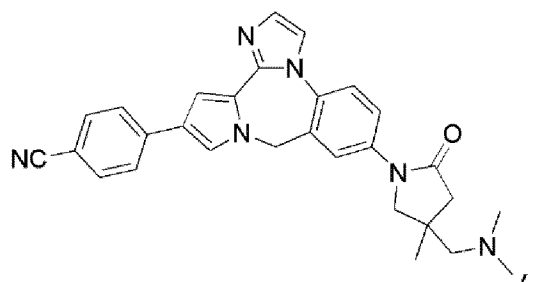
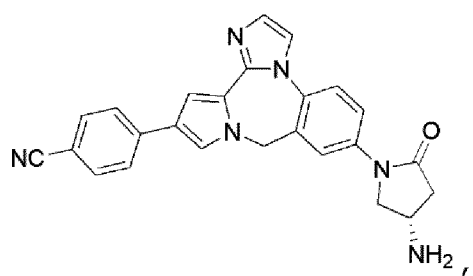
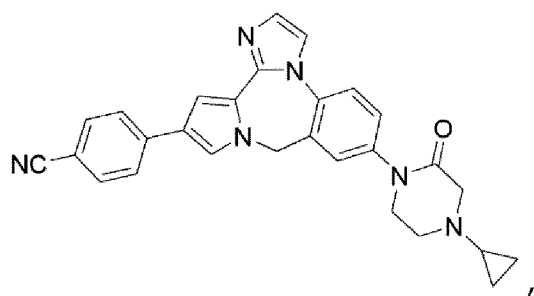


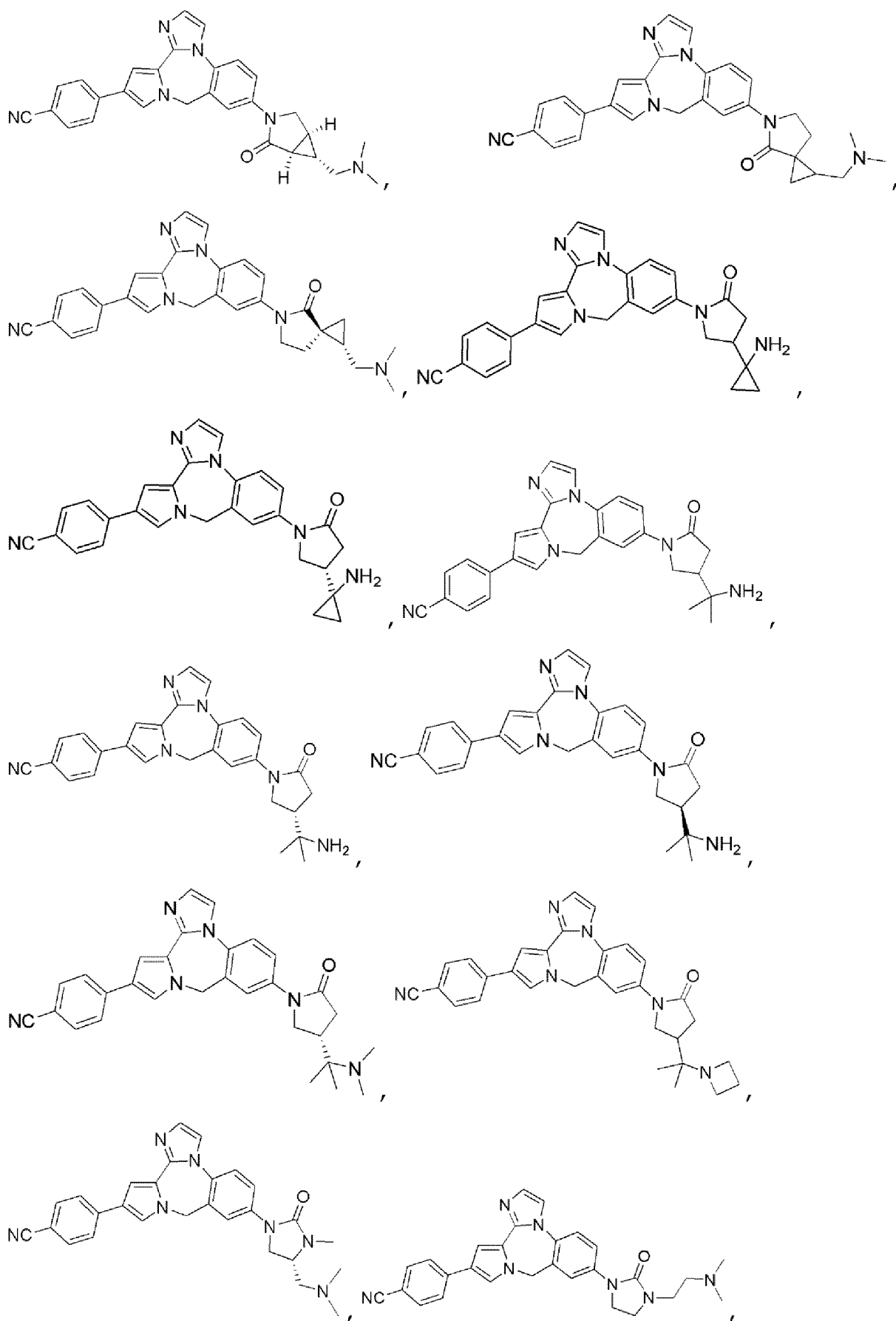
125. Соединение по п. 1 или 2, имеющее структуру:

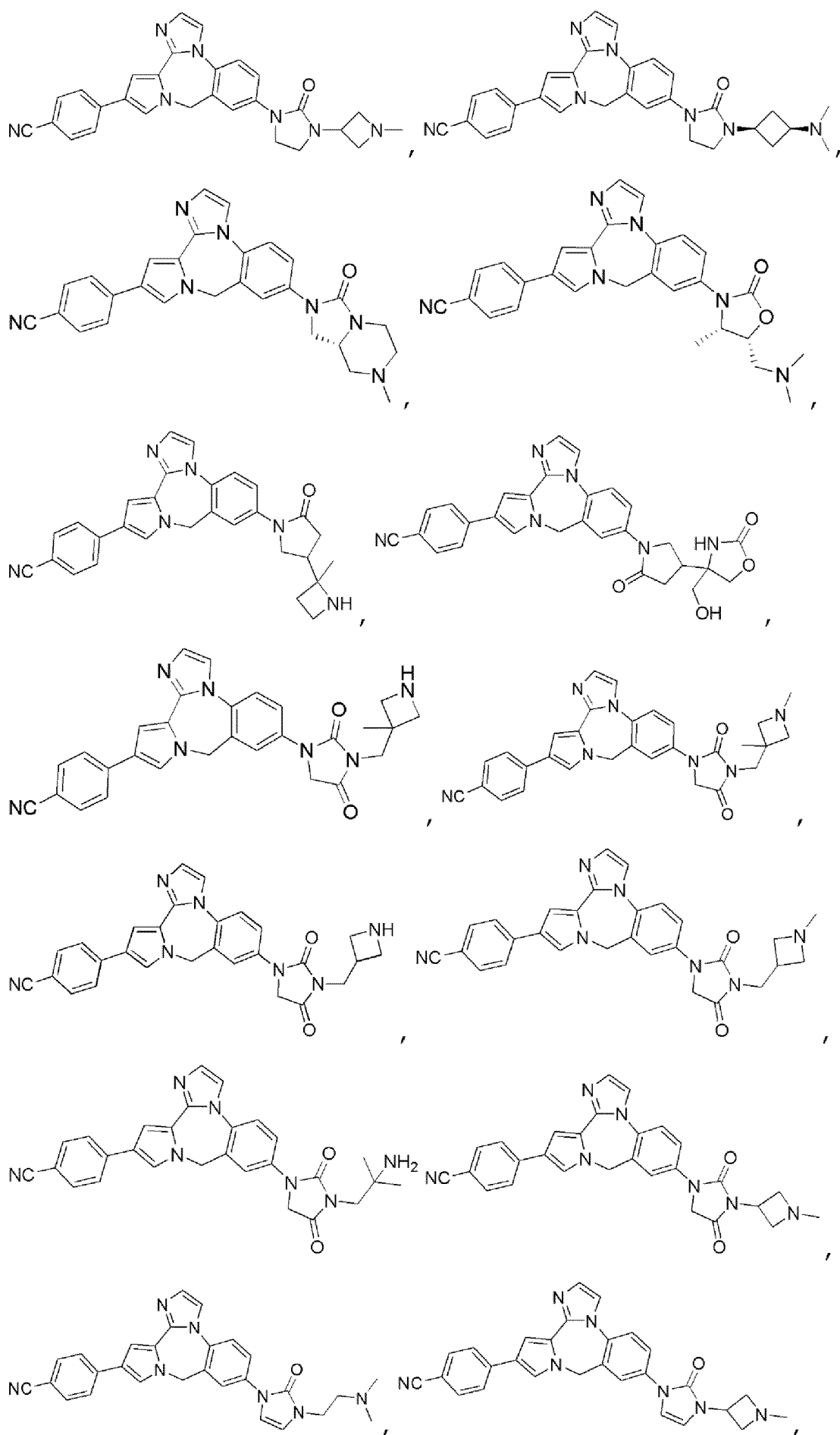


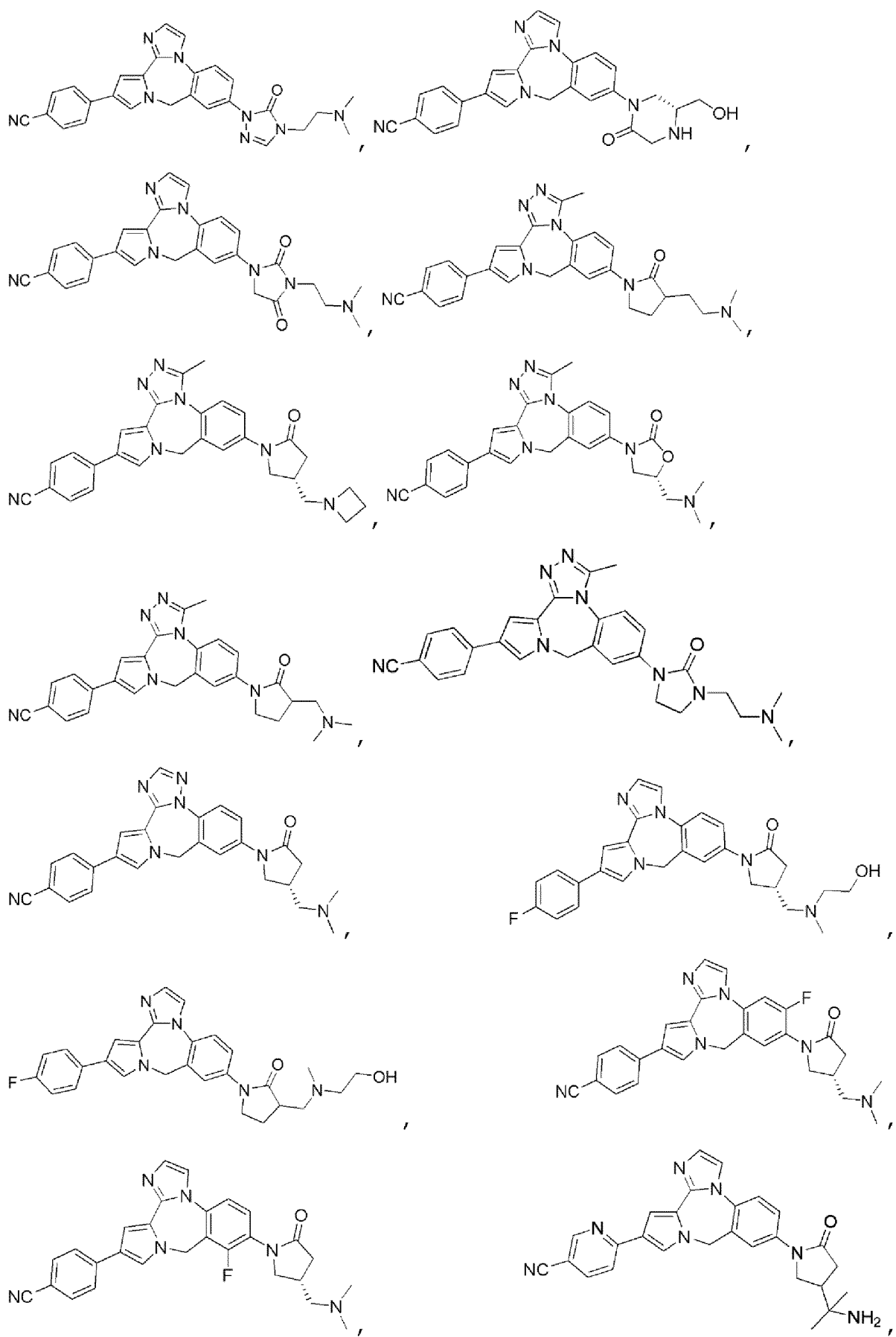


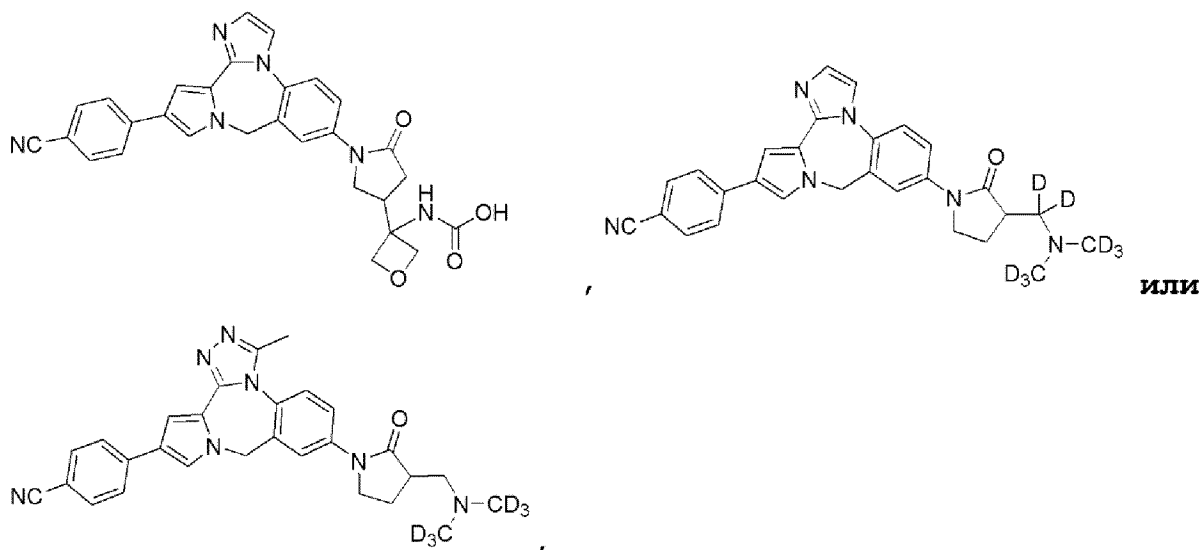












или фармацевтически приемлемая соль соединения.

126. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пп. 1-125 и фармацевтически приемлемый носитель.

127. Способ лечения или предотвращения нарушения, связанного с митоген-активируемой протеинкиназой-митоген-активируемой протеинкиназой-2 (МК2), включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 1-125 или фармацевтической композиции по п. 126 для того чтобы тем самым лечить или предотвратить связанное с МК2 нарушение у субъекта.

128. Способ по п. 127, где связанное с МК2 нарушение представляет собой воспалительное нарушение.

129. Способ по п. 127, где связанное с МК2 нарушение представляет собой рак.

130. Способ по п. 129, где рак представляет собой KRAS- или BRAF-зависимый рак.

131. Способ по п. 129 или 130, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных химиотерапевтических средств или комбинированную терапию.

132. Способ по п. 131, где дополнительное химиотерапевтическое средство представляет собой ингибитор CHK1 или алкилирующее средство.

133. Способ по п. 132, где ингибитор CHK1 представляет собой PF477736 или LY2603618.

134. Способ по п. 132, где алкилирующее средство представляет собой цисплатин.

135. Способ ингибирования пролиферации раковых клеток, включающий контактирование раковых клеток с соединением по любому одному из пп. 1-125.

136. Способ ингибирования активности МК2 в клетках, включающий контактирование клеток с соединением по любому одному из пп. 1-125.

137. Способ лечения или предотвращения метаболического нарушения, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп. 1-125 или фармацевтической композиции по п. 126, для того чтобы тем самым лечить или предотвращать метаболическое нарушение у субъекта.

138. Способ по п. 137, где метаболическое нарушение представляет собой диабет, резистентность к инсулину, ожирение или метаболический синдром.

139. Способ по п. 138, где диабет представляет собой диабет типа I, диабет типа II или гестационный диабет.

140. Способ по любому одному из пп. 137-139, где лечение или предотвращение воздействует на гликогенолиз или глюконеогенез у субъекта.

141. Способ по любому одному из пп. 137-140, где лечение или предотвращение уменьшает продукцию глюкозы в печени, гипергликемию, жировой гепатоз, резистентность к инсулину, воспаление, ассоциированное с резистентностью к инсулину, дислипидемию, ассоциированную с резистентностью к инсулину, или любую их комбинацию у субъекта.

142. Способ по любому одному из пп. 137-141, дополнительно включающий совместное введение одного или более дополнительных противодиабетических средств.

143. Способ по п. 142, где одно или более дополнительных противодиабетических средств включает метформин.

По доверенности