

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392990 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.08

(51) Int. Cl. A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 209/54 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.05.27

(54) СПИРОИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ БЛОКАТОРОВ
КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv1.3 СЕМЕЙСТВА SHAKER

(31) 63/194,599

(32) 2021.05.28

(33) US

(86) PCT/US2022/031229

(87) WO 2022/251561 2022.12.01

(88) 2023.01.05

(71) Заявитель:

Д.Е. ШОУ РИСЕРЧ, ЛЛС (US)

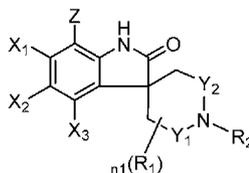
(72) Изобретатель:

Джиорданетто Фабрицио (US), Йенсен
Мортен Остергаард (DK), Джогини
Вишванатх (IN), Сноу Роджер Джон
(US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) Описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, в котором заместители определены в настоящем документе. Также описаны содержащие их фармацевтические композиции и способ их применения.



A1

202392990

202392990

A1

СПИРОИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ БЛОКАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ Kv1.3 СЕМЕЙСТВА SHAKER

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/194,599, поданной 28 мая 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

[0002] Представленное описание патента содержит материал, который является объектом защиты авторских прав. Владелец авторских прав не возражает против факсимильного воспроизведения патентного документа или раскрытия патента в том виде, в каком он появляется в патентном файле или записях Управления по патентам и товарным знакам США, но в остальном оставляет за собой все авторские права.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

[0003] Все документы, процитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0004] Изобретение относится по существу к области фармацевтических наук. Более конкретно, данное изобретение относится к соединениям и композициям, которые применимы как фармацевтические препараты в качестве блокаторов калиевых каналов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0005] Потенциал-управляемые калиевые (K⁺) каналы Kv1.3 экспрессируются в лимфоцитах (Т- и В-лимфоцитах), в центральной нервной системе и других тканях и регулируют большое число физиологических процессов, таких как высвобождение нейротрансмиттеров, частота сердцебиений, секреция инсулина и нейронная возбудимость. Каналы Kv1.3 могут регулировать мембранный потенциал, косвенно влияя на кальциевую сигнализацию в эффекторных Т-клетках памяти человека. Эффекторные Т-клетки памяти являются медиаторами некоторых патологических состояний, включая рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, псориаз, спондилит, пародонтит и ревматоидный артрит. При их активации эффекторные Т-клетки памяти повышают экспрессию канала Kv1.3. Среди В-клеток человека наивные В-клетки и ранние В-клетки памяти человека экспрессируют небольшое количество каналов Kv1.3, когда они находятся в состоянии покоя. Напротив, изотип-переключенные В-клетки памяти экспрессируют большое количество каналов Kv1.3. Более того, каналы Kv1.3 поддерживают кальциевый гомеостаз, необходимый для активации клеток, опосредованной Т-клеточным рецептором, транскрипции генов и пролиферации (Papuⁱ, G., *et al.*, 2004, *Trends Immunol.*, 565-569). Блокада каналов Kv1.3 в эффекторных Т-клетках памяти подавляет такие виды активности, как кальциевая сигнализация, продукция цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкин 2) и клеточная пролиферация.

[0006] Аутоиммунные заболевания представляют собой группу расстройств, развивающихся в результате повреждения ткани, вызванного атакой со стороны собственной иммунной системы организма. Такие заболевания могут поражать один орган, как, например, при рассеянном склерозе и сахарном диабете 1 типа, или могут затрагивать множество органов, как, например, при ревматоидном артрите и системной

красной волчанке. Лечение обычно является паллиативным, с применением противовоспалительных и иммуносупрессивных препаратов, которые могут иметь тяжелые побочные эффекты. Потребность в более эффективных терапевтических средствах обусловила поиск препаратов, которые могут селективно ингибировать функцию эффекторных Т-клеток памяти, которые, как известно, участвуют в этиологии аутоиммунных заболеваний. Считается, что такие ингибиторы могут облегчать симптомы аутоиммунных заболеваний, не ухудшая защитный иммунный ответ. Эффекторные Т-клетки памяти (ТЕМ) экспрессируют большое число каналов Kv1.3 и функционально зависят от них. Блокаторы каналов Kv1.3 парализуют ТЕМ *in vivo* в очагах воспаления и препятствуют их реактивации в воспаленных тканях. Блокаторы каналов Kv1.3 не влияют на подвижность наивных и центральных Т-клеток памяти в лимфатических узлах. Подавление функции указанных клеток посредством селективного блокирования каналов Kv1.3 обеспечивает возможность эффективной терапии аутоиммунных заболеваний с минимальными побочными эффектами.

[0007] Рассеянный склероз («РС») обусловлен аутоиммунным повреждением центральной нервной системы («ЦНС»). Симптомы включают в себя мышечную слабость и паралич, которые могут существенно ухудшать качество жизни пациентов. РС быстро и непредсказуемо прогрессирует и неизбежно приводит к летальному исходу. Высокий уровень экспрессии каналов Kv1.3 также характерен для аутореактивных ТЕМ, полученных от пациентов с РС (Wulff H., *et al.*, 2003, *J. Clin. Invest.*, 1703-1713; Rus H., *et al.*, 2005, *PNAS*, 11094-11099). В животных моделях РС было проведено успешное лечение с использованием блокаторов каналов Kv1.3.

[0008] Таким образом, соединения, которые являются селективными блокаторами каналов Kv1.3, представляют собой потенциальные терапевтические агенты, выступающие в качестве иммунодепрессантов или модуляторов иммунной системы. Канал Kv1.3 также рассматривают как терапевтическую мишень для лечения ожирения и усиления периферической чувствительности к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Указанные соединения также могут быть использованы для предотвращения отторжения трансплантата и лечения иммунологических (например, аутоиммунных) и воспалительных расстройств.

[0009] Тубулоинтерстициальный фиброз представляет собой прогрессирующее отложение соединительной ткани на почечной паренхиме, что приводит к ухудшению почечной функции, и он вовлечен в патологию хронического заболевания почек, хронической почечной недостаточности, нефрита и воспаления в гломерулах и является распространенной причиной терминальной стадии почечной недостаточности. Сверхэкспрессия каналов Kv1.3 в лимфоцитах может промотировать их пролиферацию, что приводит к хроническому воспалению и гиперстимуляции клеточного иммунитета, которые вовлечены в первопричинную патологию указанных почечных заболеваний и являются факторами, способствующими прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза. Ингибирование токов лимфоцитарного канала Kv1.3 подавляет пролиферацию почечных лимфоцитов и ослабляет прогрессирование почечного фиброза (Kazama I., *et al.*, 2015, *Mediators Inflamm.*, 1-12).

[0010] Каналы Kv1.3 также играют роль в гастроэнтерологических расстройствах, включая воспалительные заболевания кишечника («ВЗК»), такие как язвенный колит («ЯК») и болезнь Крона. ЯК представляет собой хроническое ВЗК, характеризующееся чрезмерной инфильтрацией Т-клетками и продукцией цитокинов. ЯК может снижать качество жизни и приводить к опасным для жизни осложнениям. Высокие уровни каналов Kv1.3 в CD4- и CD8-положительных Т-клетках в воспаленной слизистой оболочке у пациентов с ЯК связаны с продукцией провоспалительных соединений при активном ЯК. Считается, что

каналы Kv1.3 служат маркером активности заболевания, а фармакологическая блокада может представлять собой новую иммуносупрессивную стратегию при ЯК, как показано на гуманизированной модели ЯК на грызунах. (Unterweger A., et al. 2021, *J. Crohns Colitis*, available at <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjab078/6247959>). Существующие схемы лечения ЯК, включающие в себя кортикостероиды, салицилаты и агенты, действующие против ФНО- α , недостаточно эффективны у многих пациентов (Hansen L.K., et al., 2014, *J. Crohns Colitis*, 1378-1391). Болезнь Крона представляет собой тип ВЗК, которое может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта. Болезнь Крона предположительно является результатом воспаления кишечника вследствие процесса, управляемого Т-клетками, инициированного обычно безопасными бактериями. Таким образом, ингибирование канала Kv1.3 может быть использовано для лечения болезни Крона.

[0011] Помимо Т-клеток, каналы Kv1.3 также экспрессируются в микроглии, где каналы участвуют в продукции воспалительных цитокинов и оксида азота, а также в нейрональном киллинге, опосредованном микроглией. У людей высокая экспрессия каналов Kv1.3 обнаружена в микроглии в лобных отделах коры головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера и на клетках CD68+ в очагах головного мозга, пораженных РС. Сделано предположение, что блокаторы каналов Kv1.3 могут быть способны к преимущественному нацеливанию на неблагоприятные провоспалительные функции микроглии. Каналы Kv1.3 экспрессируются в активированной микроглии инфарктного головного мозга грызунов и людей. В мышинной модели инсульта в микроглии, только что выделенной из инфарктного полушария, наблюдали более высокую плотность тока каналов Kv1.3, чем в микроглии, выделенной из противоположного полушария (Chen Y.J., et al., 2017, *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, 147-161).

[0012] В микроглии головного мозга человека с болезнью Альцгеймера экспрессия каналов Kv1.3 повышена, что позволяет предположить, что каналы Kv1.3 являются патологически значимой микроглиальной мишенью при болезни Альцгеймера (Rangaraju S., et al., 2015, *J. Alzheimers Dis.*, 797-808). Растворимый А β О усиливает активность микроглиальных каналов Kv1.3. Каналы Kv1.3 необходимы для А β О-индуцированной микроглиальной провоспалительной активации и нейротоксичности. Экспрессия/активация каналов Kv1.3 является повышенной в головном мозге трансгенных животных с болезнью Альцгеймера и людей с болезнью Альцгеймера. Фармакологическое нацеливание на микроглиальные каналы Kv1.3 может влиять на гиппокампальную синаптическую пластичность и уменьшать отложение амилоида у мышей APP/PS1. Таким образом, канал Kv1.3 может быть терапевтической мишенью при болезни Альцгеймера.

[0013] Блокаторы каналов Kv1.3 также могут использоваться для облегчения патологических проявлений при сердечно-сосудистых расстройствах, таких как ишемический инсульт, при котором активированная микроглия существенно способствует вторичному развитию инфаркта.

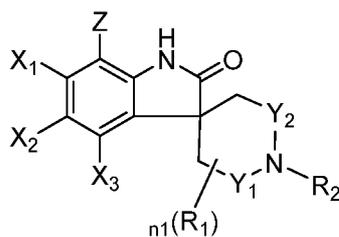
[0014] Экспрессия каналов Kv1.3 связана с регулированием пролиферации многих клеточных типов, апоптоза и выживания клеток. Указанные процессы являются первостепенными для прогрессирования рака. В данном контексте каналы Kv1.3, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, могут взаимодействовать с регулятором апоптоза Bax (Serrano-Albarras, A., et al., 2018, *Expert Opin. Ther. Targets*, 101-105). Таким образом, ингибиторы каналов Kv1.3 могут быть использованы в качестве противораковых агентов.

[0015] Известно, что ряд пептидных токсинов со множеством дисульфидных связей, полученных от пауков, скорпионов и актиний, блокируют каналы Kv1.3. Было разработано несколько селективных сильнодействующих пептидных ингибиторов канала Kv1.3. Синтетическое производное токсина стиходактилы (shk) с неприродной аминокислотой (shk-186) является наиболее совершенным пептидным токсином. Shk продемонстрировал эффективность в доклинических моделях и в настоящее время проходит клинические испытания I фазы для лечения псориаза. Shk может подавлять пролиферацию ТЕМ, что приводит к улучшению состояния в животных моделях рассеянного склероза. К сожалению, shk также связывается с близкородственным подтипом канала Kvi, встречающимся в ЦНС и сердце. Существует потребность в селективных ингибиторах канала Kv1.3, чтобы избежать возможной кардио- и нейротоксичности. Кроме того, низкомолекулярные пептиды типа shk-186 быстро выводятся из организма после введения, что обуславливает короткий период полужизни в кровотоке и необходимость частого введения. Таким образом, существует потребность в разработке селективных ингибиторов канала Kv1.3 длительного действия для лечения хронических воспалительных заболеваний.

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

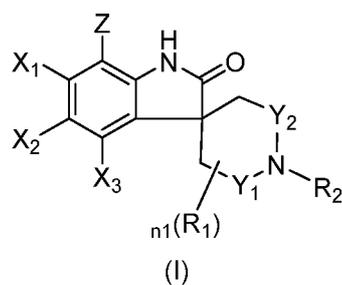
ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0017] В одном аспекте описаны соединения, используемые в качестве блокаторов калиевых каналов,



имеющие структуру формулы I (I), в которой различные заместители имеют значения, определенные в настоящем документе. Соединения формулы I, описанные в настоящем документе, могут блокировать калиевые (K⁺) каналы Kv1.3 и могут быть использованы для лечения различных патологических состояний. В настоящем документе описаны также способы синтеза предложенных соединений. Фармацевтические композиции и способы применения указанных композиций, описанные в настоящем документе, пригодны для лечения патологических состояний *in vitro* и *in vivo*. Такие соединения, фармацевтические композиции и способы лечения имеют ряд клинических применений, в том числе в качестве фармацевтически активных агентов и способов лечения рака, иммунологического расстройства, расстройства ЦНС, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства, болезни почек или их комбинации.

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



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил, галогенированный циклоалкил, OH, SH, алкокси, галогенированный алкокси, алкилтио или галогенированный алкилтио;

или альтернативно X_1 , и X_2 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 , и X_3 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой H, алкил, галогенированный алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

Y_1 отсутствует или представляет собой $C(R_1)_2$;

Y_2 отсутствует, или представляет собой $C(R_1)_2$, $C(R_1)_2(C=O)$, $C(R_1)_2C(R_1)_2$ или $C(R_1)_2C(R_1)_2(C=O)$;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$;

R_2 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n2}(C=O)R_3$, $(CR_4R_5)_{n2}(C=O)N(R_4)R_3$, SO_2R_3 или $SO_2NR_cR_d$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил или гетероарил;

R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_c и R_d вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

каждый гетероцикл содержит 1–3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

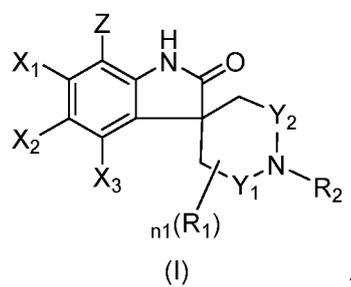
каждый из алкила, циклоалкила, гетероалкила, гетероцикла, арила и гетероарила в X_1 , X_2 , X_3 , Z , R_1 , R_2 или R_3 , где применимо, необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность;

n_1 представляет собой целое число от 0 до 4;

n_2 представляет собой целое число от 0 до 4; и

n_3 представляет собой целое число от 0 до 4.

[0019] В одном аспекте описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил, галогенированный циклоалкил, OH, SH, алкокси, галогенированный алкокси, алкилтио или галогенированный алкилтио;

или альтернативно X_1 , и X_2 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 , и X_3 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой H, алкил, галогенированный алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

Y_1 отсутствует или представляет собой $C(R_1)_2$;

Y_2 отсутствует, или представляет собой $C(R_1)_2$, $C(R_1)_2(C=O)$, $C(R_1)_2C(R_1)_2$ или $C(R_1)_2C(R_1)_2(C=O)$;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$;

R_2 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n_2}(C=O)R_3$, $(CR_4R_5)_{n_2}(C=O)N(R_4)R_3$, SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил или гетероарил;

R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_c и R_d вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

каждый гетероцикл содержит 1–3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

каждый из алкила, циклоалкила, гетероалкила, гетероцикла, арила и гетероарила в X_1 , X_2 , X_3 , Z, R_1 , R_2 или R_3 , где применимо, необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность;

n_1 представляет собой целое число от 0 до 4;

n_2 представляет собой целое число от 0 до 4; и

n_3 представляет собой целое число от 0 до 4.

[0020] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляют собой H, галоген, CN алкил или галогенированный алкил.

[0021] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляют собой циклоалкил или галогенированный циклоалкил.

[0022] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, F, Cl, Br, CN, CH_3 или CF_3 .

[0023] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, каждый X_1 , X_2 и X_3 независимо представляют собой H или Cl.

[0024] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

[0025] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .

[0026] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H или Cl.

[0027] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой OR_a или NR_aR_b .

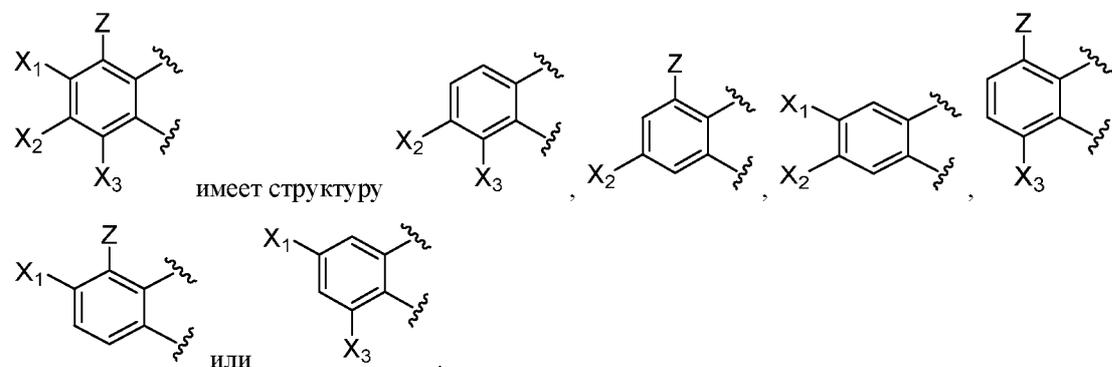
[0028] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0029] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае представляют собой циклоалкил или гетероцикл.

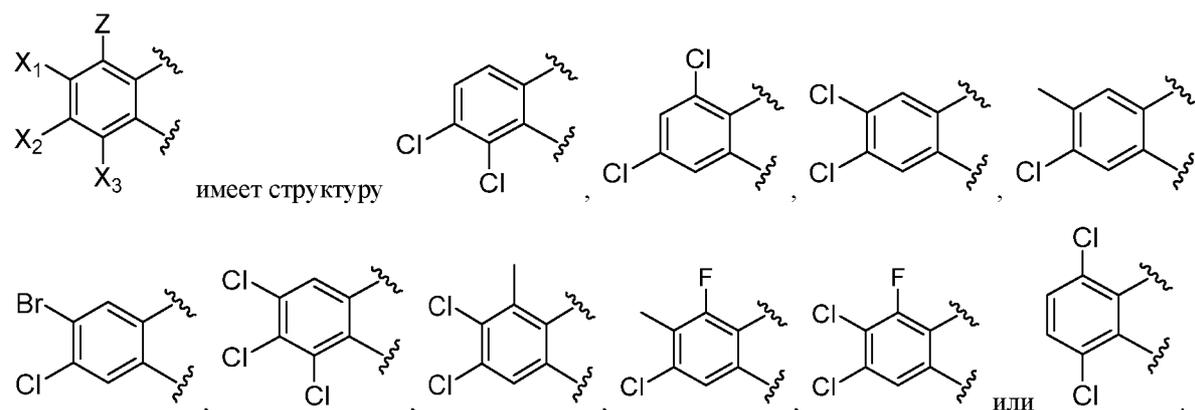
[0030] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае представляют собой арил или гетероарил.

[0031] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере два из Z, X_1 , X_2 и X_3 не представляют собой H.

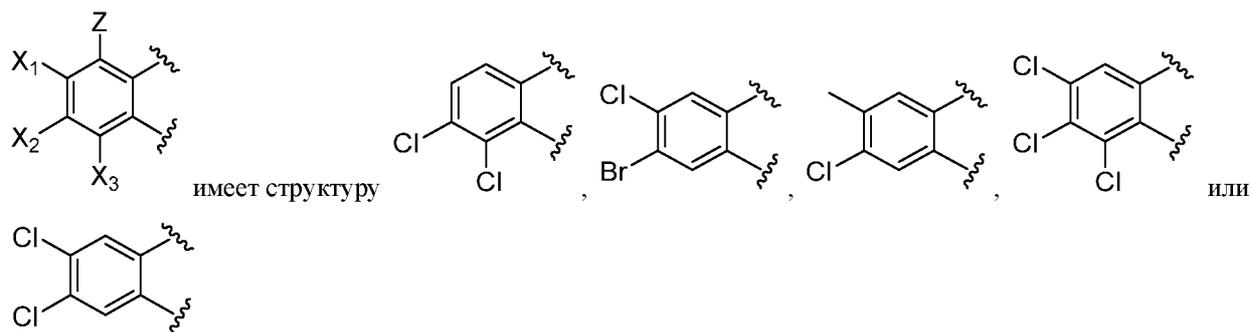
[0032] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент



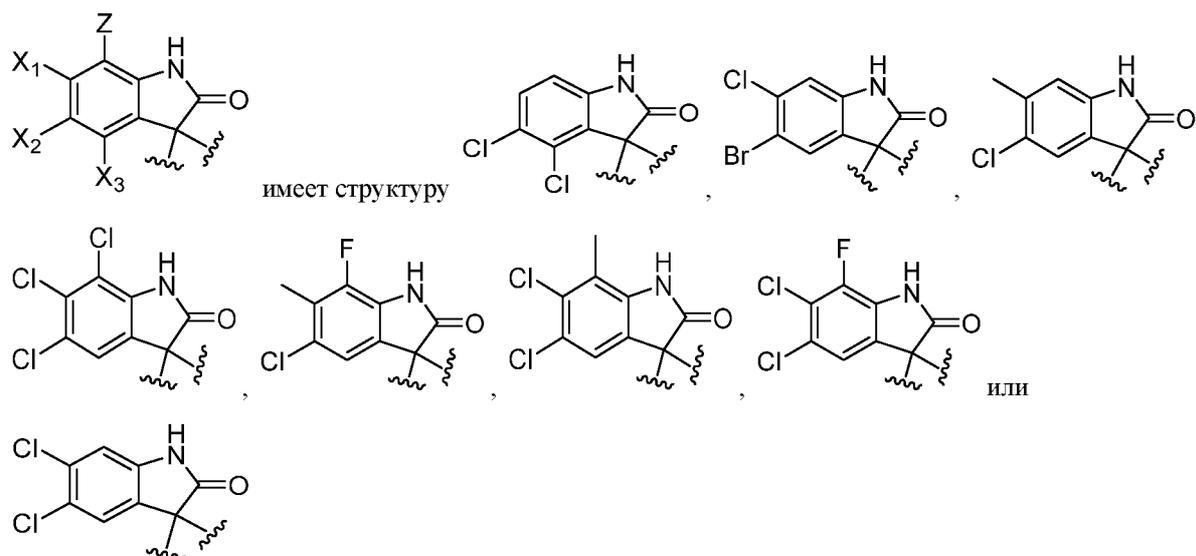
[0033] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент



[0034] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент



[0035] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент

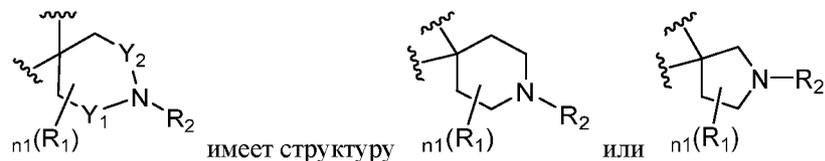


[0036] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Y_1 и Y_2 каждый независимо отсутствуют или представляют собой $C(R_1)_2$.

[0037] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Y_1 отсутствует и Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$.

[0038] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Y_1 представляет собой $C(R_1)_2$ и Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$.

[0039] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент



[0040] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, структурный фрагмент



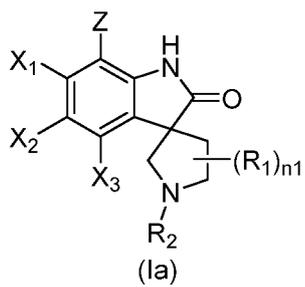
[0041] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой H, алкил или циклоалкил.

[0042] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

[0043] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

[0044] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере один R_1 представляет собой H или CH_3 .

[0045] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет формулу Ia:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ; и

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

[0046] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

[0047] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .

[0048] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H.

[0049] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой CN, OR_a , или NR_aR_b .

[0050] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0051] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае представляют собой циклоалкил или гетероцикл.

[0052] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае представляют собой арил или гетероарил.

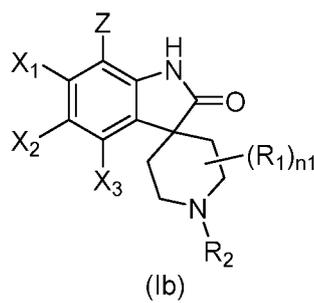
[0053] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой алкил или циклоалкил.

[0054] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

[0055] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

[0056] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, n_1 равно 0 или 1.

[0057] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет формулу Ib:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, алкил или галоген;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ; и

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

[0058] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

[0059] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .

[0060] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H.

[0061] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой CN, OR_a , или NR_aR_b .

[0062] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил.

[0063] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае представляют собой циклоалкил или гетероцикл.

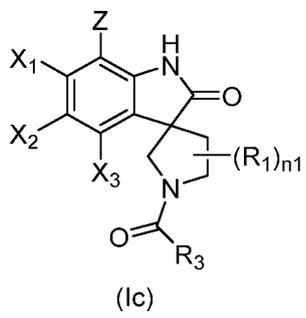
[0064] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_a и R_b в каждом случае представляют собой арил или гетероарил.

[0065] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой алкил или циклоалкил.

- [0066] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.
- [0067] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.
- [0068] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, n_1 равно 0 или 1.
- [0069] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой алкил, циклоалкил или гетероалкил.
- [0070] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил.
- [0071] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.
- [0072] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$.
- [0073] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой $(CR_4R_5)_{n2}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n2}(CR_4)((CR_4R_5)_{n3}OR_c)_2$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n2}OR_c$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n2}(CR_4)((CR_4R_5)_{n3}OR_c)_2$, $(CR_4R_5)_{n2}COOR_c$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n2}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n2}NR_c(C=O)R_d$.
- [0074] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_2 представляет собой $(CR_4R_5)_{n2}(C=O)R_3$ или $(CR_4R_5)_{n2}(C=O)NR_3R_4$.
- [0075] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 в каждом случае представляет собой алкил или циклоалкил.
- [0076] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 в каждом случае представляет собой гетероцикл, арил или гетероарил.
- [0077] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 в каждом случае представляет собой алкиларил или алкилгетероарил.
- [0078] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 в каждом случае представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.
- [0079] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл.
- [0080] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой арил или гетероарил.
- [0081] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_c и R_d в каждом случае независимо представляет собой H, алкил или циклоалкил.
- [0082] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_c и R_d в каждом случае независимо представляет собой гетероцикл, арил или гетероарил.
- [0083] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в каждом случае n_2 и n_3 независимо равно 0, 1 или 2.

[0084] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, в каждом случае n_2 и n_3 независимо равно 3 или 4.

[0085] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет формулу Ic:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$; и

R_3 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил; и причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

[0086] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

[0087] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .

[0088] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H или Cl.

[0089] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой H, алкил или циклоалкил.

[0090] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, n_1 равно 0 или 1.

[0091] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

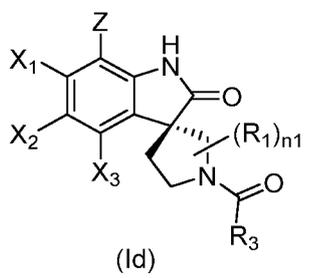
[0092] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой циклоалкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

[0093] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

[0094] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой арил или гетероарил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

[0095] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R_3 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.

[0096] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение имеет формулу Id:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$; и

R_3 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил; и причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

[0097] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

[0098] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH₃ или CF₃.

[0099] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, Z представляет собой H или Cl.

[0100] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, по меньшей мере в одном случае R₁ представляет собой H, алкил или циклоалкил.

[0101] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, n₁ равно 0 или 1.

[0102] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₃ представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

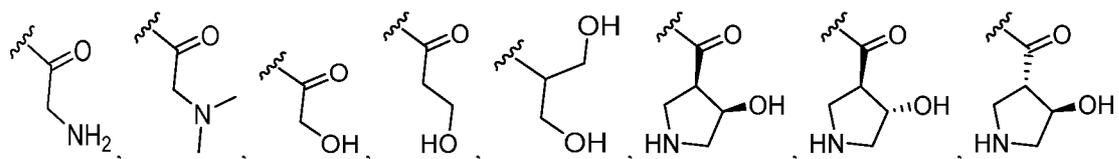
[0103] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₃ представляет собой циклоалкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

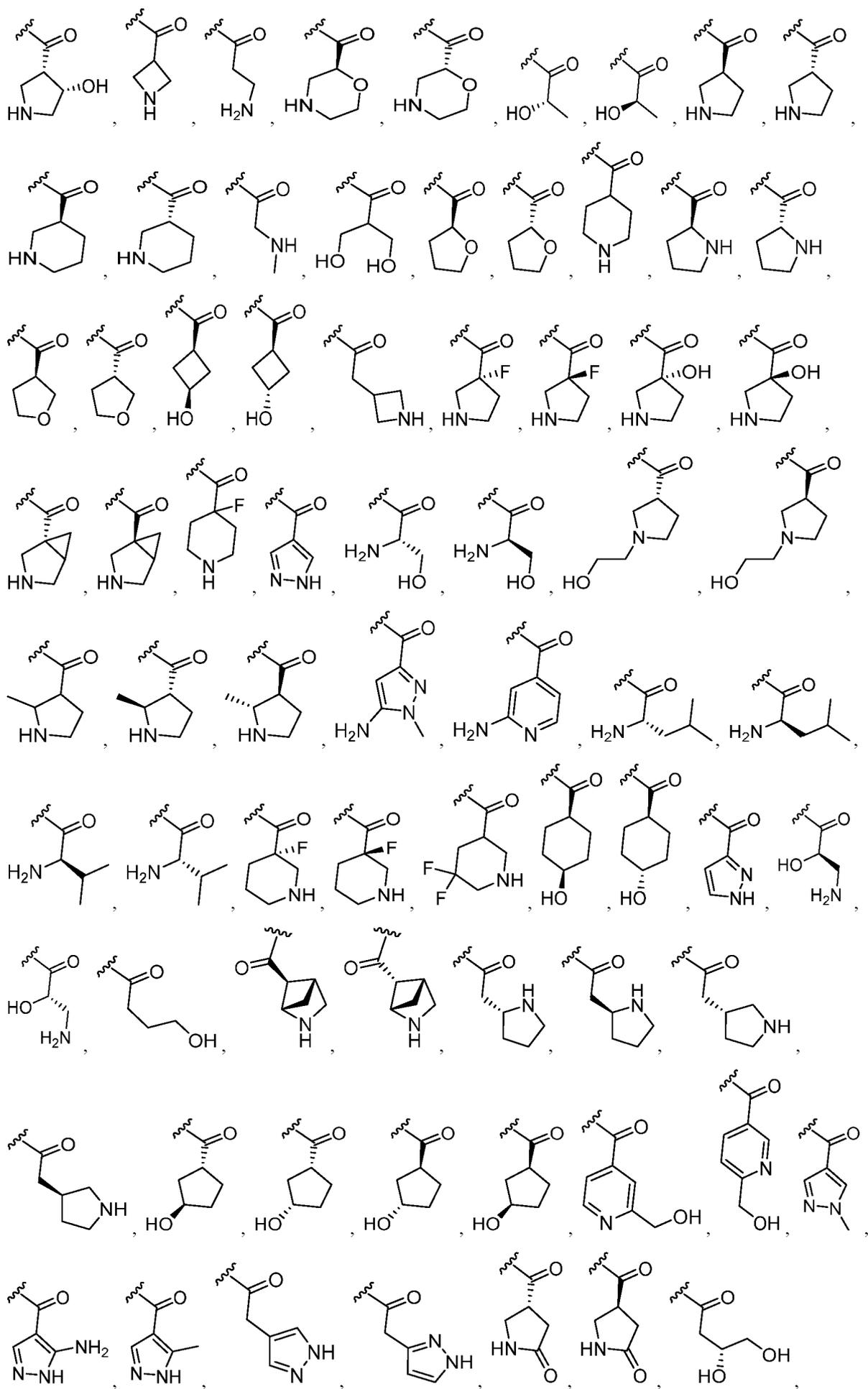
[0104] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₃ представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

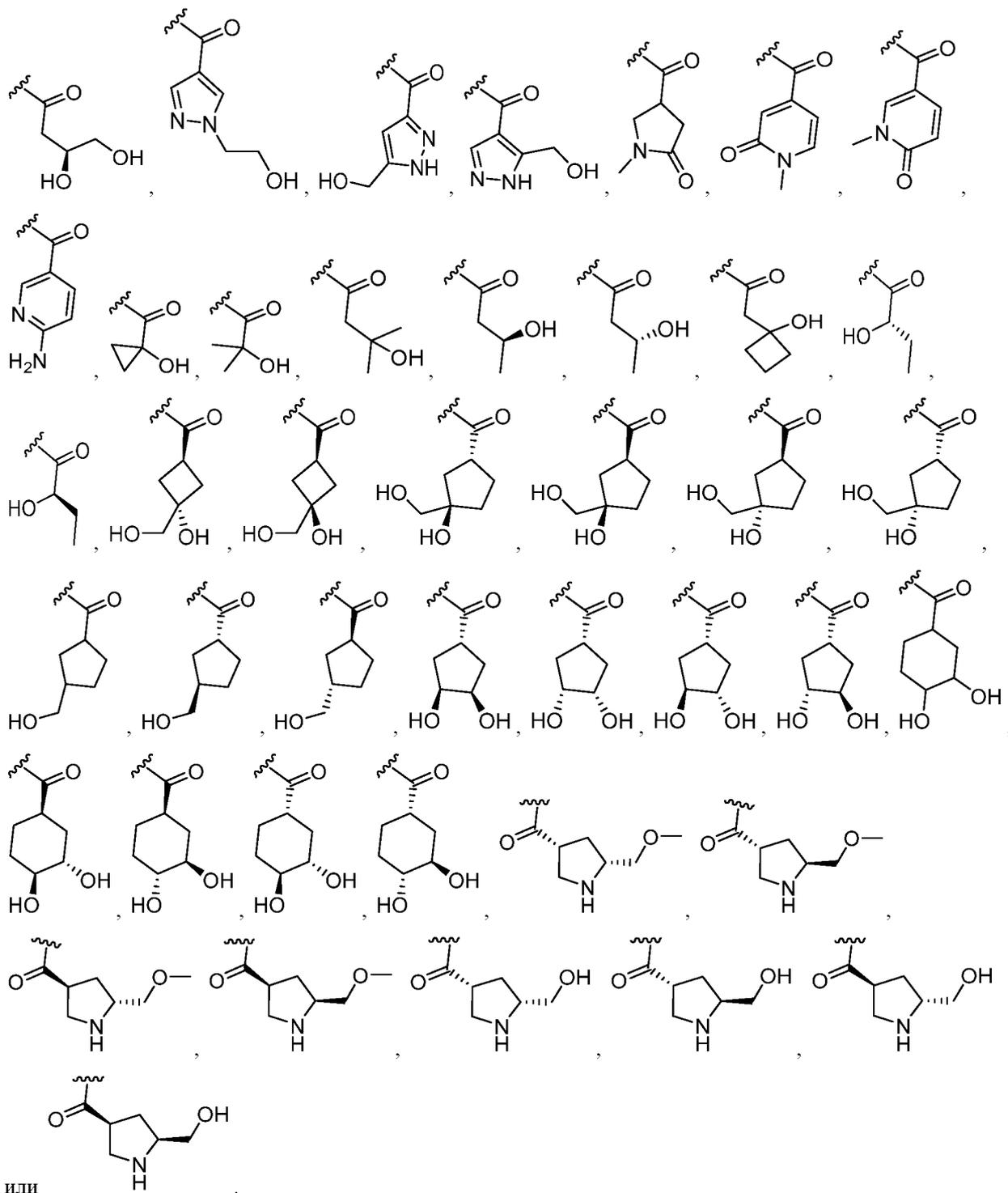
[0105] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₃ представляет собой арил или гетероарил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

[0106] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₃ представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.

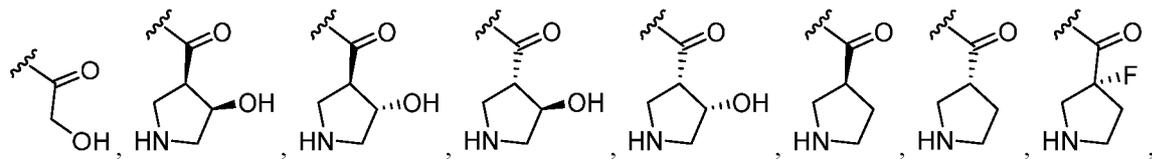
[0107] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₂ представляет собой

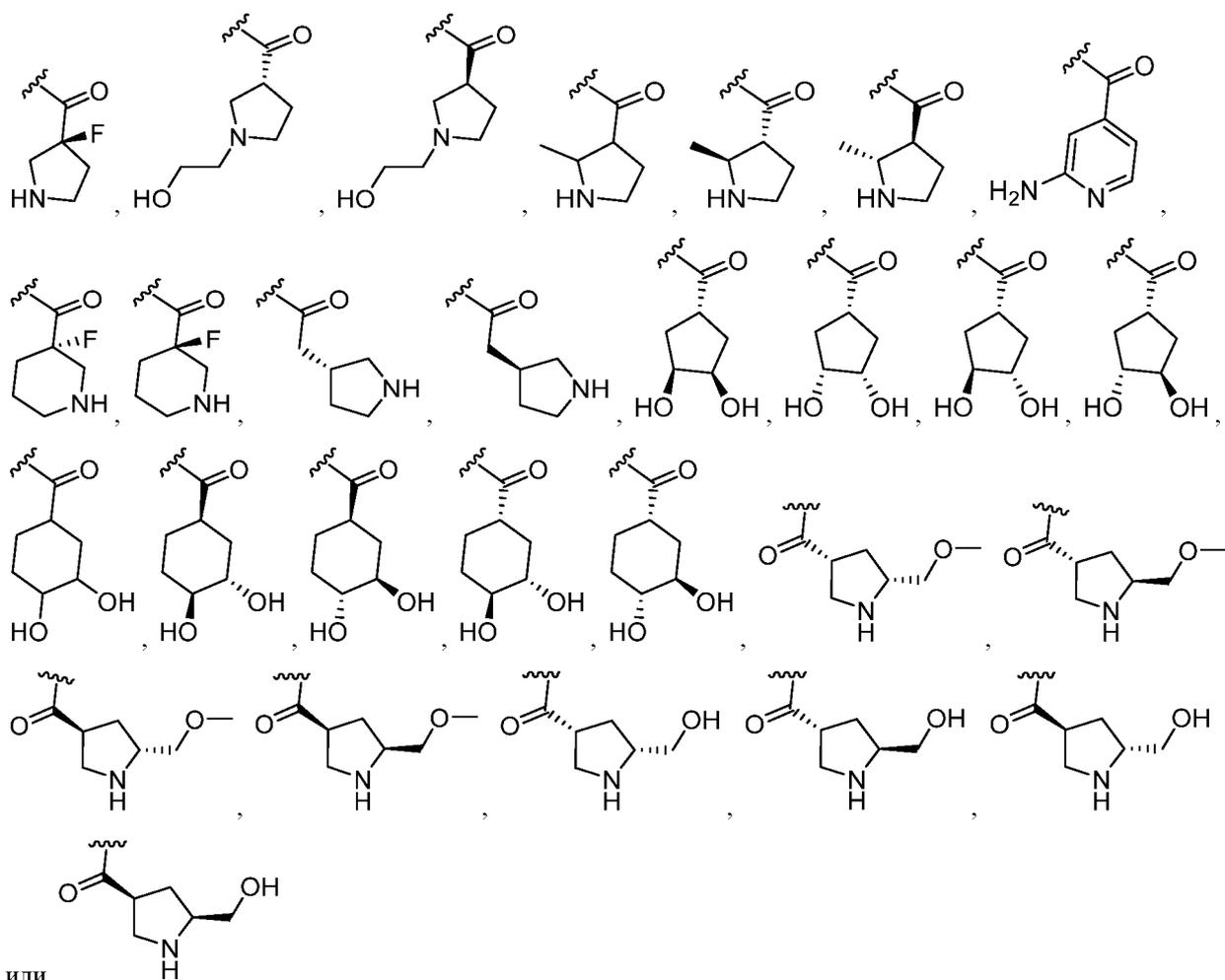




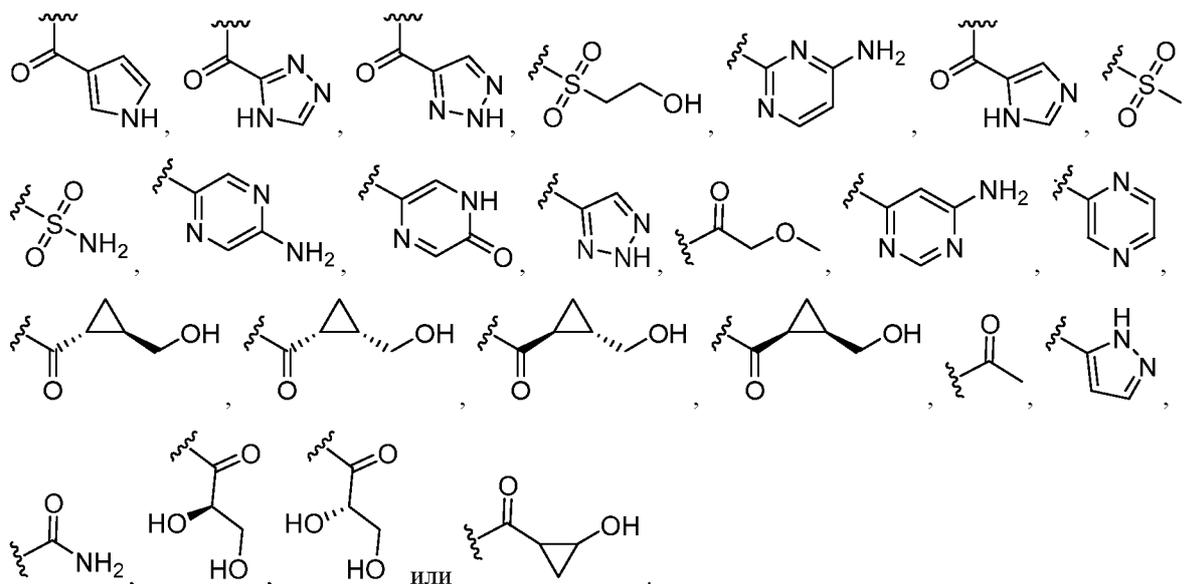


[0108] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₂ представляет собой





[0109] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, R₂ представляет собой



[0110] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединение выбрано из группы, состоящей из соединений 1–159, как показано в таблице 1.

[0111] В другом аспекте описана фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0112] В другом аспекте описан способ лечения состояния у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, причем состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и болезни почек.

[0113] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.

[0114] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет 1-го типа.

[0115] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, расстройство центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0116] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, воспалительное расстройство представляет собой воспалительную кожную патологию, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную нейропатию.

[0117] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

[0118] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет 2 типа.

[0119] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт.

[0120] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, болезнь почек представляет собой хроническое заболевание почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0121] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1 типа, болезни Альцгеймера, воспалительной кожной патологии, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0122] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, видом млекопитающих является человек.

[0123] В другом аспекте описан способ блокировки калиевого канала Kv1.3 у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0124] В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, видом млекопитающих является человек.

[0125] Любой из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, можно надлежащим образом комбинировать с любым другим вариантом осуществления, описанным в настоящем документе. Комбинация любого из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, с любыми другими вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, предполагается в явном виде. В частности, выбор одного или более вариантов осуществления для одной группы-заместителя можно надлежащим образом комбинировать с выбором одного или более конкретных вариантов осуществления для другой группы-заместителя. Такая комбинация может быть реализована в любом одном или более вариантах осуществления заявки, описанной в настоящем документе, или в любой формуле, описанной в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0126] Далее представлены определения терминов, использованных в настоящем описании. Первоначальное определение, представленное для группы или термина в настоящем документе, относится к указанной группе или термину во всем тексте данного описания в отдельности или в составе другой группы, если не указано иное. При отсутствии иного определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области техники.

[0127] Термины «алкил» и «алк» относятся к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь алкановому (углеводородному) радикалу, содержащему от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода. Примеры «алкильных» групп включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил и т. п. Термин «(C₁-C₄)алкил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь алкановому (углеводородному) радикалу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил и изобутил. «Замещенный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В некоторых

вариантах осуществления такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть необязательно замещенными.

[0128] Термин «алкенил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Примеры таких групп включают в себя этенил или аллил. Термин «C₂-C₆ алкенил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, такому как этиленил, пропенил, 2-пропенил, (*E*)-бут-2-енил, (*Z*)-бут-2-енил, 2-метил(*E*)-бут-2-енил, 2-метил(*Z*)-бут-2-енил, 2,3-диметилбут-2-енил, (*Z*)-пент-2-енил, (*E*)-пент-1-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-пентит-2-енил, (*Z*)-гекс-2-енил, (*E*)-гекс-2-енил, (*Z*)-гекс-1-енил, (*E*)-гекс-1-енил, (*Z*)-гекс-3-енил, (*E*)-гекс-3-енил и (*E*)-гекс-1,3-диенил. «Замещенный алкенил» относится к алкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген, алкил, галогенированный алкил (т. е. алкильная группа, содержащая один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, такая как CF₃ или CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными.

[0129] Термин «алкинил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры группы включают в себя этинил. Термин «C₂–C₆ алкинил» относится к имеющему неразветвленную или разветвленную цепь углеводородному радикалу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, такому как этинил, проп-1-инил, проп-2-инил, бут-1-инил, бут-2-инил, пент-1-инил, пент-2-инил, гекс-1-инил, гекс-2-инил или гекс-3-инил. «Замещенный алкинил» относится к алкинильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в

каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными.

[0130] Термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. «C₃–C₇ циклоалкил» относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу или циклогептилу. «Замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя спиро-сочлененные или конденсированные циклические заместители, в частности спиро-сочлененный циклоалкил, спиро-сочлененный циклоалкенил, спиро-сочлененный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0131] Термин «циклоалкенил» относится к частично ненасыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода в каждом кольце. Примеры таких групп включают в себя циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил и т. п. Термин «замещенный циклоалкенил» относится к циклоалкенильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя

спиро-сочлененные или конденсированные циклические заместители, в частности спиро-сочлененный циклоалкил, спиро-сочлененный циклоалкенил, спиро-сочлененный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0132] Термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 5 ароматических колец, в особенности к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Если они содержат два или более ароматических кольца (бициклические и т. д.), то ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (например, бифенил) или могут быть конденсированными (например, нафтил, фенантренил и т. п.). Термин «конденсированное ароматическое кольцо» относится к молекулярной структуре, содержащей два или более ароматических кольца, причем два смежных ароматических кольца имеют два общих атома углерода. «Замещенный арил» относится к арильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=\text{O}$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $\text{S}(=\text{O})\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{OR}_e$, $\text{NR}_d\text{C}(=\text{O})\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P}(=\text{O})_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ или $\text{NR}_b\text{P}(=\text{O})_2\text{R}_e$, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя конденсированные циклические группы, в частности, конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеупомянутые циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0133] Термин «биарил» относится к двум арильным группам, связанным одинарной связью. Термин «бигетероарил» относится к двум гетероарильным группам, связанным одинарной связью. Аналогично, термин «гетероарил-арил» относится к гетероарильной группе и арильной группе, связанным одинарной связью, а термин «арил-гетероарил» относится к арильной группе и гетероарильной группе, связанным одинарной связью. В определенных вариантах осуществления количество кольцевых атомов в гетероарильных и/или арильных кольцах использовано для указания размеров арильного или гетероарильного кольца в заместителях. Например, 5,6-гетероариларил относится к заместителю, в котором 5-членный гетероарил связан с 6-членной арильной группой. Аналогичным образом обозначены другие комбинации и размеры колец.

[0134] Термин «карбоцикл» или «углеродный цикл» относится к полностью насыщенной или частично насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 4 колец и от 3 до 8 атомов углерода

в каждом кольце, или к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 5 ароматических колец, в особенности к моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. Термин «карбоцикл» включает в себя циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и арил, определение которых приведено выше. Термин «замещенный карбоцикл» относится к карбоциклу или карбоциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, те, которые описаны выше для замещенного циклоалкила, замещенного циклоалкенила, замещенного циклоалкинила и замещенного арила. Примеры заместителей также включают в себя спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0135] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к полностью насыщенным или частично или полностью ненасыщенным, включая ароматические (т. е. «гетероарильные»), циклическим группам (например, 3–7-членным моноциклическим, 7–11-членным бициклическим или 8–16-членным трициклическим кольцевым системам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом в кольце, содержащем по меньшей мере один атом углерода. Каждое кольцо гетероциклической группы может быть независимо насыщенным или частично или полностью ненасыщенным. Каждое кольцо гетероциклической группы, содержащее гетероатом, может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из атомов азота, атомов кислорода и атомов серы, причем гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованными. (Термин «гетероарильный» относится к гетероарильной группе, содержащей четвертичный атом азота и, следовательно, положительно заряженной.) Гетероциклическая группа может быть присоединена к остальной части молекулы по любому гетероатому или атому углерода в кольце или кольцевой системе. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают в себя азетидинил, пирролидинил, пирролил, пиразолил, оксетанил, пиразолинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолил, тиадазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолидинил, фурил, тетрагидрофурил, тиенил, оксадиазолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, гексагидродиазепинил, 4-пиперидонил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, триазолил, тетразолил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксотенил и т. п. Примеры бициклических гетероциклических групп включают в себя индолил, индолинил, изоиндолил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензоксадиазолил, бензотиенил, бензо[d][1,3]диоксолил, дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, хиноуклидинил, хинолинил, тетрагидроизохинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензопиранил, индолизинил, бензофурил, бензофуразанил, дигидробензо[d]оксазол, хромонил, кумаринил, бензопиранил, циннолинил, хиноксалинил, индазолил, пирролопиридил, фуропиридинил (такой как фуро[2,3-с]пиридинил, фуро[3,2-в]пиридинил) или фуро[2,3-в]пиридинил), дигидроизоиндолил, дигидрохиназолинил (такой как 3,4-дигидро-4-оксохиназолинил), триазинилазепинил,

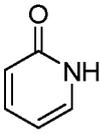
тетрагидрохинолинил и т. п. Примеры трициклических гетероциклических групп включают в себя карбазолил, бензиндолил, фенантролинил, акридинил, фенантридинил, ксантенил и т. п.

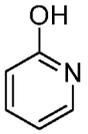
[0136] Термины «замещенный гетероцикл» и «замещенный гетероциклический» (например, «замещенный гетероарил») относятся к гетероциклу или гетероциклическим группам, замещенным одним или более заместителями, предпочтительно 1–4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая CCl_3), циано, нитро, оксо (т. е. $=O$), CF_3 , OCF_3 , циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$ или $NR_bP(=O)_2R_e$, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b , R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя спиро-присоединенные или конденсированные циклические заместители в любой доступной точке или точках присоединения, в частности, спиро-присоединенный циклоалкил, спиро-присоединенный циклоалкенил, спиро-присоединенный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0137] Термин «бициклоалкил» или «спироалкил» относится к соединению, содержащему по меньшей мере одно циклоалкильное кольцо, которое имеет одно или более кольцевых атомов с по меньшей мере одним другим циклоалкильным кольцом. Термин «гетеробициклоалкил» или «гетероспироалкил» относится к бициклоалкильной группе, в которой по меньшей мере один, предпочтительно 1–3, атома углерода в по меньшей мере одном кольце заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, S, O или P. Гетероатом может занимать терминальное положение или мостиковое положение (т. е. точка соединения между двумя кольцами). Примеры бициклоалкильных групп включают адамантил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.1.1]гексил, октагидропенталенил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.3.3]ундеканил, декагидронафталинил, бицикло[3.2.0]гептил, октагидро-1*H*-инденил, бицикло[4.2.1]нонанил и т. п. Примеры спиро-бициклоалкильных групп включают спиро[4.4]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[5.5]ундецил, спиро[3.5]нонил, спиро[4.5]децил и т. п. Термины «замещенный бициклоалкил», «замещенный спироалкил», «замещенный гетеробициклоалкил» и «замещенный гетероспироалкил» относятся к бициклоалкильной, спироалкильной, гетеробициклоалкильной или гетероспироалкильной группе, замещенной одним или более заместителями, предпочтительно от 1 до 4 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF_3 или алкильная группа, содержащая

CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, циклоалкил, бициклоалкил, спироалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, -N=S(=O)(R_a), -R_aS(=O)(=NR_a), S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)₂) (связанный с молекулой через R_a или N), P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл, а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. Примеры заместителей сами могут быть необязательно замещенными. Примеры заместителей также включают в себя спиро-сочлененные или конденсированные циклические заместители, в частности спиро-сочлененный циклоалкил, спиро-сочлененный циклоалкенил, спиро-сочлененный гетероцикл (кроме гетероарила), конденсированный циклоалкил, конденсированный циклоалкенил, конденсированный гетероцикл или конденсированный арил, причем вышеуказанные циклоалкильные, циклоалкенильные, гетероциклические и арильные заместители сами могут быть необязательно замещенными.

[0138] Термин «оксо» относится к группе-заместителю $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$, которая может быть присоединена к кольцевому атому углерода в карбоцикле или гетероцикле. Если оксо-группа заместителя присоединена к кольцевому атому углерода в ароматической группе, например, в ариле или гетероариле, то связи в ароматическом кольце могут быть перегруппированы для удовлетворения требованиям валентности.

Например, пиридин с 2-оксогруппой-заместителем может иметь структуру , которая также

включает в себя ее таутомерную форму .

[0139] Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру -NHR', где R' представляет собой алкил, замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, как определено в настоящем документе. Примеры алкиламиногрупп включают в себя, без ограничений, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, циклопропиламино, н-бутиламино, трет-бутиламино, неопентиламино, н-пентиламино, гексиламино, циклогексиламино и т. п.

[0140] Термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру -NRR', где R и R' каждый независимо представляют собой алкил или замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, циклоалкенил или замещенный циклоалкенил, арил или замещенный арил, гетероцикл или замещенный гетероцикл, как определено в настоящем документе. В диалкиламино-фрагменте R и R' могут быть одинаковыми или разными. Примеры диалкиламиногрупп включают в себя, без ограничений, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, ди(н-пропил)амино, ди(изопропил)амино, ди(циклопропил)амино, ди(н-бутил)амино, ди(трет-бутил)амино, ди(неопентил)амино, ди(н-пентил)амино, ди(гексил)амино, ди(циклогексил)амино и т. п. В определенных

вариантах осуществления R и R' соединены с образованием циклической структуры. Полученная циклическая структура может быть ароматической или неароматической. Примеры полученной циклической структуры включают в себя, без ограничений, азиридинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, 1,2,4-триазолил и тетразолил.

[0141] Термин «алкокси» относится к группе, имеющей структуру -OR', где R' представляет собой алкил, замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, как определено в настоящем документе. Примеры алкоксигрупп включают, без ограничений, метокси, этокси, *n*-пропокси, *изо*-пропокси, циклопропокси, *n*-бутокси, *трет*-бутокси, неопентилокси, *n*-пентилокси, гексилокси, циклогексилокси и т. п.

[0142] Термин «алкилтио» относится к группе, имеющей структуру -SR', где R' представляет собой алкил, замещенный алкил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, как определено в настоящем документе. Примеры алкилтиогрупп включают, без ограничений, метитио, этитио, *n*-пропилтио, изопропилтио, циклопропилтио, *n*-бутилтио, *трет*-бутилтио, неопентилтио, *n*-пентилтио, гексилтио, циклогексилтио и т. п.

[0143] Термины «галоген» или «гало» относятся к хлору, бром, фтору или йоду.

[0144] Термин «замещенный» относится к вариантам осуществления, в которых молекула, молекулярный фрагмент или группа-заместитель (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, описанная в настоящем документе) замещена одним или более заместителями, если это позволяет валентность, предпочтительно 1–6 заместителями, в любой доступной точке присоединения. Примеры заместителей включают в себя, без ограничений, одну или более из следующих групп: водород, галоген (например, один галогеновый заместитель или множество галогеновых заместителей, с образованием в последнем случае таких групп, как CF₃ или алкильная группа, содержащая CCl₃), циано, нитро, оксо (т. е. =O), CF₃, OCF₃, алкил, галогензамещенный алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл, арил, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a или NR_bP(=O)₂R_e, причем R_a в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил; R_b, R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой водород, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, или упомянутые R_b и R_c вместе с атомом N, с которым они связаны, необязательно образуют гетероцикл; а R_e в каждом случае независимо представляет собой алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероцикл или арил. В вышеупомянутых примерах заместителей такие группы, как алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил, циклоалкенил, гетероцикл и арил, сами могут быть необязательно замещенными. Термин «необязательно замещенный» относится к вариантам осуществления, в которых молекула, молекулярный фрагмент или группа-заместитель (например, алкильная, циклоалкильная, алкенильная, циклоалкенильная, алкинильная, гетероциклическая или арильная группа или любая другая группа, описанная в настоящем документе) может быть или не быть замещена вышеуказанными одним или более заместителями.

[0145] Если не указано иное, любой гетероатом с незаполненными валентностями считается содержащим атомы водорода в количестве, достаточном для заполнения валентностей.

[0146] Соединения настоящего изобретения могут образовывать соли, которые также входят в объем данного изобретения. Упоминание соединения настоящего изобретения следует понимать как включающее

упоминание его солей, если не указано иное. Термин «соль (-и)» в данном контексте означает кислотные и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, если соединение настоящего изобретения содержит как основной фрагмент, такой как, без ограничений, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, без ограничений, фенол или карбоновая кислота, то могут быть образованы цвиттер-ионы («внутренние соли»), и они входят в термин «соль (-и)», используемый в настоящем документе. Предпочтительные фармацевтически приемлемые (т. е. нетоксичные, физиологически приемлемые соли), хотя другие соли также пригодны, например, на стадиях выделения или очистки, которые могут быть использованы во время получения. Соли соединений настоящего изобретения могут быть получены, например, посредством приведения во взаимодействие соединения, описанного в настоящем документе, с определенным количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль выпадает в осадок, или в водной среде, с последующей лиофилизацией.

[0147] Соединения настоящего изобретения, которые содержат основной фрагмент, такой как, без ограничений, амин, или пиридин, или имидазольное кольцо, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры аддуктов кислот с солями включают в себя ацетаты (такие как образованные с уксусной кислотой или тригалогенуксусной кислотой; например, трифторуксусной кислотой), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, fumarаты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, гидроксиэтансульфонаты (например, 2-гидроксиэтансульфонаты), лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталенсульфонаты (например, 2-нафталенсульфонаты), никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, фенилпропионаты (например, 3-фенилпропионаты), фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (такие как образованные с серной кислотой), сульфонаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т. п.

[0148] Соединения настоящего изобретения, которые содержат кислотный фрагмент, такой как, без ограничений, фенол или карбоновая кислота, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Примеры солей оснований включают в себя соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с *N,N*-бис(дегидроабетил)этилендиамином), *N*-метил-*D*-глюкаминами, *N*-метил-*D*-гликамидами, трет-бутиламинами, а также соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т. п. Группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими агентами, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -иодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

[0149] В настоящем документе также предусмотрены пролекарства и сольваты соединений изобретения. Термин «пролекарство» в данном контексте означает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению вследствие метаболических или химических процессов с

образованием соединения настоящего изобретения или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений настоящего изобретения включают в себя, например, гидраты.

[0150] Соединения настоящего изобретения и их соли или сольваты могут существовать в их таутомерной форме (например, в форме амида или простого иминоэфира). Все такие таутомерные формы считаются частью настоящего изобретения. В настоящем документе любая изображенная структура соединения включает в себя его таутомерные формы.

[0151] Все стереоизомеры предложенных соединений (например, те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода в различных заместителях), включая энантиомерные формы и диастереомерные формы, считаются входящими в объем данного изобретения. Например, отдельные стереоизомеры соединений изобретения могут по существу не содержать других изомеров (например, в виде чистого или по существу чистого оптического изомера, имеющего определенную активность), или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми остальными или некоторыми другими стереоизомерами. Хиральные центры настоящего изобретения могут иметь S- или R-конфигурацию в соответствии с определением, указанным в рекомендациях Международного союза чистой и прикладной химии (IUPAC) от 1974 года. Рацемические формы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение методом хиральной колоночной хроматографии. Отдельные оптические изомеры могут быть получены из рацематов любым подходящим методом, включая, без ограничений, обычные методы, такие как, например, образование соли с оптически активной кислотой с последующей кристаллизацией.

[0152] Соединения настоящего изобретения после их получения предпочтительно выделяют и очищают с получением композиции, которая имеет массовое содержание, равное или более 90%, например, равное или более 95%, равное или более 99% соединений («по существу чистых» соединений), которую затем применяют или составляют в лекарственную форму так, как описано в настоящем документе. Такие «по существу чистые» соединения настоящего изобретения также считаются частью настоящего изобретения.

[0153] Предусмотрены все конфигурационные изомеры соединений настоящего изобретения, которые представлены в смеси или в чистой или по существу чистой форме. Определение соединений настоящего изобретения включает в себя как цис- (Z), так и транс- (E) алкеновые изомеры, а также цис- и транс-изомеры циклических углеводородных или гетероциклических колец.

[0154] В тексте описания группы и их заместители могут быть выбраны так, чтобы обеспечивать стабильные фрагменты и соединения.

[0155] В настоящем документе представлено более подробное описание определений конкретных функциональных групп и химических терминов. В контексте данного изобретения химические элементы обозначены в соответствии с периодической таблицей элементов по версии CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75-е изд., внутренняя обложка, а конкретные функциональные группы по существу имеют определения, описанные в указанном источнике. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и их реакционная способность описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999), содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

[0156] Определенные соединения настоящего изобретения могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Данное изобретение предусматривает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси как входящие в объем данного изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметричные атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси считаются включенными в данное изобретение.

[0157] В соответствии с настоящим изобретением могут применяться изомерные смеси, содержащие любое из различных изомерных соотношений. Например, если объединены только два изомера, то данным изобретением предусмотрены смеси, содержащие изомерные соотношения 50 : 50, 60 : 40, 70 : 30, 80 : 20, 90 : 10, 95 : 5, 96 : 4, 97 : 3, 98 : 2, 99 : 1 или 100 : 0. Специалистам в данной области техники понятно, что аналогичные соотношения предусмотрены и для более сложных смесей изомеров.

[0158] Настоящее изобретение также включает в себя меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям, описанным в настоящем документе, за исключением того факта, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения настоящего изобретения, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. В объем данного изобретения входят соединения настоящего изобретения или их энантиомеры, диастереомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов. Некоторые соединения настоящего изобретения с изотопной меткой, например, те, в которые внедрены такие радиоактивные изотопы как ^3H и ^{14}C , пригодны для анализов распределения лекарственного вещества и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т. е. ^3H , и углерода-14, т. е. ^{14}C являются особенно предпочтительными благодаря простоте их получения и обнаружения. Дополнительно замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение требуемых доз, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах это может быть предпочтительно. Соединения с изотопной меткой обычно могут быть получены при осуществлении таких же способов, которые описаны на схемах и/или в примерах, приведенных ниже, посредством замены реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой.

[0159] Если, например, требуется определенный энантиомер соединения настоящего изобретения, то его можно получить асимметричным синтезом или дериватизацией с использованием хирального вспомогательного вещества, причем полученную диастереомерную смесь разделяют и отщепляют вспомогательную группу с получением чистых требуемых энантиомеров. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа, или кислотную функциональную группу, такую как карбоксил, то диастереомерные соли получают с соответствующей оптически активной кислотой или основанием, с последующим разделением полученных диастереомеров с помощью фракционной кристаллизации или хроматографическими средствами, хорошо известными в данной области техники, и с последующим выделением чистых энантиомеров.

[0160] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть замещены любым числом заместителей или функциональных фрагментов. Обычно термин «замещенный» с

использованием предшествующего термина «необязательно» или без него, а также заместители, содержащиеся в формулах данного изобретения, относятся к замене водородных радикалов в данной структуре на радикал определенного заместителя. Если может быть замещено более одного положения в любой данной структуре более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, то в каждом положении заместители могут быть одинаковыми или различными. В настоящем документе термин «замещенный» включает в себя все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают в себя ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. В контексте данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в настоящем документе, которые удовлетворяют валентности указанных гетероатомов. Кроме того, данное изобретение никоим образом не ограничено допустимыми заместителями органических соединений. Комбинации заместителей и переменных, предусмотренные данным изобретением, предпочтительно представляют собой те, которые приводят к образованию стабильных соединений, пригодных для лечения, например, пролиферативных расстройств. Термин «стабильные» в настоящем документе предпочтительно относится к соединениям, которые обладают достаточной стабильностью для обеспечения возможности производства и которые сохраняют целостность соединения в течение достаточного периода времени для их обнаружения, и предпочтительно в течение достаточного периода времени, чтобы быть пригодными для целей, подробно описанных в настоящем документе.

[0161] В настоящем документе термин «рак» и эквивалентный термин «опухоль» относятся к состоянию, при котором у субъекта в обнаруживаемом количестве присутствуют аномально воспроизводящиеся клетки организма-хозяина. Рак может представлять собой злокачественный или незлокачественный рак. Рак или опухоли включают в себя, без ограничений, рак желчных протоков; рак головного мозга; рак молочной железы; рака шейки матки; хориокарциному; рак толстой кишки; рак эндометрия; рака пищевода; рак желудка; интраэпителиальные неоплазии; лейкозы; лимфомы; рак печени; рак легкого (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный); меланому; нейробластомы; рак ротовой полости; рак яичника; рак поджелудочной железы; рак предстательной железы; рак прямой кишки; рак почки; саркомы; рак кожи; рак яичка; рак щитовидной железы; а также другие карциномы и саркомы. Рак может быть первичным или метастатическим. Заболевания, отличные от рака, могут быть связаны с мутационным изменением компонента сигнальных путей Ras, и соединение, описанное в настоящем документе, может быть использовано для лечения таких нераковых заболеваний. Такие заболевания, отличные от рака, могут включать в себя: нейрофиброматоз; синдром Leopard; синдром Нунан; синдром Легиуса; синдром Костелло; сердечно-кожно-лицевой синдром; наследственный фиброматоз десны I типа; аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и капиллярную мальформацию — артериовенозную мальформацию.

[0162] В настоящем документе термин «эффективное количество» относится к любому количеству, которое является необходимым или достаточным для достижения или ускорения требуемого результата. В некоторых случаях эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. Терапевтически эффективное количество представляет собой любое количество, которое является необходимым или достаточным для ускорения или достижения требуемого биологического ответа у субъекта. Эффективное количество для любого конкретного применения может варьироваться в зависимости от таких факторов как заболевание или патологическое состояние, подлежащее лечению,

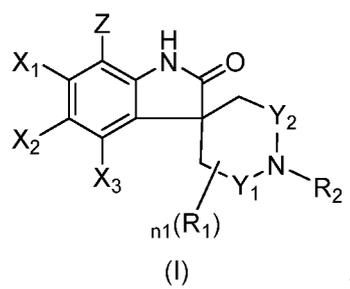
конкретный вводимый агент, размер субъекта или тяжесть заболевания или патологического состояния. Специалист в данной области техники может эмпирически определить эффективное количество конкретного агента без необходимости в излишних экспериментах.

[0163] В настоящем документе термин «субъект» относится к позвоночному животному. В одном варианте осуществления субъект представляет собой млекопитающее или виды млекопитающих. В другом варианте осуществления субъектом является человек. В других вариантах осуществления субъект представляет собой позвоночное животное, не являющееся человеком, включая, без ограничений, других приматов, лабораторных животных, сельскохозяйственных животных, беговых лошадей, одомашненных животных и не одомашненных животных.

Соединения

[0164] Описаны новые соединения, используемые как блокаторы калиевого канала Kv1.3. Авторами данной заявки неожиданно обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, демонстрируют высокие свойства ингибирования калиевого канала Kv1.3. Дополнительно авторы данной заявки неожиданно обнаружили, что соединения, описанные в настоящем документе, селективно блокируют калиевый канал Kv1.3 и не блокируют канал hERG и, следовательно, имеют требуемые профили безопасности в отношении воздействия на сердечно-сосудистую систему.

[0165] В одном аспекте описано соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил, галогенированный циклоалкил, OH, SH, алкокси, галогенированный алкокси, алкилтио или галогенированный алкилтио;

или альтернативно X_1 , и X_2 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 , и X_3 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой H, алкил, галогенированный алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

Y_1 отсутствует или представляет собой $C(R_1)_2$;

Y_2 отсутствует, или представляет собой $C(R_1)_2$, $C(R_1)_2(C=O)$, $C(R_1)_2C(R_1)_2$ или $C(R_1)_2C(R_1)_2(C=O)$;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_nOR_c$ или $(CR_4R_5)_nNR_cR_d$;

R_2 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n_2}(C=O)R_3$, $(CR_4R_5)_{n_2}(C=O)N(R_4)R_3$, SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил или гетероарил;

R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_c и R_d вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

каждый гетероцикл содержит 1–3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

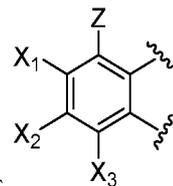
каждый из алкила, циклоалкила, гетероалкила, гетероцикла, арила и гетероарила в X_1 , X_2 , X_3 , Z, R_1 , R_2 или R_3 , где применимо, необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность;

n_1 представляет собой целое число от 0 до 4;

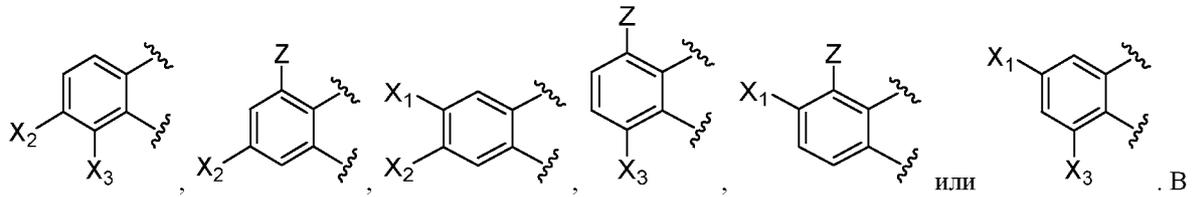
n_2 представляет собой целое число от 0 до 4; и

n_3 представляет собой целое число от 0 до 4.

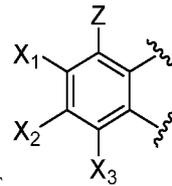
[0166] В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой H, галоген, CN, алкил, галогенированный алкил, циклоалкил или галогенированный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой OH, SH, алкокси, галогенированный алкокси, алкилтио или галогенированный алкилтио. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой H, галоген, фторированный алкил или алкил. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления X_1 представляет собой фторированный алкил или алкил. В других вариантах осуществления X_1 представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой H, F, Cl, Br, Me, CF_2H , CF_2Cl или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой H, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах реализации X_1 представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления X_1 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах



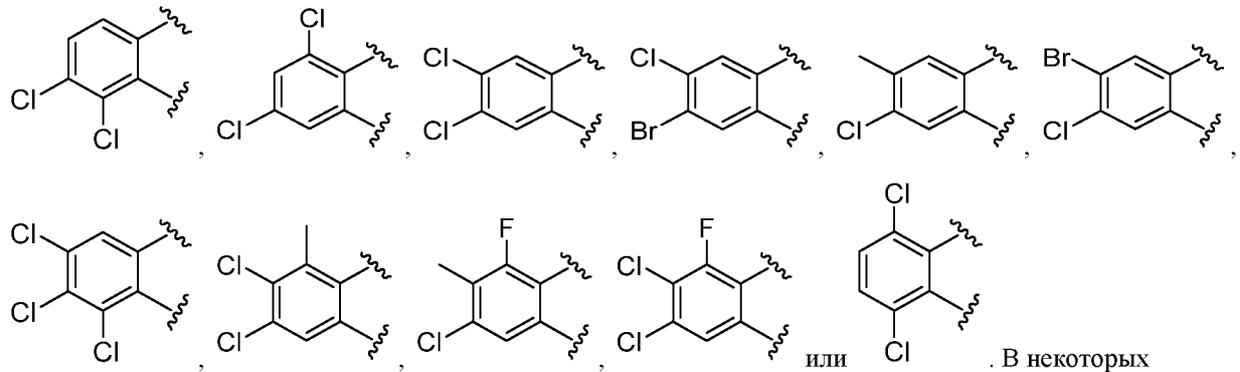
[0176] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент имеет структуру



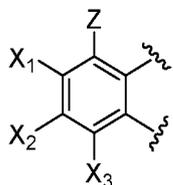
некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент



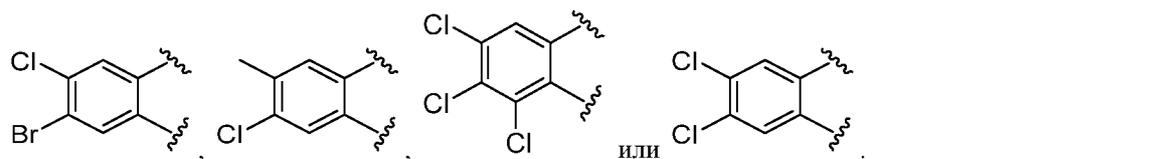
имеет структуру

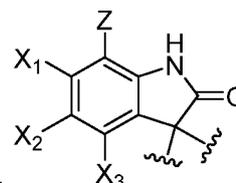


вариантах осуществления структурный фрагмент

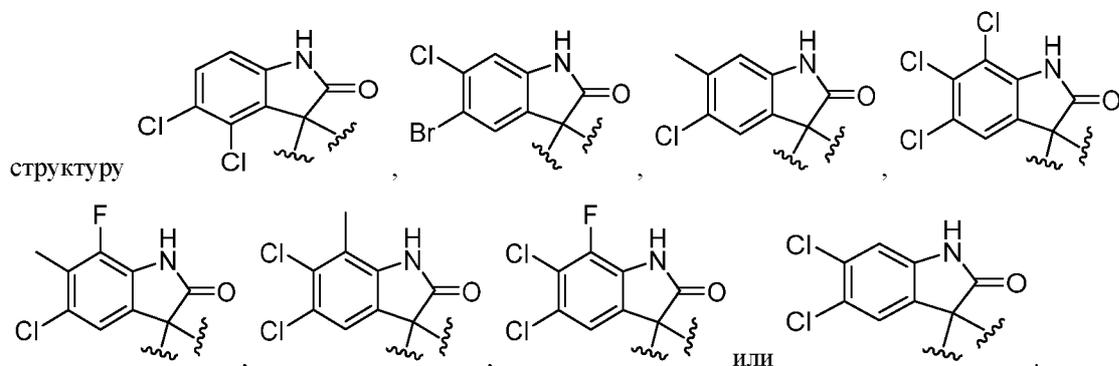


имеет структуру





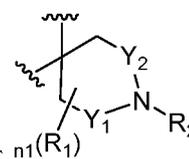
[0177] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент имеет



[0178] В некоторых вариантах осуществления Y_1 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой $C(R_1)_2$.

[0179] В некоторых вариантах осуществления Y_2 отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой $C(R_1)_2C(R_1)_2$. В некоторых вариантах осуществления Y_2 представляет собой $C(R_1)_2(C=O)$ или $C(R_1)_2C(R_1)_2(C=O)$.

[0180] В некоторых вариантах осуществления Y_1 и Y_2 каждый независимо отсутствуют или представляют собой $C(R_1)_2$. В некоторых вариантах осуществления Y_1 отсутствует и Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$. В некоторых вариантах осуществления Y_1 представляет собой $C(R_1)_2$ и Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$.



[0181] В некоторых вариантах осуществления структурный фрагмент имеет структуру



фрагмент имеет структуру

В некоторых вариантах осуществления

структурный фрагмент имеет структуру

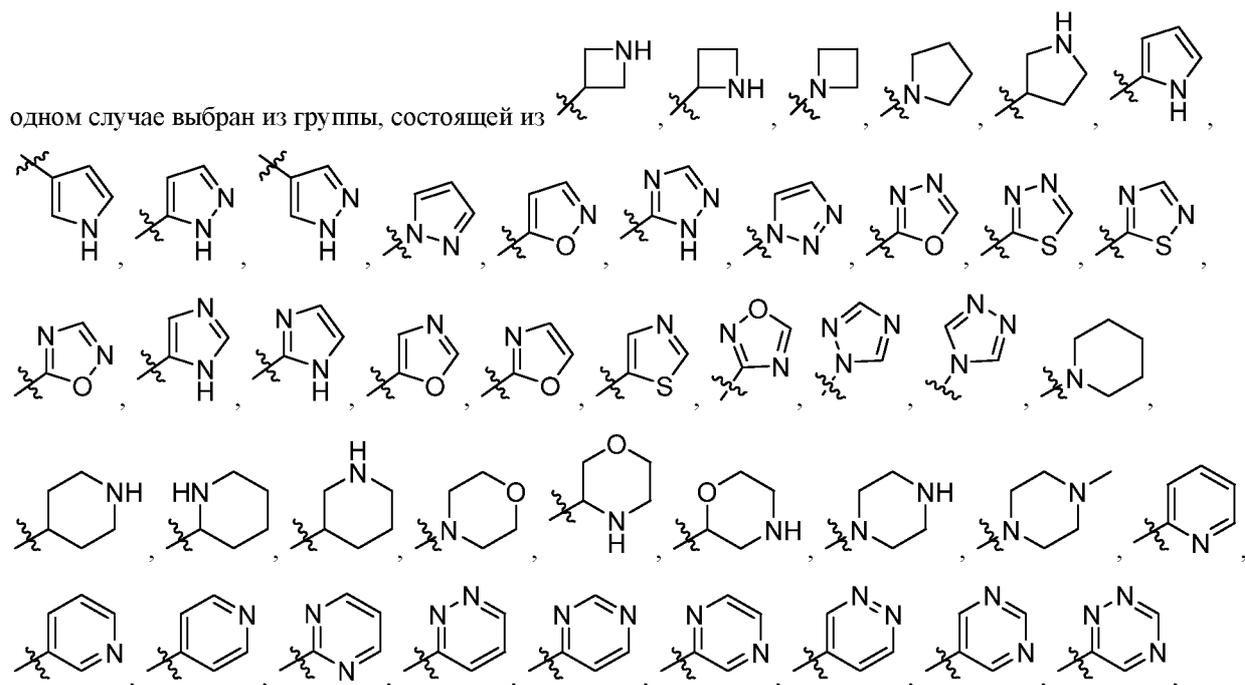
[0182] В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 0. В некоторых вариантах осуществления n_1 представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно

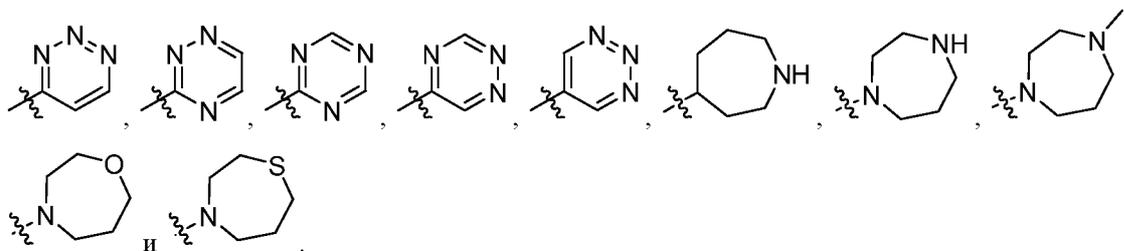
0 или 1. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 1. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 2. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 3.

[0183] В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, алкил, циклоалкил, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, насыщенный гетероцикл $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой H, алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой H или алкил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкила включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, пентил, гексил, гептил и октил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой циклоалкил. Не имеющие ограничительного характера примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген. Не имеющие ограничительного характера примеры галогена включают в себя F, Cl, Br и I.

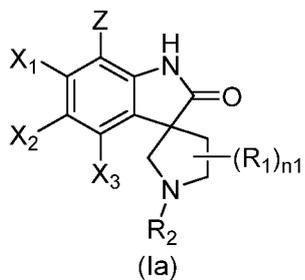
[0184] В некоторых вариантах осуществления R_1 в одном или более случаях представляет собой $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_1 в одном или более случаях представляет собой OR_c , NR_cR_d , $-CH_2OR_c$, $-CH_2NR_cR_d$, $-CH_2CH_2OR_c$ или $-CH_2CH_2NR_cR_d$. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой NH_2 , CH_2NH_2 или $CH_2CH_2NH_2$. В других конкретных вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой OH, CH_2OH или CH_2NH_2 .

[0185] В других вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой необязательно замещенный 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в





[0186] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет структуру формулы Ia:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

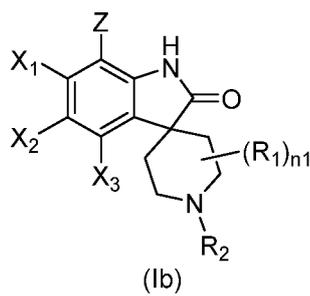
Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ; и

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

[0187] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CN, OR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой арил или гетероарил.

[0188] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 0 или 1.

[0189] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет структуру формулы Ib:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ; и

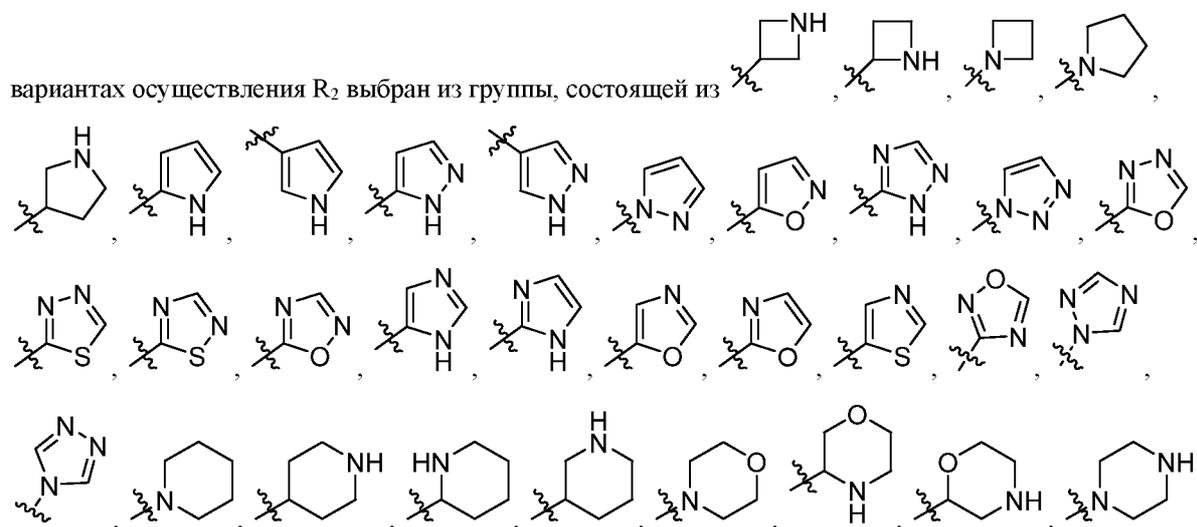
R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

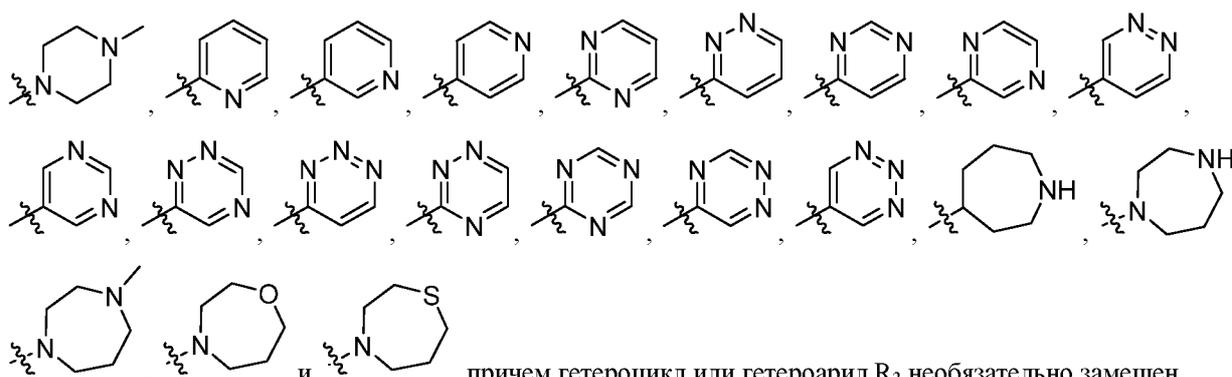
[0190] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CN, OR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой арил или гетероарил.

[0191] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 0 или 1.

[0192] В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой алкил, циклоалкил или гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой алкил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкила включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, пентил, гексил, гептил и октил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой циклоалкил. Не имеющие ограничительного характера примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

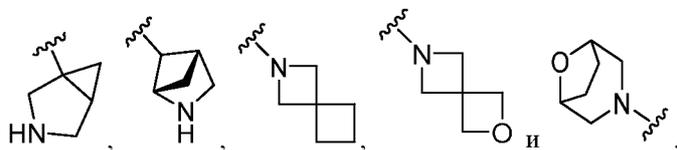
[0193] В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой арил. В некоторых





, причем гетероцикл или гетероарил R_2 необязательно замещен алкилом, ОН, оксо или $(C=O)C_{1-4}$ алкилом, где позволяет валентность.

[0194] В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил. Примеры бициклоалкильных групп включают, без ограничений, адамантил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[2.1.1]гексил, октагидропенталенил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[3.3.3]ундеканил, декагидронафталинил, бицикло[3.2.0]гептил, октагидро-1*H*-инденил, бицикло[4.2.1]нонанил и т. п. Примеры спиро-бициклоалкильных групп включают, без ограничений, спиро[4.4]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[5.5]ундецил, спиро[3.5]нонил, спиро[4.5]децил и т. п. Термин «гетеробициклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к бициклоалкильной группе, как определено в настоящем документе, в которой один или более составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. Термин «гетероспироалкил», используемый в настоящем документе, относится к спироалкильной группе, как определено в настоящем документе, в которой один или более составляющих атомов углерода заменены азотом, кислородом или серой. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из



[0195] Еще в других вариантах осуществления, R_2 представляет собой $(CR_4R_5)_n(C=O)R_3$ или $(CR_4R_5)_n(C=O)NR_3R_4$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $CH_2(C=O)R_3$, $CH_2CH_2(C=O)R_3$, $(C=O)R_3$, $CH_2(C=O)NR_3R_4$ или $(C=O)NR_3R_4$.

[0196] В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой H, алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил. Не имеющие ограничительного характера примеры алкила включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, пентил, гексил, гептил и октил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой циклоалкил. Не имеющие ограничительного характера примеры циклоалкила включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

[0197] В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой необязательно замещенный 4-, 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, содержащий 1–3 гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой арил. В некоторых

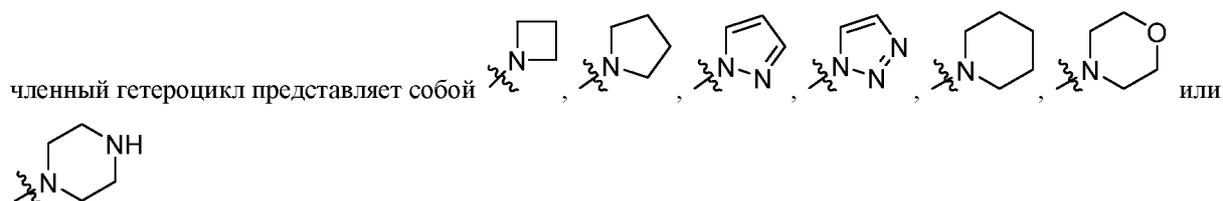
оксо, $C(=O)R_c$, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, и $(CR_4R_5)_{n3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность.

[0200] В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой SO_2R_c или $SO_2NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $(CR_4R_5)_{n2}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n2}(CR_4)((CR_4R_5)_{n3}OR_c)_2$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n2}OR_c$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n2}(CR_4)((CR_4R_5)_{n3}OR_c)_2$, $(CR_4R_5)_{n2}COOR_c$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n2}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n2}NR_c(C=O)R_d$. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_2 выбран из группы, состоящей из SO_2Me , SO_2NHMe , SO_2NMe_2 , SO_2NHEt , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2OMe , $CH_2CH(CH_2OH)_2$, $CH_2CH(CH_2CH_2OH)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_2OH)_2$, $(C=O)CH_2OH$, $(C=O)CH_2CH_2OH$, $(C=O)CH_2CH(CH_2OH)_2$, $(C=O)CH_2CH(CH_2CH_2OH)_2$, $(C=O)CH_2CH_2CH(CH_2OH)_2$, CH_2COOH , CH_2CH_2COOH , CH_2COOMe , $(C=O)CH_2NH_2$, $(C=O)NH_2$, $(C=O)CH_2NHMe$, $(C=O)NMe_2$, $CH_2NH(C=O)Me$ и $NH(C=O)Et$.

[0201] В некоторых вариантах осуществления R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 . В других конкретных вариантах осуществления R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H и H, H и Me, Me и Me, H и Et, Me и Et, или Et и Et. В некоторых вариантах осуществления R_4 и R_5 по меньшей мере в одном случае независимо представляет собой арил или гетероарил.

[0202] В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил или насыщенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой арил или гетероарил.

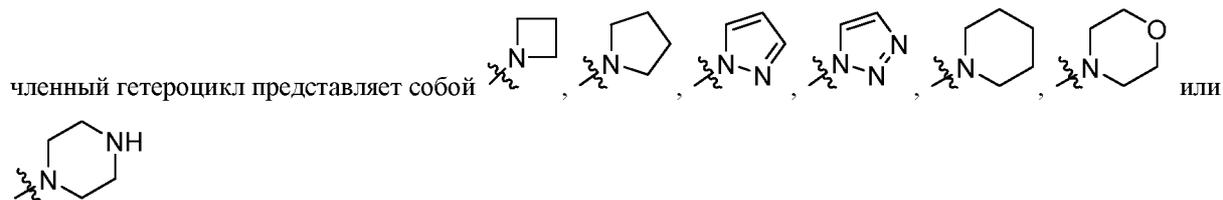
[0203] В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b , взятые вместе с атомом азота, соединены с образованием гетероцикла, содержащего атом азота, и 0–3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b , взятые вместе с атомом азота, соединены с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероцикла. Не имеющие ограничительного характера примеры 4-, 5- или 6-членного гетероцикла включают в себя азетидин, пирролидин, пиперидин и пиперазин. В некоторых конкретных вариантах осуществления 4-, 5- или 6-



[0204] В некоторых вариантах осуществления R_c и R_d в каждом случае независимо представляет собой H или алкил. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_c и R_d в каждом случае независимо представляет собой H, CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R_c и R_d в каждом случае независимо представляет собой циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_c и R_d в каждом случае независимо представляет собой арил или гетероарил.

[0205] В некоторых вариантах осуществления R_c и R_d взятые вместе с атомом азота, они соединены с образованием гетероцикла, содержащего атом азота, и 0–3 дополнительных гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления R_c и R_d взятые

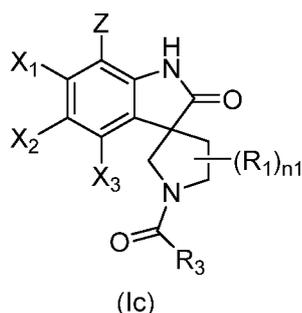
вместе с атомом азота, они соединены с образованием 4-, 5- или 6-членного гетероцикла. Не имеющие ограничительного характера примеры 4-, 5- или 6-членного гетероцикла включают в себя азетидин, пирролидин, пиперидин и пиперазин. В некоторых конкретных вариантах осуществления 4-, 5- или 6-



[0206] В некоторых вариантах осуществления n_2 представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_2 представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_2 равно 0. В некоторых вариантах осуществления n_2 равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n_2 равно 1. В некоторых вариантах осуществления n_2 равно 3 или 4.

[0207] В некоторых вариантах осуществления n_3 представляет собой целое число от 0 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_3 представляет собой целое число от 1 до 3. В некоторых вариантах осуществления n_3 равно 0. В некоторых вариантах осуществления n_3 равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления n_3 равно 1. В некоторых вариантах осуществления n_3 равно 3 или 4.

[0208] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I имеет структуру формулы Ic:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$; и

R_3 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил; и причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

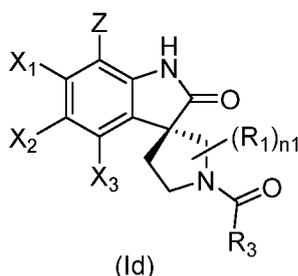
[0209] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CN, OR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае

независимо представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой арил или гетероарил.

[0210] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 0 или 1.

[0211] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой циклоалкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.

[0212] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I имеет структуру формулы Id:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$; и

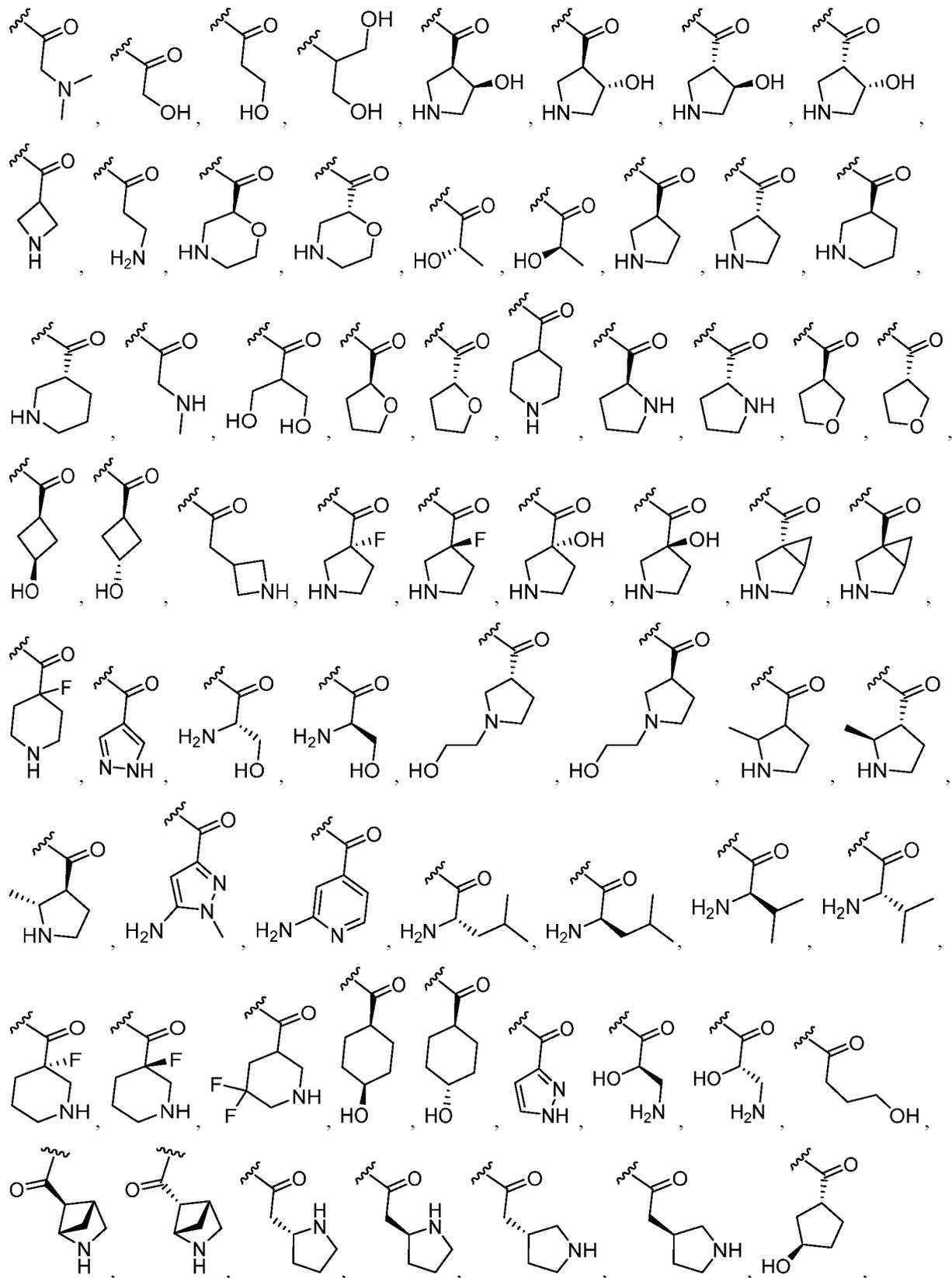
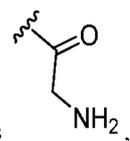
R_3 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил; и причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

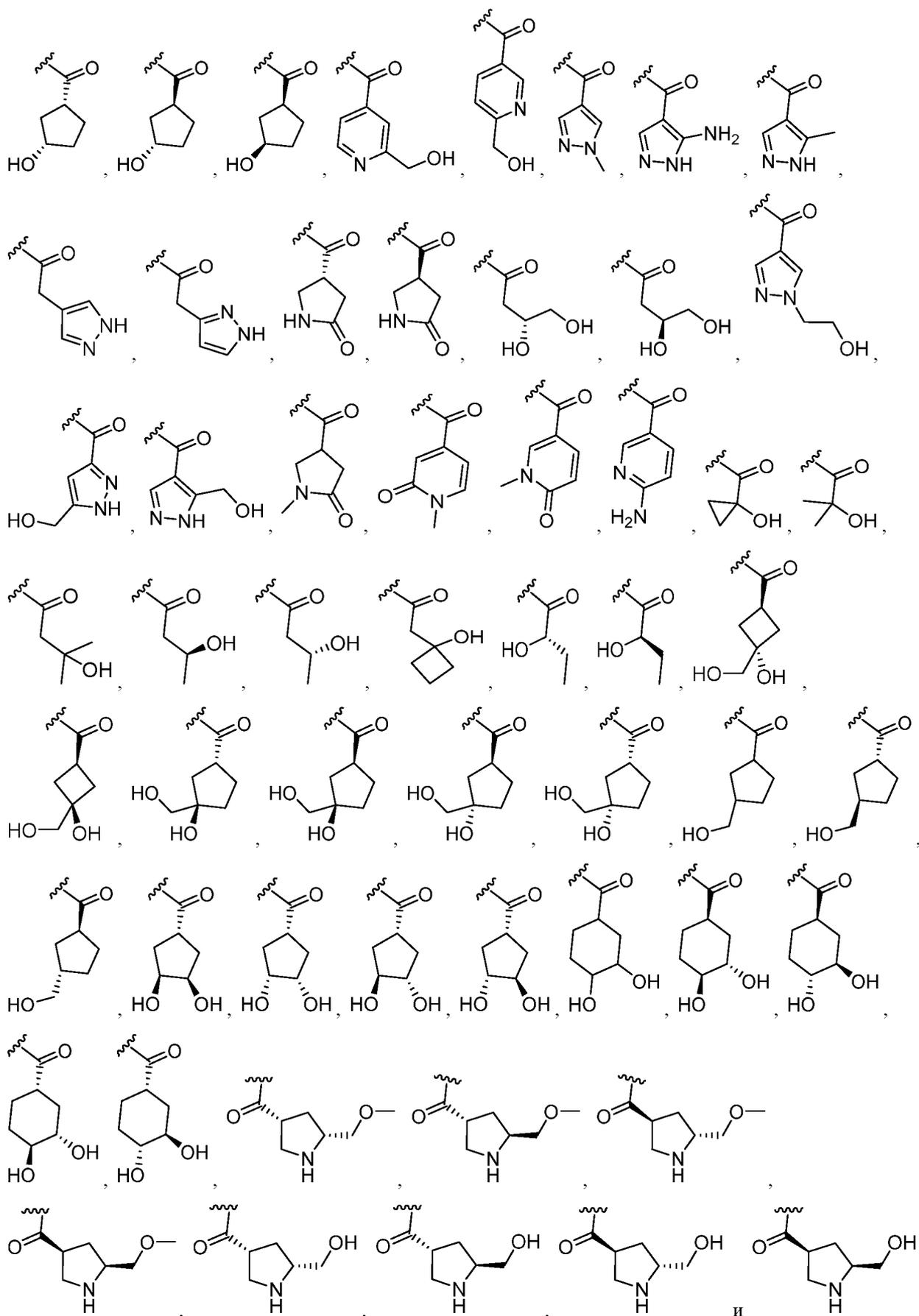
[0213] В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 . В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CN, OR_a или NR_aR_b . В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае независимо представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой циклоалкил или гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления R_a и R_b в каждом случае представляет собой арил или гетероарил.

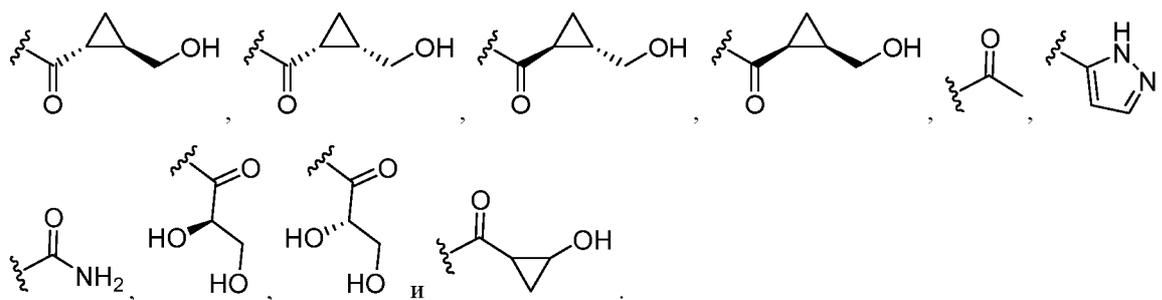
[0214] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой алкил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$. В некоторых вариантах осуществления R_1 по меньшей мере в одном случае представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления n_1 равно 0 или 1.

[0215] В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой циклоалкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой арил или гетероарил, необязательно замещенный 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность. В некоторых конкретных вариантах осуществления R_3 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.

[0216] В некоторых конкретных вариантах осуществления R₂ выбран из группы, состоящей из







[0219] В некоторых вариантах осуществления алкил, циклоалкил и гетероалкил в X_1 , X_2 и X_3 необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления алкил, циклоалкил, гетероалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в Z необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в R_1 необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в R_2 необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность. В некоторых вариантах осуществления алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил в R_3 необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность.

[0220] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I выбрано из группы, состоящей из соединений 1–159, как показано в таблице 1 ниже.

Сокращения

ACN	Ацетонитрил
Woc или woc	Трет-бутоксикарбонил
DBU	1,8-Диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	Дихлорметан
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EA	Этилацетат
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид

НОВТ	Гидроксibenзотриазол
MeOH	Метанол
NMO	N-метилморфолин-N-оксид
PE	Петролейный эфир
PMB	Параметоксibenзил
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран

Способы получения

[0221] Ниже представлены общие схемы синтеза для получения соединений настоящего изобретения. Представленные схемы являются иллюстративными и не предназначены для ограничения возможных технологий, которые может использовать специалист в данной области техники для получения соединений, описанных в настоящем документе. Другие способы очевидны для специалистов в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть осуществлены в другой последовательности или порядке для получения требуемого соединения(й). Все документы, процитированные в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Например, следующие реакции являются иллюстрациями, но не ограничениями получения некоторых исходных материалов и соединений, описанных в настоящем документе.

[0222] На схемах 1–6 ниже описаны пути синтеза, которые можно использовать для синтеза соединений настоящего изобретения, например, соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Специалисты в данной области техники могут предположить различные модификации предложенных способов для достижения результатов, аналогичных тем, которые получены по изобретению и описаны ниже. В вариантах реализации, представленных ниже, в качестве примеров описан путь синтеза с использованием соединений, имеющих структуру формулы I, или их предшественников. Общие пути синтеза, описанные на схемах 1–6, а также примеры, описанные ниже в разделе «Примеры», иллюстрируют способы, применяемые для получения соединений, описанных в настоящем документе.

[0223] Соединение I-1, как показано на схеме 1, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или коммерчески доступно. Заместители, показанные на схеме 1, определены в настоящем документе. Изатин I-1 можно подвергнуть реакции с триметилсилилметилом Гриньяра с образованием I-2. I-2 может подвергаться элиминированию в присутствии кислоты Льюиса, такой как эфират трифторида бора, с образованием метилен индолинона I-3. 1,3-диполярное циклоприсоединение I-3 с дипольным предшественником I-4 образует спироциклическую систему I-5. Если R₁ не представляет собой H, получают смесь региоизомеров. Удаление N-бензильной группы может быть достигнуто с использованием 1-хлорэтилхлорформиата или каталитического гидрогенолиза с получением I-6, предшественника многих соединений по данному изобретению. В некоторых случаях необходимо защитить азот индолинона для проведения реакций на основном азоте. Этого можно достичь путем взаимодействия I-5 с защитным реагентом, таким как параметоксibenзилхлорид, и основанием, таким как карбонат калия, необязательно в присутствии йодида калия, с получением I-5a. Затем азот пирролидина I-5a удаляют таким же образом, как и для I-5, с получением I-6a.

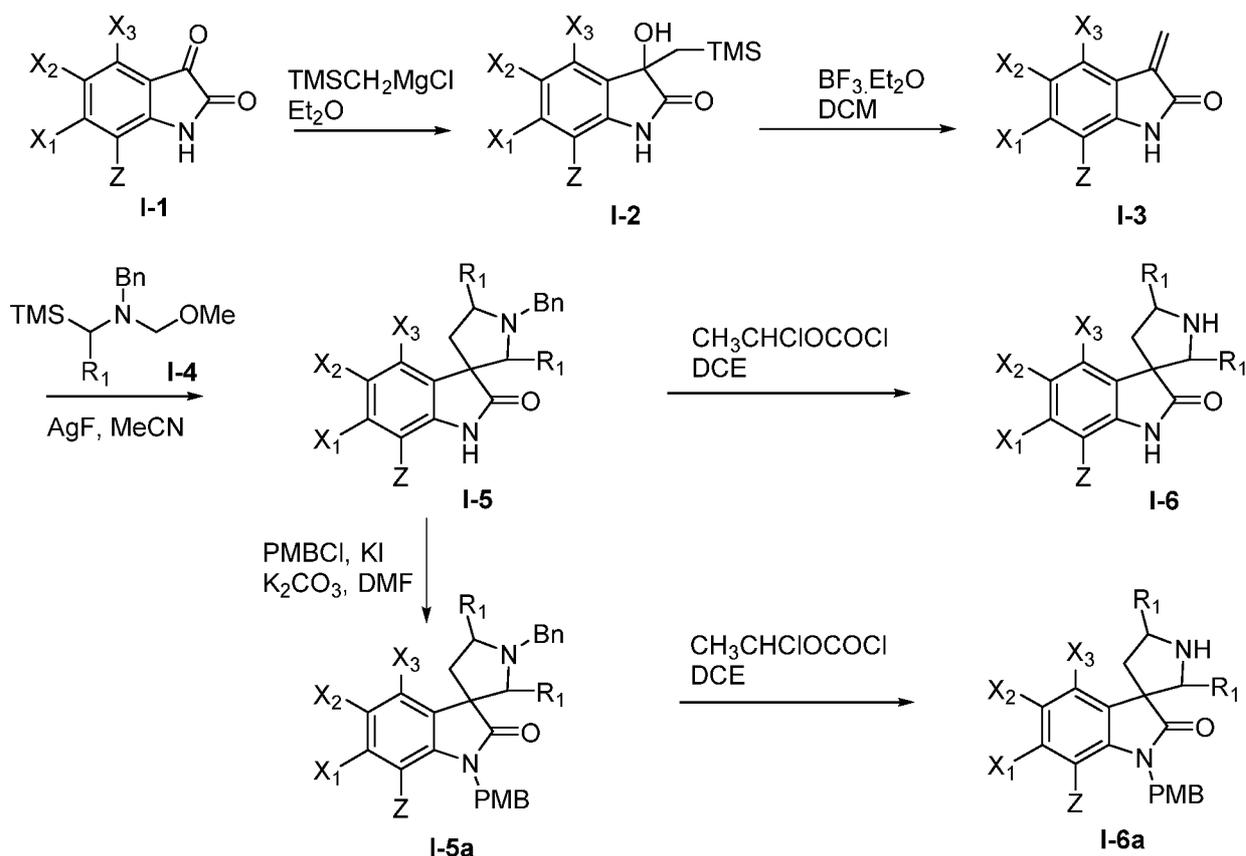


Схема 1

[0224] Альтернативно, I-6 может быть получен путем, показанным на схеме 2. Соединение I-7, как показано на схеме 2, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или коммерчески доступно. Заместители, показанные на схеме 2, определены в настоящем документе. Фенилуксусный эфир 7 можно подвергнуть реакции с нитрующим реагентом, таким как смесь серной и азотной кислот, что позволяет получить I-8. I-8 преобразуется в ненасыщенный эфир I-9 при нагревании с водным формальдегидом и основанием, таким как карбонат калия. Циклоприсоединение I-9 с 1,3-дипольным предшественником I-4 и кислотой, такой как TFA, в апротонном растворителе, таком как THF, позволяет получить пирролидин I-10. Если R₁ не представляет собой H, получают смесь региоизомеров. Нитрогруппа I-10 восстанавливается путем реакции с восстанавливающим реагентом, таким как цинк и соляная кислота, что приводит к циклизации до спироиндолинона I-5. Удаление N-бензильной группы, как описано на схеме 1, с использованием 1-хлорэтилхлорформиата позволяет получить I-6.

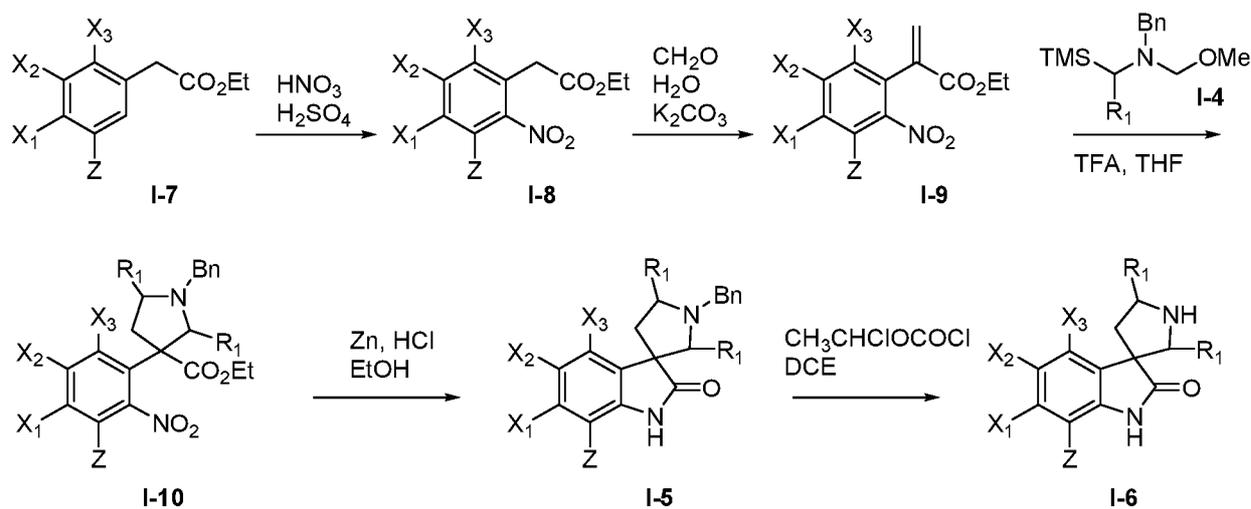


Схема 2

[0225] Третий путь к спироциклической системе, показанной на схеме 3, также может обеспечить доступ к соединениям, замещенным по каждому атому углерода в пирролидиновом кольце, начиная с подходящим образом замещенного индола I-11. Соединение I-11, как показано на схеме 3, может быть получено любым способом, известным в данной области, и/или коммерчески доступно. Заместители, показанные на схеме 3, определены в настоящем документе. Формилирование I-11 в условиях Вильсмайера с помощью DMF и оксихлорида фосфора позволяет получить I-12. I-12 конденсируется с ниторалканом, который также действует как растворитель, в присутствии катализатора, такого как ацетат аммония, с образованием нитроалкена I-13a (R_1 представляет собой замещенную группу, такую как алкил). Аналогичным образом, реакция с использованием нитрометана позволяет получить незамещенный нитроалкен I-13b. Восстановление I-13a и I-13b осуществляется в два этапа: сначала восстановление двойной связи борогидридом натрия, а затем восстановление нитрогруппы металлом, таким как цинк, в кислом растворителе, таком как уксусная кислота, с образованием триптаминов I-15a или I-15b. Замена на углерод, присоединенный к индольному кольцу, достигается путем взаимодействия I-13b с реагентом Гриньяра R_1MgBr в эфирном растворителе, таком как THF с образованием I-14. Восстановление I-14 цинком и уксусной кислотой позволяет получить триптамин I-15c. Циклизация Пикте-Шпенглера I-15a или I-15c формальдегидом с последующей защитой амина, такой как Boc, позволяет получить β -карболины I-16a и I-16c соответственно. Циклизация I-15b с альдегидом R_1CHO , необязательно с кислотным катализатором, таким как серная кислота, с последующей защитой Boc, позволяет получить I-16b. Обработка β -карболинов I-16a, I-16b, I-16c N-бромсукцинимидом в воде и уксусной кислоте приводит к перегруппировке в спироциклическую систему. После удаления защитной группы получают замещенные спиропирролидины I-6b, I-6c, I-6d, каждый раз в виде одного региоизомера. Пирролидины с замещением у двух или трех разных атомов углерода можно получить, комбинируя эти пути, показанные на схеме 3.

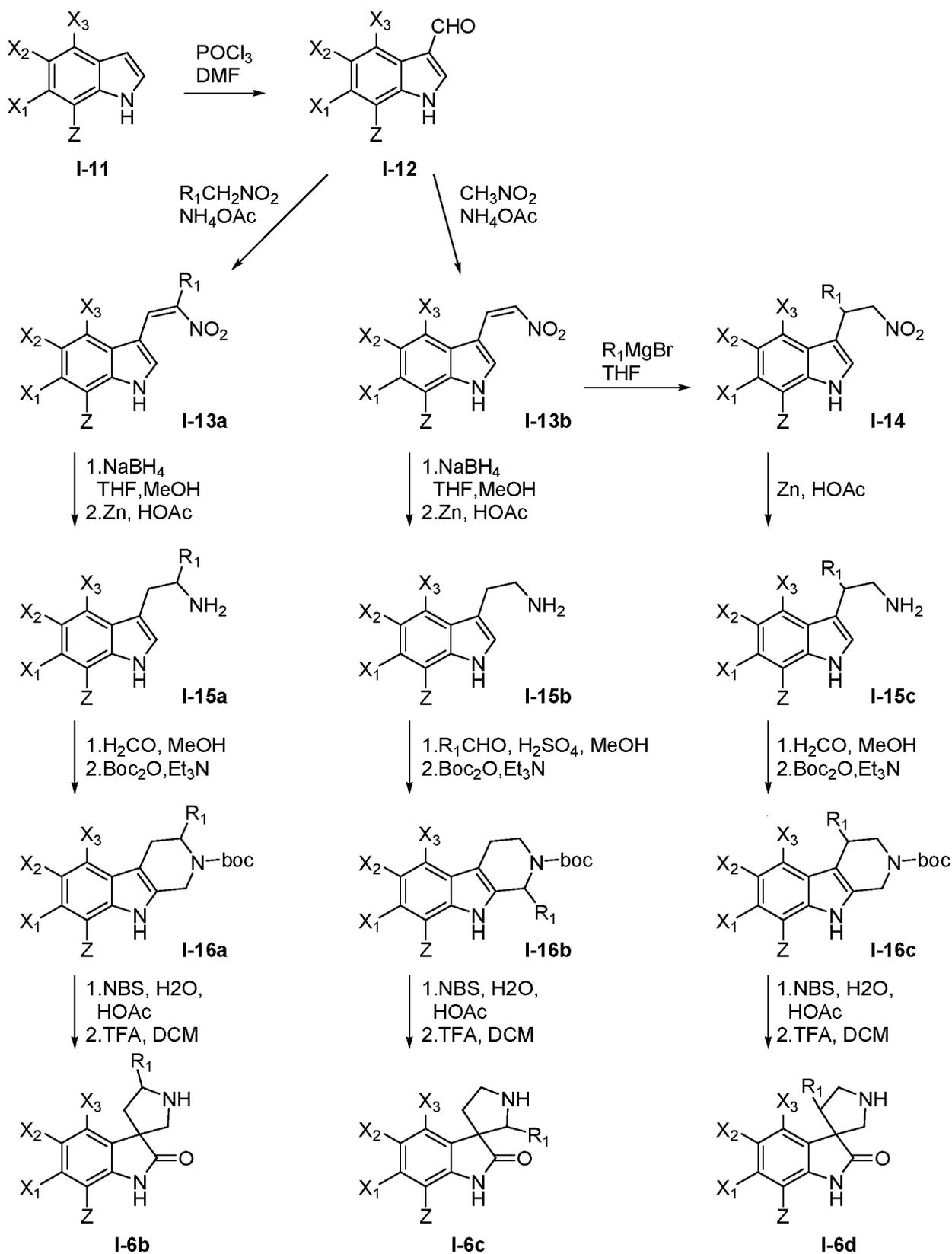


Схема 3

[0226] Энантиоселективный синтез спироиндолинового ядра можно осуществить с использованием метода, описанного в Mukaiyama et al., Chem. Eur. J. 2014, 20, 13583-13588, как показано на схеме 4. Соединение I-1, как показано на схеме 4, может быть получено любым способом, известным в данной области техники и/или коммерчески доступно. Заместители, показанные на схеме 4, определены в

настоящем документе. Подходящим образом замещенный изатин I-1 сначала защищают по азоту с помощью такой группы, как бензил или PMB, с получением I-17. Реакция I-17 с ацetalдегидом и основанием, таким как DBU, в растворителе, таком как THF, при охлаждении до низкой температуры, например $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, позволяет получить альдольный продукт I-18. Дегидратация I-18 в кислых условиях, таких как серная кислота, в смеси растворителей, содержащей уксусную кислоту, воду и THF, позволяет получить еналь I-19. Асимметричное присоединение нитрометана по Михаэлю к I-19 с использованием *R*-хирального вспомогательного вещества I-21 в изопропанолсодержащей воде позволяет получить I-20, обогащенный *S*-энантимером. Обработка I-20 цинком в уксусной кислоте и этаноле приводит к восстановлению нитрогруппы, циклизации до имина и дальнейшему восстановлению с образованием спироциклического пирролидина I-5aS в виде *S*-энантимера. Удаление защитной группы PMB можно проводить либо до, либо после дальнейшей обработки амина в кислых условиях, например, с использованием смеси трифторметансульфоновой кислоты и трифторуксусной кислоты с получением I-5S.

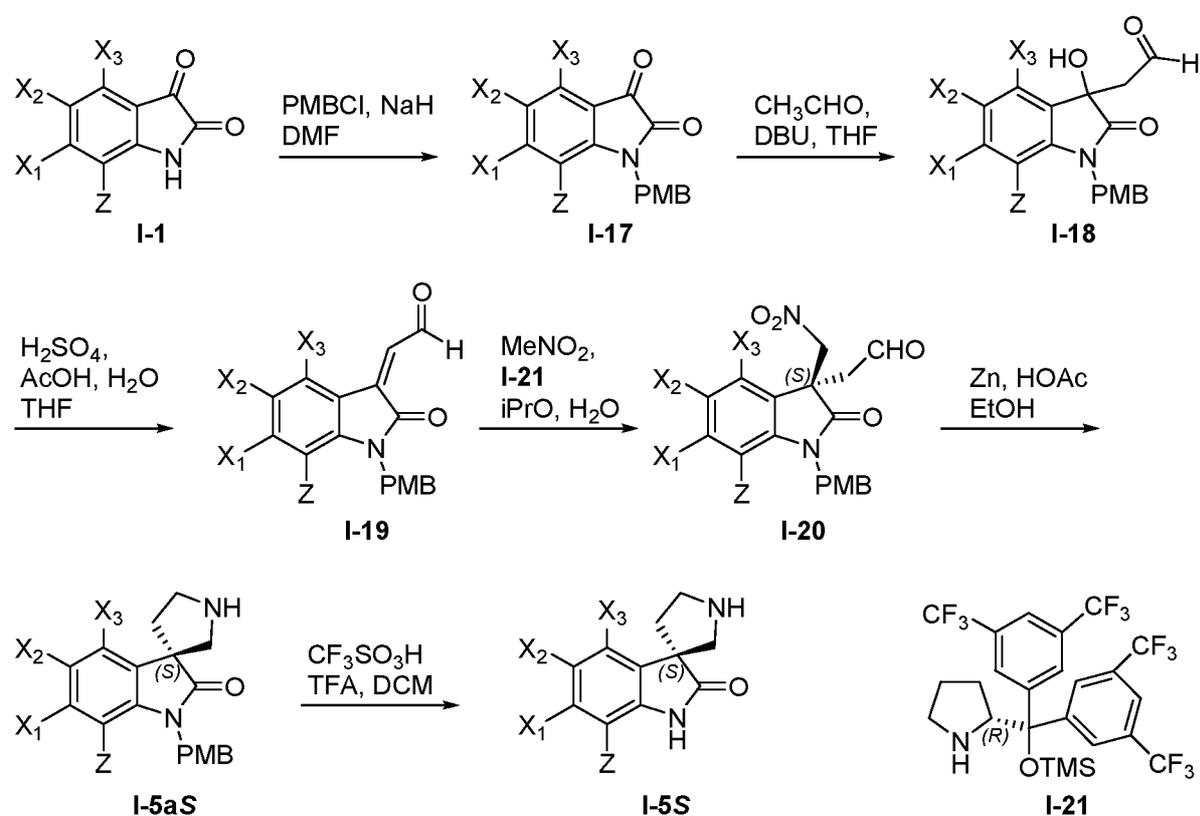


Схема 4

[0227] Spiropiperidines are synthesized from indolizones, such as compound I-22, which are either commercially available or can be obtained by methods known in the corresponding literature, as shown in scheme 5. Substituents, shown in scheme 5, are defined in this document. Appropriately substituted indolizone I-22 undergoes reaction with *N*-*tert*-bis(2-chloroethyl)amine in the presence of a base, such as sodium hydride, in an inert solvent, such as THF, to form spiropiperidine I-23. Removal of the *tert*-Bu group under standard conditions allows the synthesis of I-24.

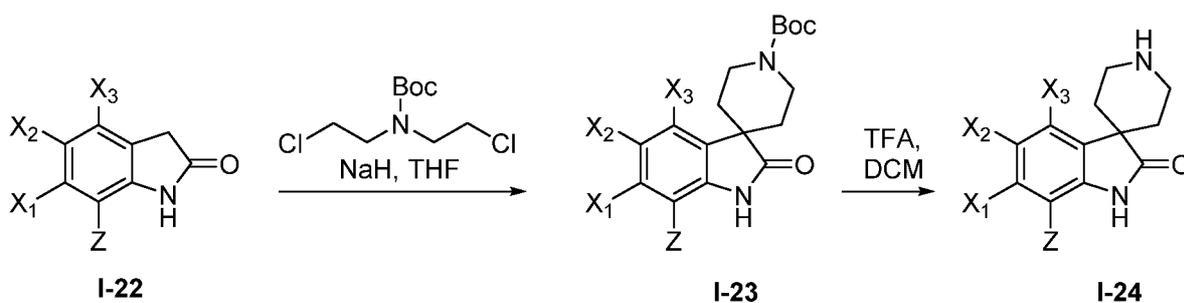


Схема 5

[0228] Соединения с кольцом спиропирролидона вместо спиропирролидина могут быть получены реакционной последовательностью, показанной на схеме 6. Заместители, показанные на схеме 6, определены в настоящем документе. Подходящим образом замещенный изатин I-1 сначала защищают по азоту такой группой, как бензил или *p*-метоксibenзил. Защищенный изатин I-17 конденсируют с цианоацетатом, таким как метилцианоацетат, и аминным основанием, таким как пиперидин, с получением I-25. Присоединение по Михаэлю нитрометана, который применяют в качестве растворителя, в присутствии основания, такого как пиперидин, позволяет получить I-26. Нагревание I-26 щелочью, такой как гидроксид калия, в воде и спирте вызывает гидролиз и декарбоксилирование до нитрила I-27. Гидролиз I-27 до первичного амида I-28 проводят с использованием ацетамида и хлорида палладия в водном THF. Восстановление нитрогруппы в I-28 цинком в уксусной кислоте приводит к циклизации до спиропирролидона I-29. I-29 может быть *N*-алкилирован R_3X в стандартных условиях и может быть снята защита с получением I-30.

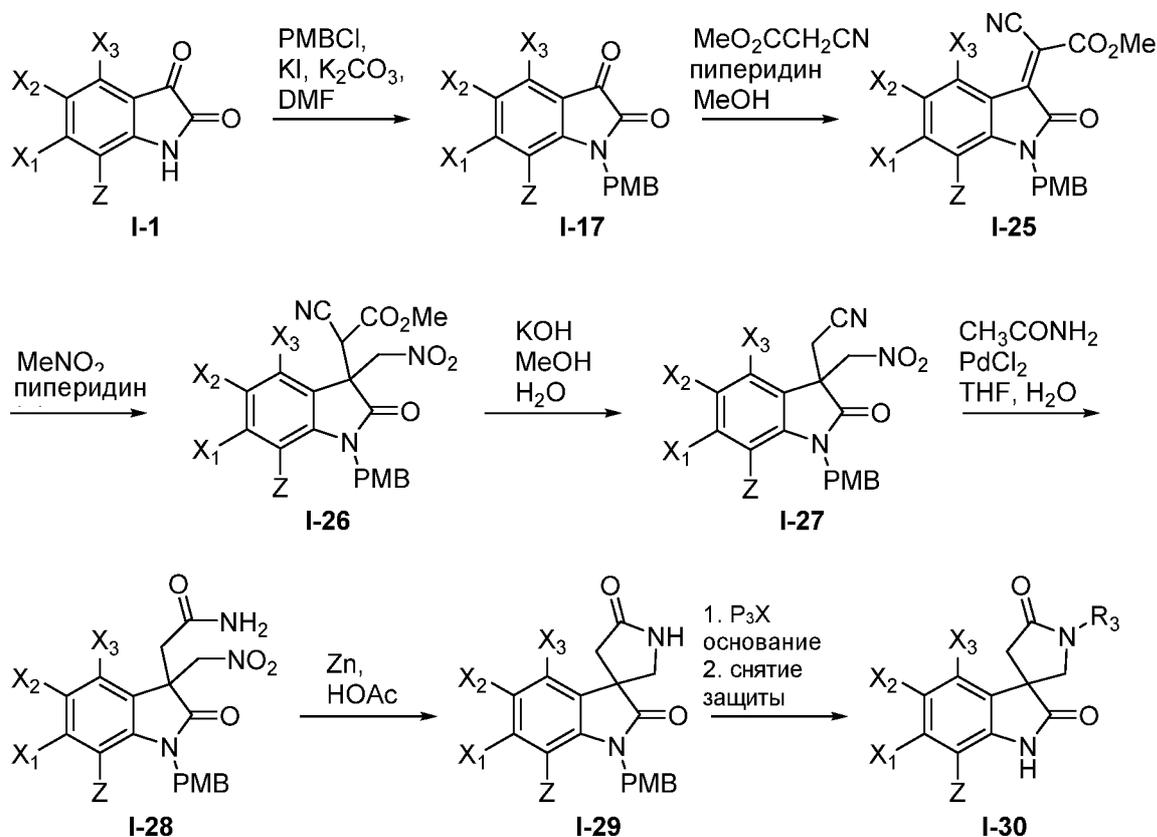


Схема 6

Фармацевтические композиции

[0229] В данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0230] В еще одном аспекте в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы I, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

[0231] В определенных вариантах осуществления композиция представлена в форме гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли. Композиция может быть введена субъекту любым подходящим способом введения, включая, без ограничений, пероральный и парентеральный.

[0232] Выражение «фармацевтически приемлемый носитель» в настоящем документе означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке рассматриваемого фармацевтического агента от одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава и безвредным для пациента. Некоторые примеры материалов, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают в себя сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и свечные воски; масла, такие как растительное арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. Термин «носитель» означает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым объединяют активный ингредиент для облегчения применения. Компоненты фармацевтических композиций также являются способными к смешиванию с соединениями настоящего изобретения и друг с другом таким образом, что отсутствует взаимодействие, которое существенно ухудшает требуемую фармацевтическую эффективность.

[0233] Как указано выше, определенные варианты осуществления предложенных фармацевтических агентов могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемая соль» в данном отношении относится к солям соединений настоящего изобретения с относительно нетоксичными неорганическими и органическими кислотами. Такие соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений изобретения или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения изобретения в форме его свободного основания с приемлемой органической или неорганической кислотой и выделения образовавшейся соли. Характерные соли включают в себя гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные,

лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, fumarатные, сукцинатные, тартратные, нафтиллатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т. п. См., например, Berge et al., (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1–19 (которая полностью включена в настоящий документ путем ссылки).

[0234] Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают в себя обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, полученные из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, к таким обычным солям относятся производные неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т. п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памосевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, fumarовая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и т. п.

[0235] В других случаях соединения настоящего изобретения могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, следовательно, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в этих случаях относится к солям присоединения относительно нетоксичных неорганических и органических оснований с соединениями настоящего изобретения. Такие соли точно так же могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Характерные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают в себя соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п. Характерные органические амины, пригодные для получения солей присоединения оснований, включают в себя этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. См., например, Berge et al. (выше).

[0236] В композициях также могут присутствовать смачивающие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия, стеарат магния и сополимер полиэтиленоксида-полибутиленоксида, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытий, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0237] Составы настоящего изобретения включают в себя те, которые подходят для перорального, назального, местного (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректального, вагинального и/или парентерального введения. Лекарственные формы могут быть удобно представлены в единичной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, известными в области фармацевтики. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от реципиента, подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной лекарственной формы, обычно представляет собой такое количество соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект. Обычно из 100% указанное количество составляет от примерно 1% до примерно 99% активного ингредиента, предпочтительно от примерно 5% до примерно 70%, наиболее предпочтительно от примерно 10% до примерно 30%.

[0238] Способы получения этих составов или композиций включают в себя стадию приведения в контакт соединения настоящего изобретения с носителем и необязательно одним или более вспомогательными ингредиентами. Обычно лекарственные формы получают посредством равномерного и тщательного приведения в контакт соединения настоящего изобретения с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, если это необходимо.

[0239] Составы изобретения, подходящие для перорального введения, могут быть в форме капсул, крахмальных облаток, пилюль, таблеток, пастилок для рассасывания (с использованием ароматизированной основы, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул, или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме жидкой эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик), и/или в форме средств для полоскания рта и т. п., каждая из которых содержит предварительно определенное количество соединения настоящего изобретения в качестве активного ингредиента. Соединение настоящего изобретения также может быть введено в форме болюса, электуария или пасты.

[0240] В твердых дозированных формах изобретения для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и т. п.) активный ингредиент смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любым из следующего: наполнители или удлинители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акациевая камедь; увлажнители, такие как глицерин; средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты, карбонат натрия и крахмалгликолят натрия; замедляющие растворение агенты, такие как парафин; ускорители всасывания, такие как четвертичные аммониевые соединения; смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, глицеролмоностеарат и сополимер полиэтиленоксид-полибутиленоксид; поглотители, такие как каолин и бентонитовая глина; смазочные средства, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции также могут содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т. п.

[0241] Таблетка может быть изготовлена посредством прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или карбоксибутилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены формованием смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем, в соответствующей машине.

[0242] Таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций настоящего изобретения, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут необязательно иметь насечку или могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они также могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента, с использованием, например, гидроксibuтилметилцеллюлозы в различных соотношениях для получения требуемого профиля высвобождения, других полимерных матриц, липосом и/или микросфер. Они могут быть стерилизованы, например, фильтрованием через фильтр, удерживающий бактерии, или посредством включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции могут также необязательно содержать замутнители и могут представлять собой композицию, обеспечивающую высвобождение активного (-ых) ингредиента (-ов) только или предпочтительно в определенной части пищеварительного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые могут быть использованы, включают в себя полимерные вещества и воски. Активный ингредиент может также при необходимости находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более вышеописанными эксципиентами.

[0243] Жидкие дозированные формы для перорального введения соединений изобретения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, 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, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изобутиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, бутиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также их смеси. Кроме того, для солюбилизации соединений могут быть использованы циклодекстрины, например, гидроксibuтил- β -циклодекстрин.

[0244] В дополнение к инертным разбавителям композиции для перорального введения могут также включать в себя адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

[0245] В дополнение к активным соединениям суспензии могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар и трагакантовую камедь и их смеси.

[0246] Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения данного изобретения включают в себя порошки, распыляемые составы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные препараты. Активное соединение может быть смешано в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газамывытеснителями, которые могут быть необходимы.

[0247] Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения данного изобретения, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант,

производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические соединения, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

[0248] Порошки и распыляемые составы могут содержать, помимо соединения данного изобретения, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[0249] Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, которое заключается в обеспечении контролируемой доставки соединения настоящего изобретения в организм. Такие дозированные формы могут быть получены посредством растворения или диспергирования фармацевтических агентов в соответствующей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения потока фармацевтических агентов изобретения через кожу. Скорость указанного потока можно контролировать посредством обеспечения мембраны, регулирующей скорость, или диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[0250] Офтальмологические составы, глазные мази, порошки, растворы и т. п. также считаются входящими в объем данного изобретения.

[0251] Фармацевтические композиции данного изобретения, приемлемые для парентерального введения, содержат одно или более соединений изобретения в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями; или стерильные порошки, которые можно восстанавливать для получения стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферные растворы, бактериостатические средства или растворенные компоненты, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента или суспендирующего агента или загустителя.

[0252] В некоторых случаях для продления действия лекарственного средства желательно замедлить всасывание лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиться посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала, имеющего низкую растворимость в воде. При этом скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно замедленная абсорбция лекарственной формы, введенной парентерально, достигается посредством растворения или суспендирования лекарственного вещества в масляной несущей среде. Одна из стратегий для инъекций депо включает в себя применение сополимеров полиэтиленоксида-полипропиленоксида, в которых несущая среда является жидкой при комнатной температуре и затвердевает при температуре тела.

[0253] Формы депо для инъекций получают посредством формирования микроинкапсулированных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Изменяя соотношение количеств лекарственного средства и полимера и свойства конкретного использованного полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают в себя сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Лекарственные

формы депо для инъекций также получают посредством захвата лекарственного вещества в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканью организма.

[0254] Если соединения настоящего изобретения вводят людям и животным в качестве фармацевтических препаратов, то они могут вводиться *per se* или в качестве фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1% до 99,5% (более предпочтительно от 0,5% до 90%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

[0255] Соединения и фармацевтические композиции настоящего изобретения могут использоваться в комбинированных видах терапии, то есть соединения и фармацевтические композиции могут вводиться одновременно с, до или после одного или более других требуемых терапевтических препаратов или медицинских процедур. Конкретная комбинация терапевтических приемов (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированной схеме должна учитывать совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и требуемый терапевтический эффект, который должен быть достигнут. Также следует понимать, что используемые терапевтические приемы могут обеспечивать достижение требуемого эффекта в отношении того же расстройства (например, соединение настоящего изобретения можно вводить одновременно с другими противораковыми агентами).

[0256] Соединения изобретения могут вводиться внутривенно, внутримышечно, интраперитонеально, подкожно, местно, перорально или другими приемлемыми способами. Предложенные соединения могут быть использованы для лечения артритных состояний у млекопитающих (например, людей, сельскохозяйственных животных и домашних животных), беговых лошадей, птиц, ящериц и любых других организмов, которые могут переносить предложенные соединения.

[0257] В изобретении также предложен фармацевтический пакет или набор, содержащий один или более контейнеров, наполненных одним или более ингредиентами фармацевтических композиций изобретения. Вместе с таким (-и) контейнером (-ами) может быть необязательно предоставлена пояснительная записка в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов или биологических продуктов, где указано разрешение данного органа на производство, применение или продажу для введения людям.

Введение субъекту

[0258] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ лечения патологического состояния у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений формулы I или их фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции, причем патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и болезни почек.

[0259] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака желчевыводящих путей, рака головного мозга, рака молочной железы, рака шейки матки, хориокарциномы, рака толстой кишки, эндометриального рака, рака пищевода, рака желудка, интраэпителиальных неоплазм, лейкозов, лимфом, рака печени, рака легкого, меланомы, нейробластомы, рака полости рта, рака яичника, рака

поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почки, саркомы, рака кожи, тестикулярного рака и рака щитовидной железы.

[0260] В некоторых вариантах осуществления воспалительное расстройство представляет собой воспалительную кожную патологию, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную нейропатию. В некоторых вариантах осуществления гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительную болезнь кишечника, такую как болезнь Крона или язвенный колит.

[0261] В некоторых вариантах осуществления иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет 1 типа). В некоторых вариантах осуществления расстройство ЦНС представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0262] В некоторых вариантах осуществления метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет 2 типа. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт. В некоторых вариантах осуществления болезнь почек представляет собой хроническую болезнь почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.

[0263] В некоторых вариантах осуществления видом млекопитающих является человек.

[0264] В некоторых вариантах осуществления состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, болезни Альцгеймера, воспалительной кожной патологии, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, воспалительной болезни кишечника, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, хронической болезни почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.

[0265] В другом аспекте описан способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у нуждающихся в этом видов млекопитающих, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0266] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, являются селективными в отношении блокирования калиевых каналов Kv1.3, проявляющие минимальную или не проявляющие активность в отношении нецелевого ингибирования других калиевых каналов или в отношении кальциевых или натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, не блокируют каналы hERG и, следовательно, обладают благоприятными профилями сердечно-сосудистой безопасности.

[0267] Некоторые аспекты изобретения включают в себя введение субъекту эффективного количества композиции для достижения определенного результата. Таким образом, низкомолекулярные композиции, пригодные в соответствии со способами настоящего изобретения, могут быть составлены любым образом, подходящим для фармацевтического применения.

[0268] Составы изобретения вводят в фармацевтически приемлемых растворах, которые обычно могут содержать фармацевтически приемлемые концентрации соли, буферных агентов, консервантов, совместимых носителей, адъювантов и необязательно других терапевтических ингредиентов.

[0269] Для применения в терапии эффективное количество соединения можно вводить субъекту любым способом, обеспечивающим возможность усвоения соединения соответствующими клетками-мишенями. «Введение» фармацевтической композиции настоящего изобретения может быть осуществлено любыми способами, известными специалистам в данной области техники. Конкретные способы введения включают, без ограничений, пероральный, трансдермальный (например, через пластырь), парентеральные инъекции (подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутривенные, интраперитонеальные, интратекальные и т. д.) или чресслизистые (интраназальные, интратрахеальные, ингаляционные, интаректальные, интравaginaльные и т. д.). Инъекция может быть в форме болуса или непрерывной инфузии.

[0270] Например, фармацевтические композиции в соответствии с изобретением часто вводят внутривенным, внутримышечным или другими парентеральными способами. Их также можно вводить посредством интраназального нанесения, ингаляции, местно, перорально или в виде имплантатов; возможно даже ректальное или вагинальное применение. Подходящие жидкие или твердые фармацевтические формы препаратов представляют собой, например, водные или солевые растворы для инъекции или ингаляции, микроинкапсулированные, включенные в кохлеаты, нанесенные в форме покрытия на микроскопические частицы золота, заключенные в липосомы, небулизированные формы, аэрозоли, пеллеты для имплантации в кожу и высушенные на остром предмете для втирания в кожу. Фармацевтические композиции также включают в себя гранулы, порошки, таблетки, таблетки с покрытием, (микро)капсулы, суппозитории, сиропы, эмульсии, суспензии, кремы, капли или препараты с замедленным высвобождением активных соединений, при получении которых обычно используют эксципиенты и добавки и/или дополнительные добавки, такие как разрыхлители, связующие вещества, агенты для покрытий, агенты для набухания, смазывающие вещества, вкусовые добавки, подсластители или солубилизаторы. Предложенные фармацевтические композиции подходят для применения в различных системах доставки лекарственных средств. Краткий обзор существующих способов доставки лекарственных средств представлен в Langer R (1990), *Science* 249:1527–33, полностью включенном в настоящий документ путем ссылки.

[0271] Концентрация соединений, включенных в композиции, применяемые в способах изобретения, может варьироваться в диапазоне от примерно 1 нМ до примерно 100 мкМ. Считается, что эффективные дозы варьируются в диапазоне от примерно 10 пикомоль/кг до примерно 100 микромоль/кг.

[0272] Фармацевтические композиции предпочтительно получают и вводят в дозированных единицах. Жидкие единичные дозы представляют собой флаконы или ампулы для инъекции или иного парентерального введения. Твердые единичные дозы представляют собой таблетки, капсулы, порошки и суппозитории. Для лечения пациента могут быть необходимы разные дозы в зависимости от активности соединения, способа введения, цели введения (т. е. профилактического или терапевтического), характера и степени тяжести расстройства, возраста и массы тела пациента. Введение данной дозы можно осуществлять посредством однократного введения в форме отдельной единичной дозы или нескольких единичных доз меньшего размера. Данное изобретение предусматривает также повторное и многократное введение доз с определенными интервалами, составляющими несколько дней, недель или месяцев.

[0273] Композиции можно вводить *per se* (в чистом виде) или в форме фармацевтически приемлемой соли. При использовании в медицине соли должны быть фармацевтически приемлемыми, но фармацевтически неприемлемые соли обычно могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей. К таким солям относятся, без ограничений, соли, полученные из следующих кислот: хлористоводородная,

бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, малеиновая, уксусная, салициловая, п-толуолсульфоновая, винная, лимонная, метансульфоновая, муравьиная, малоновая, янтарная, нафталин-2-сульфоновая и бензолсульфоновая. Также такие соли могут быть получены в виде солей щелочных или щелочноземельных металлов, таких как натриевые, калиевые или кальциевые соли группы карбоновой кислоты.

[0274] К приемлемым буферным агентам относятся: уксусная кислота и соль (1–2% вес./об.); лимонная кислота и соль (1–3% вес./об.); борная кислота и соль (0,5–2,5% вес./об.) и фосфорная кислота и соль (0,8–2% вес./об.). К приемлемым консервантам относятся бензалкония хлорид (0,003–0,03% вес./об.); хлорбутанол (0,3–0,9% вес./об.); парабены (0,01–0,25% вес./об.) и тимеросал (0,004–0,02% вес./об.).

[0275] Композиции, приемлемые для парентерального введения, обычно включают в себя стерильные водные препараты, которые могут быть изотоничными с кровью реципиента. К приемлемым несущим средам и растворителям относятся вода, раствор Рингера, фосфатно-солевой буферный раствор и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое безвкусное нелетучее минеральное или неминеральное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Составы носителей, приемлемые для подкожного, внутримышечного, интраперитонеального, внутривенного и т. д. введений, представлены, например, в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA; полностью включенном в настоящий документ путем ссылки.

[0276] Соединения, используемые в изобретении, могут доставляться в смесях, содержащих более двух таких соединений. Смесь может дополнительно содержать один или более адьювантов, помимо указанной комбинации соединений.

[0277] Доступны различные способы введения. Конкретный выбранный способ, конечно, зависит от конкретного выбранного соединения, возраста и общего состояния здоровья субъекта, конкретного патологического состояния, подлежащего лечению, и дозы, необходимой для терапевтической эффективности. Способы данного изобретения, в целом, могут быть осуществлены на практике с использованием любого способа введения, приемлемого с медицинской точки зрения, что означает любой способ, обеспечивающий эффективные уровни ответа, не вызывая клинически неприемлемых неблагоприятных эффектов. Предпочтительные способы введения рассмотрены выше.

[0278] Композиции могут быть удобно представлены в единичной дозированной форме и могут быть получены любыми из способов, известных в области фармацевтики. Все способы включают стадию приведения в контакт предложенных соединений с носителем, который образует один или более вспомогательных ингредиентов. Обычно композиции получают посредством равномерного и тщательного приведения в контакт предложенных соединений с жидким носителем, тонкоизмельченным твердым носителем, или с обоими вариантами, с последующим формованием продукта, если это необходимо.

[0279] Другие системы доставки могут включать в себя системы доставки с высвобождением по времени, с замедленным высвобождением или с устойчивым высвобождением. Такие системы обеспечивают возможность исключения повторных введений соединений, повышая удобство для субъекта и врача. Специалистам в данной области техники доступны многие системы доставки с различными типами высвобождения. К ним относятся системы на полимерной основе, такие как поли(лактид-гликолид),

сополиоксалаты, поликапролактоны, сложные полиэфирамиды, сложные полиортоэфиры, полигидроксимасляная кислота и полиангидриды. Микрокапсулы указанных выше полимеров, содержащие лекарственные средства, описаны, например, в патенте США № 5,075,109. К системам доставки также относятся неполимерные системы, которые представляют собой липиды, включая стерины, такие как холестерин, сложные эфиры холестерина и жирных кислот, или нейтральные жиры, такие как моно-, ди- и триглицериды; гидрогелевые системы высвобождения; эластические системы; системы на основе пептидов; восковые покрытия; прессованные таблетки с применением обычных связывающих веществ и эксципиентов; частично сшитые импланты; и т. п. Конкретные примеры включают в себя, без ограничений: (а) эрозивные системы, в которых агент изобретения содержится в форме внутри матрицы, такие как описанные в патентах США № 4,452,775, 4,675,189 и 5,736,152, и (b) диффузионные системы, в которых активный компонент выходит из полимера с контролируемой скоростью, как описано в патентах США № 3,854,480, 5,133,974 и 5,407,686. Кроме того, можно применять аппаратные системы доставки на основе насоса, некоторые из которых выполнены с возможностью имплантации.

Анализ эффективности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0280] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на их активность в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на их электрофизиологию в отношении калиевого канала Kv1.3. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, тестируют на их электрофизиологию в отношении hERG.

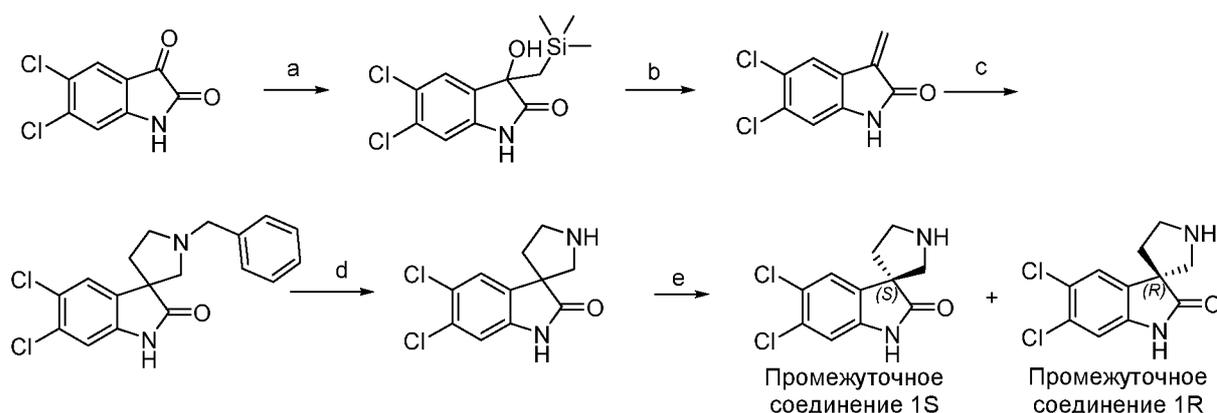
Эквиваленты

[0281] Характерные примеры, приведенные далее, предназначены для облегчения иллюстрации изобретения, не предназначены для ограничения и не должны быть истолкованы как ограничение объема изобретения. Действительно, различные модификации изобретения и многочисленные дополнительные варианты его осуществления, помимо тех, которые представлены и описаны в настоящем документе, станут понятны специалистам в данной области техники из общего содержания настоящего документа, включая следующие примеры и ссылки на научную и патентную литературу, процитированную в настоящем документе. Кроме того, следует понимать, что содержание цитированных ссылок включено в настоящий документ путем ссылки для облегчения иллюстрации известного уровня техники. Следующие примеры содержат важную дополнительную информацию, примеры и указания, которые могут быть адаптированы для практического осуществления данного изобретения в различных вариантах его осуществления и эквивалентах.

ПРИМЕРЫ

[0282] В примерах 1–6 описаны различные промежуточные соединения, использованные для синтеза иллюстративных соединений формулы I, описанных в настоящем документе.

Пример 1. Промежуточное соединение 1S ((3S)-5,6-дихлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он) и промежуточное соединение 1R ((3R)-5,6-дихлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0283] Стадия А.

[0284] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-1H-индол-2,3-диона (50,0 г, 231 ммоль) в THF (3,50 л) добавляли (триметилсилил)метилмагнийхлорид (600 мл, 4,08 моль, 1,3 M в THF) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили насыщенным водн. NH_4Cl (1 л) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали EA (3×1 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в PE и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали PE (3×1 л) с получением 5,6-дихлор-3-гидрокси-3-[(триметилсилил)метил]-1H-индол-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (52,0 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Si}$ [M - H] $^-$: 302, 304 (3 : 2), измеренное 302, 304 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,53 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 1,53–1,08 (м, 2H), $-0,27$ (с, 9H).

[0285] Стадия б.

[0286] К перемешиваемой смеси 5,6-дихлор-3-гидрокси-3-[(триметилсилил)метил]-1H-индол-2-она (52,0 г, 171 ммоль) в DCM (520 мл) добавляли $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (140 мл, 1,10 моль) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали DCM (3×1 л) с получением 5,6-дихлор-3-метиленден-1H-индол-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (50,0 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ [M - H] $^-$: 212, 214 (3 : 2), измеренное 212, 214 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,28 (с, 1H).

[0287] Стадия с.

[0288] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-3-метиленден-1H-индол-2-он (50,0 г, 233 ммоль) и бензил (метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (83,2 г, 350 ммоль) в THF (700 мл) добавляли TFA (26,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, элюируя 70% ACN в воде (плюс 10 mM NH_4HCO_3) с получением 1'-бензил-5,6-дихлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (20,0 г, 25% по три стадии): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ [M + H] $^+$: 347, 349 (3 : 2), измеренное 347, 349 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,61 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42–7,12 (м, 5H), 7,00 (с, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,31 (с, 1H), 3,08 (тд, J = 8,3, 4,3 Гц, 1H), 2,84–2,59 (м, 2H), 2,27–1,85 (м, 2H).

[0289] Стадия d.

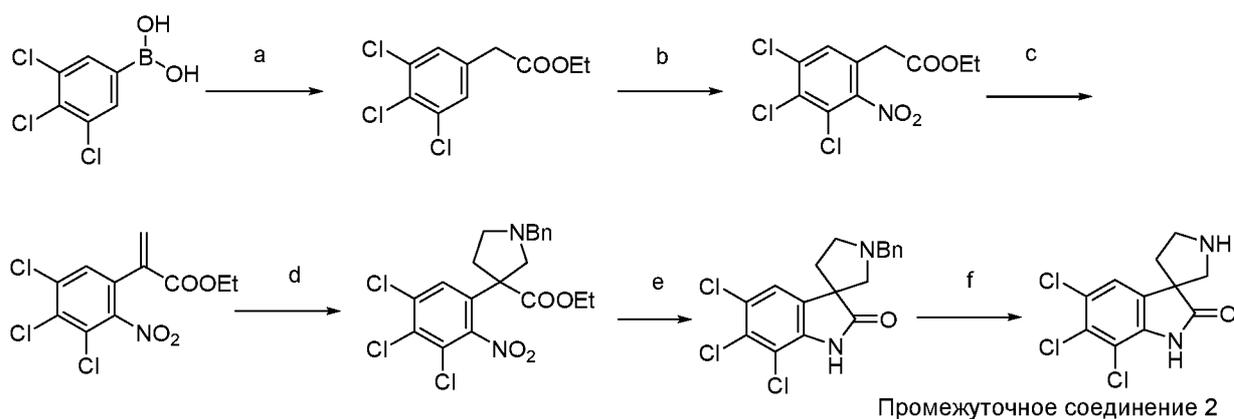
[0290] Раствор 1'-бензил -5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (20,0 г, 57,6 ммоль) и хлорэтилхлорформиата (32,9 г, 230 ммоль) в DCE (200 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 ч.

Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (200 мл) и перемешивали при 60 °С в течение 30 мин. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии, элюируя 30% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃) с получением 5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (9,60 г, 54%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₁H₁₀Cl₂N₂O [M + H]⁺: 257, 259 (3 : 2), измеренное 257, 259 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,26–3,19 (м, 1H), 3,06–2,94 (м, 3H), 2,19–1,82 (м, 2H).

[0291] Стадия e.

[0292] 5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (10,0 г, 38,9 ммоль) разделяли препаративной хиральной СФХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 3 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 M NH₃-МЕОН); расход: 70 мл/мин; градиент: 60% В; температура колонки: 34 °С; противодавление: 100 бар; детектор: УФ 220 нм; время удерживания 1: 4,99 мин; время удерживания 2: 9,00 мин; Объем введенной пробы: 2 мл; количество прогонов: 100. Более быстро элюирующийся энантиомер (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он был получен при 4,99 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (2,50 г, 24%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₁H₁₀Cl₂N₂O [M + H]⁺: 257, 259 (3 : 2), измеренное 257, 259 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,25–3,10 (м, 1H), 2,98 (дд, *J* = 11,8, 1,6 Гц, 3H), 2,10 (ддд, *J* = 13,3, 8,0, 5,5 Гц, 1H), 1,88 (ддд, *J* = 12,7, 7,9, 6,5 Гц, 1H). Более медленно элюирующийся энантиомер (3*R*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он был получен при 9,00 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (2,90 г, 26%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₁H₁₀Cl₂N₂O [M + H]⁺: 257, 259 (3 : 2), измеренное 257, 259 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,62–3,35 (м, 4H), 2,36–2,08 (м, 2H).

Пример 2. Промежуточное соединение 2 (5,6,7-трихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0293] Стадия А.

[0294] Смесь 3,4,5-трихлорфенилбороновой кислоты (2,00 г, 8,88 ммоль), гидрохлорида этилового эфира глицина (1,90 г, 13,6 ммоль), NaNO₂ (1,10 г, 16,0 ммоль) и NH₄Cl (1,90 г, 35,5 ммоль) в толуоле (20 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 ч, разбавляли EA (50 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем,

элюируя PE / EA (5 / 1), с получением этил 2-(3,4,5-трихлорфенил)ацетата в виде светло-желтого масла (1,65 г, 70%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,35 (с, 2H), 4,20 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,29 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

[0295] Стадия b.

[0296] К раствору этил-2-(3,4,5-трихлорфенил)ацетата (2,00 г, 7,48 ммоль) в конц. H_2SO_4 (20 мл) добавляли конц. HNO_3 (0,600 г, 9,50 ммоль) по каплям при -10 °C до 0 °C в течение 15 минут. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч и перемешивали еще 1 ч.

Полученную смесь выливали в ледяную воду (50 мл). Осадок фильтровали, осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-(3,4,5-трихлор-2-нитрофенил)ацетата в виде твердого вещества почти белого цвета (1,70 г, 73%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (с, 1H), 4,21 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 1,29 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

[0297] Стадия с.

[0298] К раствору этил 2-(3,4,5-трихлор-2-нитрофенил)ацетата (1,80 г, 5,76 ммоль) в HCHO (10 мл, 30% в H_2O) добавляли раствор K_2CO_3 (1,19 г, 8,64 ммоль) в H_2O (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (10 мл) и сушили при пониженном давлении с получением этил 2-(3,4,5-трихлор-2-нитрофенил)проп-2-еноата в виде почти твердого вещества почти белого цвета (1,70 г, 91%): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 4,27 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

[0299] Стадия d.

[0300] К перемешиваемому раствору этил 2-(3,4,5-трихлор-2-нитрофенил)проп-2-еноата (1,60 г, 4,93 ммоль) и бензил(метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амина (1,29 г, 5,42 ммоль) в THF (20 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0,620 г, 5,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, подщелачивали водн. насыщенный NaHCO_3 до pH 8 и экстрагировали EA (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем, элюируя PE / EA (5 / 1), с получением этил 1-бензил-3-(3,4,5-трихлор-2-нитрофенил)пирролидин-3-карбоксилата в виде светло-желтой пены (1,70 г, 75%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 457, 459, 461 (3 : 3 : 1), измеренное 457, 459, 461 (3 : 3 : 1); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (с, 1H), 7,41–7,34 (м, 4H), 7,34–7,32 (м, 1H), 4,27–4,17 (м, 1H), 4,16–4,04 (м, 1H), 3,79 (д, $J = 12,9$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H), 3,00–2,88 (м, 2H), 2,82 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,70 (к, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,13–2,00 (м, 1H), 1,23 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H).

[0301] Стадия e.

[0302] К раствору этил 1-бензил-3-(3,4,5-трихлор-2-нитрофенил)пирролидин-3-карбоксилата (0,400 г, 0,870 ммоль) в EtOH (12 мл) и водн. HCl (8 мл, 3 M) частями при комнатной температуре добавляли Zn (1,20 г, 18,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч и фильтровали через целит, промывали водой (2×20 мл). Фильтрат подщелачивали насыщенным водн. NaHCO_3 до pH 9 и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-5,6,7-трихлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде светло-твердого вещества желтого цвета (0,250 г, 75%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 381, 383, 385 (3 : 3 : 1), измеренное 381, 383, 385 (3 : 3 : 1); ^1H ЯМР (400 МГц,

DMSO-*d*₆) δ 11,13 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40–7,30 (м, 4H), 7,28–7,21 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,14–3,01 (м, 1H), 2,84 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 2,72–2,53 (м, 2H), 2,28–2,16 (м, 1H), 2,06–1,94 (м, 1H).

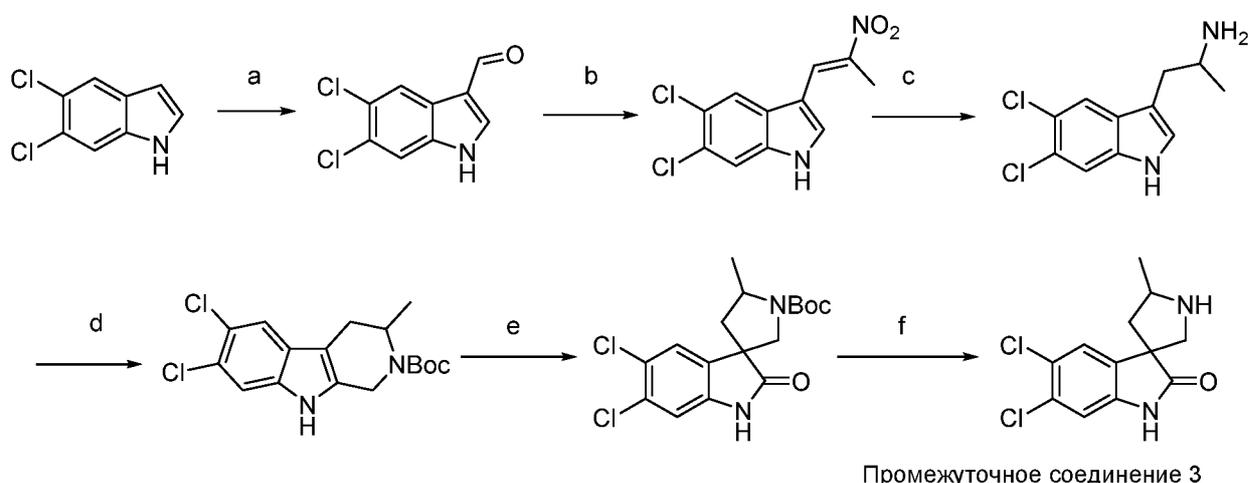
[0303] Стадия f:

[0304] К раствору 1'-бензил-5,6,7-трихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,220 г, 0,580 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли хлорэтилхлорформиат (0,390 г, 2,69 ммоль) при комнатной температуре.

Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в MeOH (5 мл), перемешивали при 60 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 55% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением 5,6,7-трихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (0,120 г, 71%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₁H₉Cl₃N₂O [M + H]⁺: 291, 293, 295 (3 : 3 : 1), измеренное 291, 293, 295 (3 : 3 : 1); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,53–3,37 (м, 2H), 3,32–3,17 (м, 1H), 3,05 (д, *J* = 11,9 Гц, 1H), 2,55–1,96 (м, 3H).

Пример 3. Промежуточное соединение 3 (5,6-дихлор-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0305] Стадия А.

[0306] К DMF (20 мл) по каплям добавляли POCl₃ (2,47 г, 16,1 ммоль) при –20 С в атмосфере азота.

Раствор перемешивали в течение 0,5 ч, а затем добавляли раствор 5,6-дихлор-1*H*-индол (2,00 г, 10,8 ммоль) в DMF (5 мл) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл), перемешивали в течение 15 мин и экстрагировали EA (3 × 50 мл). Водный раствор подщелачивали водн. KOH (20%) до pH 8 и экстрагировали EA (3 × 50 мл). Объединенные органические растворы промывали солевым раствором (3 × 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5,6-дихлор-1*H*-индол-3-карбальдегида в виде оранжевого твердого вещества (1,80 г, 78%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₉H₅Cl₂NO [M + H]⁺: 214, 216 (3 : 2) измеренное 214, 216 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,36 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,80 (с, 1H).

[0307] Стадия b.

[0308] Смесь 5,6-дихлор-1*H*-индол-3-карбальдегид (1,80 г, 8,41 ммоль) и ацетат аммония (0,780 г, 10,1 ммоль) в CH₃NO₂ (15 мл) перемешивали при 90 С в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (3 / 1), с получением 5,6-дихлор-3-[(1*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]-1*H*-индола в виде оранжевого твердого вещества (1,50 г, 66%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₁H₈Cl₂N₂O₂ [M - H]⁻: 269, 271 (3 : 2) измеренное 269,

271 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,59 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H).

[0309] Стадия с.

[0310] К раствору 5,6-дихлор-3-[(1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]-1H-индола (0,900 г, 3,32 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли NaBH₄ (0,500 г, 13,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации остаток концентрировали при пониженном давлении и разбавляли в AcOH (8 мл). Добавляли Zn (1,30 г, 19,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 45% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃) с получением 1-(5,6-дихлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин в виде светло-желтой пены (0,400 г, 49%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₁H₁₂Cl₂N₂ [M + H]⁺: 243, 245 (3 : 2) измеренное 243, 245 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,34 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,37–3,22 (м, 1H), 2,84 (дд, J = 14,3, 5,1 Гц, 1H), 2,66 (дд, J = 14,3, 8,2 Гц, 1H), 1,20 (д, J = 6,3 Гц, 3H).

[0311] Стадия d.

[0312] К перемешиваемому раствору 1-(5,6-дихлор-1H-индол-3-ил)пропан-2-амин (0,300 г, 1,23 ммоль) в HFIP (5 мл) добавляли HCHO (0,120 г, 1,48 ммоль, 37% водный раствор) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (8 мл) и добавляли TEA (0,370 г, 3,70 ммоль) и Boc₂O (0,320 г, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 6,7-дихлор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,450 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₂₀Cl₂N₂O₂ [M - H]⁻: 353, 355 (3 : 2) измеренное 353, 355 (3 : 2).

[0313] Стадия e.

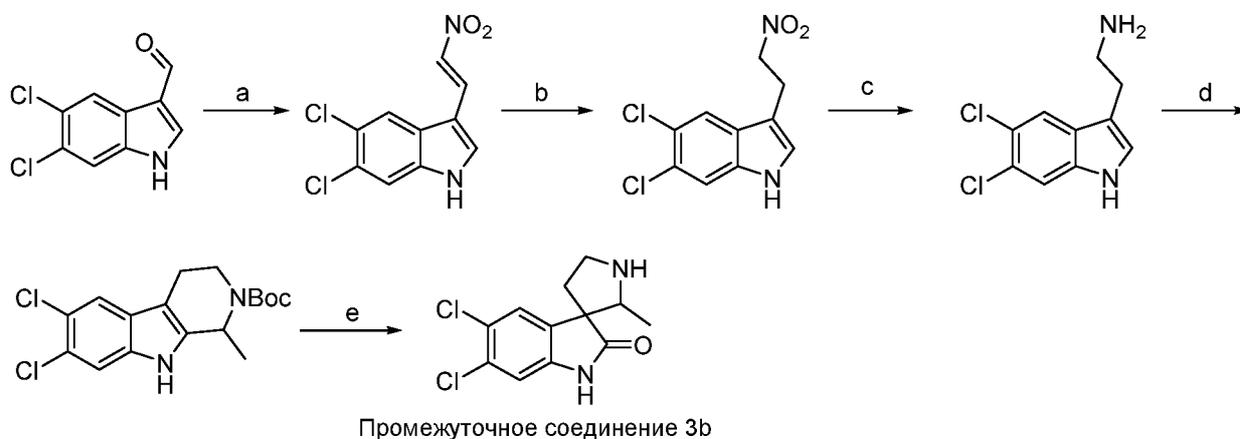
[0314] К раствору *трет*-бутил 6,7-дихлор-3-метил-1,3,4,9-тетрагидро-2H-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилата (0,450 г, 1,27 ммоль) в THF (8 мл), H₂O (4 мл) и AcOH (0,8 мл) добавляли NBS (0,250 г, 1,39 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 5,6-дихлор-5'-метил-2-оксо-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата в виде коричневого масла (0,450 г, неочищенный), который использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₂₀Cl₂N₂O₃ [M - H]⁻: 369, 371 (3 : 2) измеренное 369, 371 (3 : 2).

[0315] Стадия f:

[0316] К перемешиваемой смеси *трет*-бутил 5,6-дихлор-5'-метил-2-оксо-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,450 г, 1,21 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 20% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением 5,6-дихлор-5'-метил-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (0,300 г, 64%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₂Cl₂N₂O [M + H]⁺: 271, 273 (3 : 2) измеренное 271, 273 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,72 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,12 (д,

$J = 5,6$ Гц, 1H), 4,37–4,11 (м, 1H), 3,83–3,43 (м, 2H), 2,62–2,39 (м, 1H), 2,27–2,09 (м, 1H), 1,57 (дд, $J = 6,5$, 3,7 Гц, 3H).

Пример 4. Промежуточное соединение 3b (5,6-дихлор-2'-метил-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0317] Стадия А.

[0318] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-1H-индол-3-карбальдегида (2,00 г, 9,34 ммоль) в CH_3NO_2 (60,0 мл) добавляли $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (0,860 г, 11,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (1 / 1) с получением 5,6-дихлор-3-[(E)-2-нитроэтилен]-1H-индола в виде оранжевого твердого вещества (1,10 г, 46%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [M - H]⁻: 255, 257 (3:2), измеренное 255, 257 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,38 (с, 1H), 8,43–8,35 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 13,5$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H).

[0319] Стадия b.

[0320] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-3-[(E)-2-нитроэтилен]-1H-индола (1,10 г, 4,28 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли NaBH_4 (0,320 г, 8,56 ммоль) частями при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, гасили водой (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (2 / 1), с получением 5,6-дихлор-3-(2-нитроэтил)-1H-индола в виде твердого вещества желтого цвета (0,730 г, 66%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [M - H]⁻: 257, 259 (3 : 2) измеренное 257, 259 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,11 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,11 (дд, $J = 2,3, 1,0$ Гц, 1H), 4,73–4,62 (м, 2H), 3,50–3,40 (м, 2H).

[0321] Стадия с.

[0322] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-3-(2-нитроэтил)-1H-индола (0,730 г, 2,82 ммоль) в HOAc (10,0 мл) добавляли Zn (1,84 г, 28,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EA (3 × 20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 40% ACN в воде (плюс 10 mM NH_4HCO_3), с получением 2-(5,6-дихлор-1H-индол-3-ил)этанамин в виде бесцветного масла (0,550 г, 85%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$ [M - H]⁻: 227, 229 (3:2), измеренное 227, 229 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 8,05 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,04 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H).

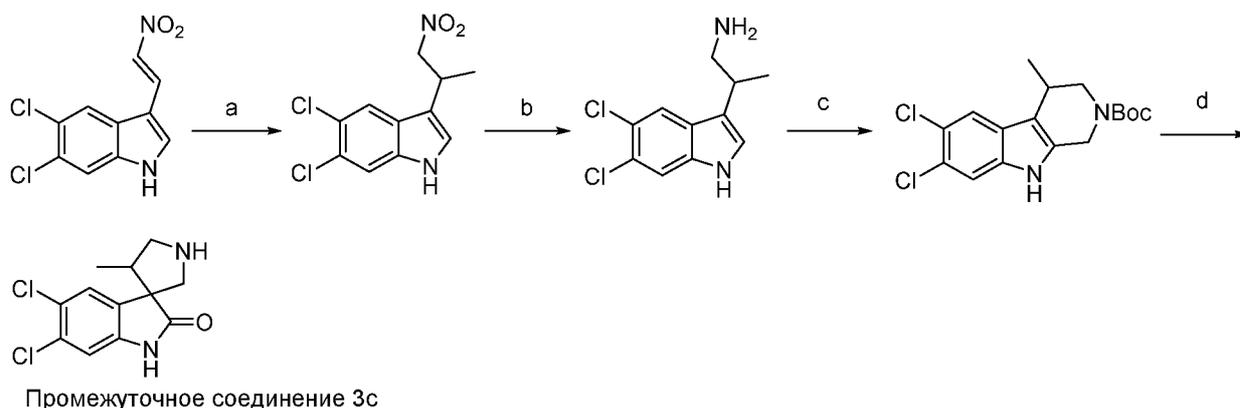
[0323] Стадия d.

[0324] К перемешиваемому раствору 2-(5,6-дихлор-1*H*-индол-3-ил)этанамин (0,450 г, 1,96 ммоль) в MeOH (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли ацetalдeгид (0,129 г, 2,95 ммоль) и конц. H₂SO₄ (19,26 мг, 0,196 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (10 мл) и TEA (0,596 г, 5,89 ммоль) и Voc₂O (0,643 г, 2,95 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 78% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-6,7-дихлор-1-метил-1*H*,3*H*,4*H*,9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,250 г, 36%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₂₀Cl₂N₂O₂ [M - H]⁻: 353, 355 (3:2), измеренное 353, 355 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,47–5,15 (м, 1H), 4,57–4,21 (м, 1H), 3,25–2,99 (м, 1H), 2,87–2,59 (м, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,49 (д, J = 6,77 Гц, 3H).

[0325] Стадия е.

[0326] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 6,7-дихлор-1-метил-1*H*,3*H*,4*H*,9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилата (0,250 г, 0,704 ммоль) в H₂O (1,00 мл), THF (2,00 мл) и AcOH (0,200 мл) добавляли NBS (0,250 г, 1,41 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (0,500 мл) в раствор. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 45% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением 5,6-дихлор-2'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде желтого масла (0,150 г, 79%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₂Cl₂N₂O [M + H]⁺: 271, 273 (3:2), измеренное 271, 273 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (с, 1H), 7,28 (д, J = 5,47 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 7,60 Гц, 1H), 3,64–3,12 (м, 3H), 2,61–2,31 (м, 1H), 2,31–2,02 (м, 1H), 0,98 (дд, J = 69,74, 6,49 Гц, 3H).

Пример 5. Промежуточное соединение 3с (5,6-дихлор-4'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0327] Стадия А.

[0328] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-3-[(*E*)-2-нитроэтенил]-1*H*-индола (1,10 г, 4,28 ммоль) в THF (30 мл) добавляли CH₃MgBr (10,7 мл, 10,7 ммоль, 1 М в THF) по каплям при –60 °C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили насыщенным водн. NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (3 / 1), с получением 5,6-дихлор-3-(1-нитропропан-2-ил)-1*H*-индола в виде желтого масла (0,950 г, 81%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для

$C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_2$ [M - H]⁻: 271, 273 (3:2), измеренное 271, 273 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,40 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,89–4,78 (м, 2H), 3,82 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 1,35 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H).

[0329] Стадия b.

[0330] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-3-(1-нитропропан-2-ил)-1*H*-индола (1,00 г, 3,66 ммоль) в AcOH (15,0 мл) добавляли Zn (2,39 г, 36,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EA (3 × 20 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 60% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением 2-(5,6-дихлор-1*H*-индол-3-ил)пропан-1-амин в виде желтого масла (0,80 г, 90%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{11}H_{12}Cl_2N_2$ [M - H]⁻: 241, 243 (3:2), измеренное 241, 243 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,05 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 3,06 (дд, *J* = 12,9, 6,4 Гц, 1H), 3,05–2,88 (м, 2H), 1,37 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 1,32 (с, 3H).

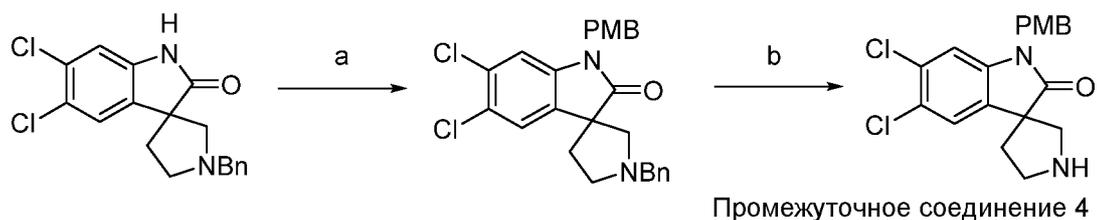
[0331] Стадия c.

[0332] К перемешиваемому раствору 2-(5,6-дихлор-1*H*-индол-3-ил)пропан-1-амин (0,400 г, 1,65 ммоль) в HFIP (8,00 мл) добавляли HCHO (0,260 г, 3,29 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TEA (0,332 г, 3,29 ммоль) и Voc₂O (0,538 г, 2,47 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 60% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃), с получением *трет*-бутил-6,7-дихлор-4-метил-1*H*,3*H*,4*H*,9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилата в виде желтого масла (0,160 г, 27%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2$ [M - H]⁻: 353, 355 (3:2), измеренное 353, 355 (3:2).

[0333] Стадия d.

[0334] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 6,7-дихлор-4-метил-1*H*,3*H*,4*H*,9*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-2-карбоксилата (0,160 г, 0,450 ммоль) в H₂O (1,00 мл), THF (2,00 мл) и AcOH (0,200 мл) добавляли NBS (0,160 г, 0,900 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в DCM (2 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 35% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением 5,6-дихлор-4'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он в виде желтого масла (60,0 мг, 49%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O$ [M - H]⁻: 269, 271 (3:2), измеренное 269, 271 (3:2).

Пример 6. Промежуточное соединение 4 (5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0335] Стадия А.

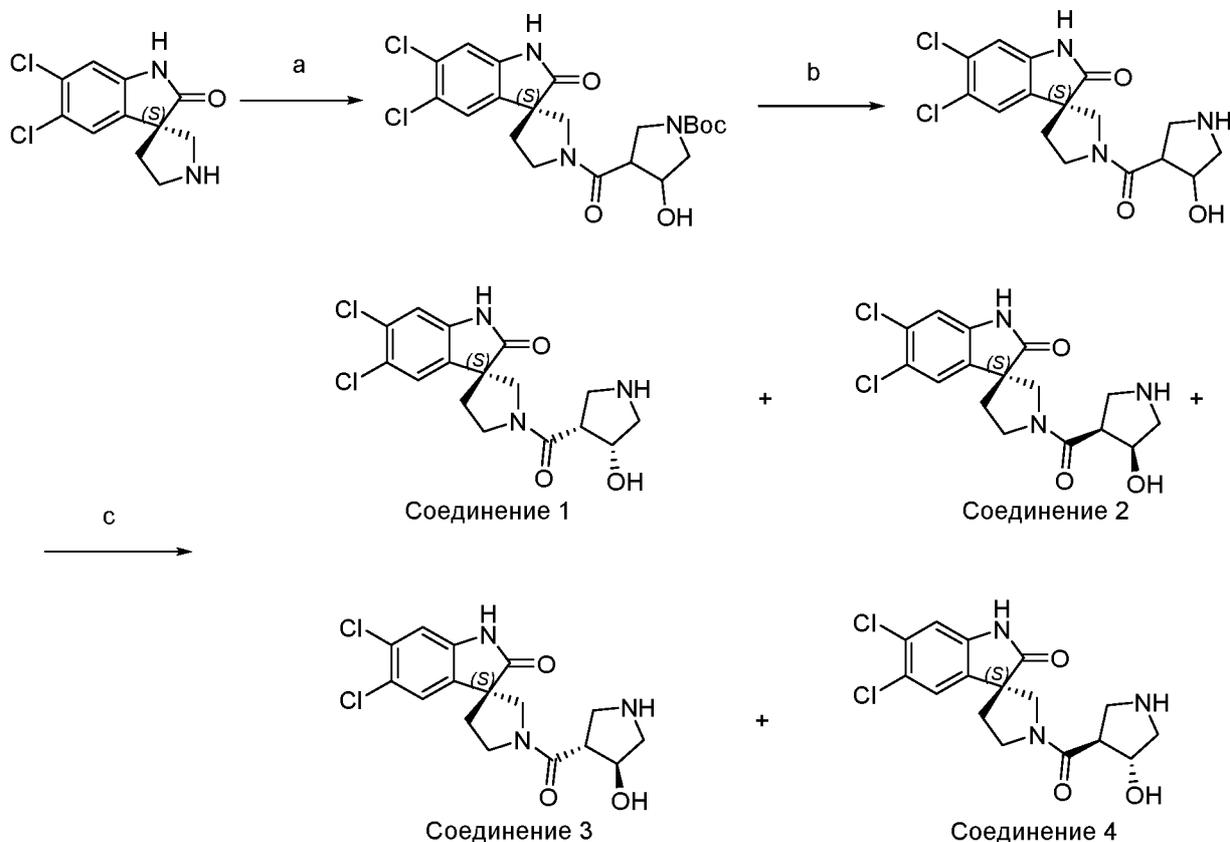
[0336] К перемешиваемому раствору 1'-бензил-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (8,50 г, 24,5 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли NaH (1,96 г, 49,0 ммоль, 60% в масле) и PMBCl (4,60 г, 29,4 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 50 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (5 / 1), с получением 1'-бензил-5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде светло-желтого масла (11,0 г, 96%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₆H₂₄Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 467, 469 (3:2), измеренное 467, 469 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (с, 1H), 7,40–7,29 (м, 4H), 7,28–7,19 (м, 4H), 6,92–6,84 (м, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,75–3,68 (м, 5H), 3,15–3,07 (м, 1H), 2,82 (д, *J* = 9,07 Гц, 1H), 2,70 (д, *J* = 9,08 Гц, 1H), 2,61 (к, *J* = 8,29 Гц, 1H), 2,30–2,21 (м, 1H), 2,07–1,98 (м, 1H).

[0337] Стадия b.

[0338] К раствору 1'-бензил-5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (9,00 г, 19,3 ммоль) в DCE (90 мл) добавляли хлорэтилхлорформиат (11,3 г, 78,8 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (90,0 мл), перемешивали при 60 °С в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в МТВЕ (30,0 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением 5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета (5,00 г, 69%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 377, 379 (3:2), измеренное 377, 379 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (с, 1H), 7,28–7,18 (м, 3H), 6,94–6,84 (м, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,27–3,15 (м, 2H), 3,10–2,99 (м, 2H), 2,22–2,11 (м, 1H), 2,03–1,88 (м, 1H).

[0339] В примерах 7–23 описан синтез репрезентативных соединений формулы I, описанных в настоящем документе.

Пример 7. Соединение 1 (изомер 1 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она), соединение 2 (изомер 2 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она), соединение 3 (изомер 3 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она) и соединение 4 (изомер 4 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она)



[0340] Стадия А.

[0341] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,100 г, 0,390 ммоль) и 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-4-гидроксипирролидин-3-карбоновой кислоты (99,0 мг, 0,430 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НОВТ (68,0 мг, 0,510 ммоль), EDCI (97,0 мг, 0,510 ммоль) и TEA (0,120 г, 1,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-3-[[[(3*S*)-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил]карбонил]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (0,200 г, неочищенный), который использовали непосредственно на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₁H₂₅Cl₂N₃O₅ [M + H]⁺ 470, 472 (3 : 2), измеренное 470, 472 (3 : 2).

[0342] Стадия b.

[0343] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-[[[(3*S*)-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил]карбонил]-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (0,200 г, неочищенный) в DCM (4 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение

5,3 мин, 50% В; длина волны: УФ 254/210 нм; время удерживания: 5,20 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1-(4-гидроксипирролидин-3-карбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (84,2 мг, 58% общих двух стадий): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 370, 372 (3 : 2), измеренное 370, 372 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,66–7,37 (м, 1H), 7,12–7,08 (м, 1H), 4,76–4,46 (м, 1H), 4,25–3,65 (м, 4H), 3,63–3,36 (м, 1H), 3,28–2,74 (м, 4H), 2,55–2,16 (м, 2H).

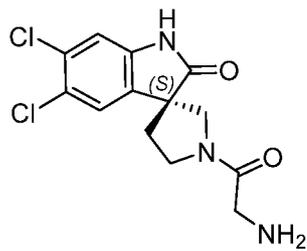
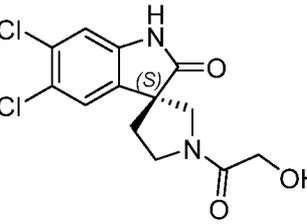
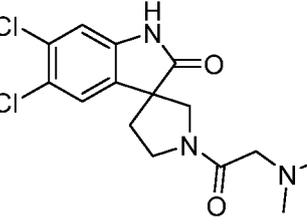
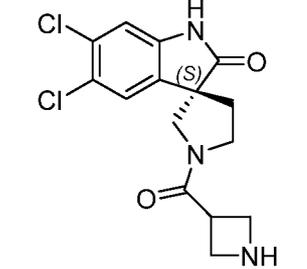
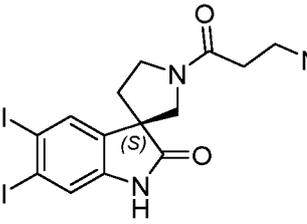
[0344] Стадия с.

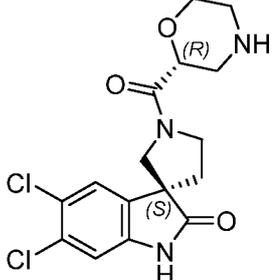
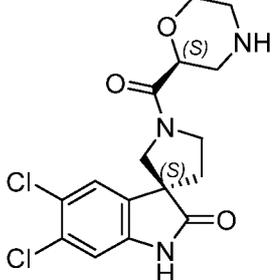
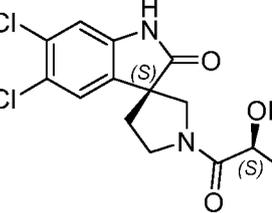
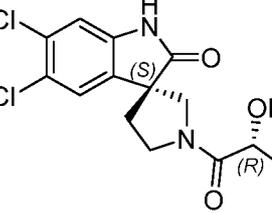
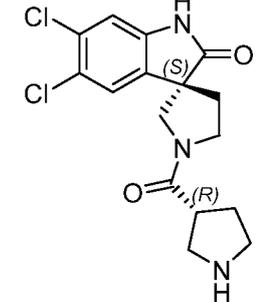
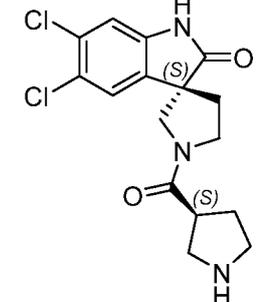
[0345] (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(4-гидроксипирролидин-3-карбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (80,0 мг, 0,220 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,3% IPA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 16 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 25 мин; Длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 11,61 мин; время удерживания 2: 21,49 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1 мл. Были выделены два пика, каждый из которых содержал два изомера: были получены более быстро элюирующийся пик 1 через 11,61 мин и более медленно элюирующийся пик 2 через 21,49 мин. Пик 1 далее разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK AD-H, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 28 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 10,95 мин; время удерживания 2: 21,24 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 2 мл; количество прогонов: 3. Более быстро элюирующийся изомер 1 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 10,95 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (8,30 мг, 10%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 370, 372 (3 : 2), измеренное 370, 372 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, J = 19,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 4,59–4,44 (м, 1H), 4,27–3,61 (м, 4H), 3,43–3,36 (м, 0,5 H), 3,30–3,25 (м, 0,5 H), 3,23–2,97 (м, 3H), 2,90–2,76 (м, 1H), 2,49–2,18 (м, 2H). Более медленно элюирующийся изомер 2 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 21,24 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (8,50 мг, 10%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 370, 372 (3 : 2), измеренное 370, 372 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,48 (д, J = 35,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,58–4,40 (м, 1H), 4,15–3,66 (м, 4H), 3,41–3,35 (м, 0,5 H), 3,30–3,23 (м, 0,5 H), 3,22–3,01 (м, 3H), 2,90–2,78 (м, 1H), 2,50–2,20 (м, 2H). Пик 2 от первого разделения затем разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK ID, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: MIBE (0,5% 2 М NH₃-MeOH)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 24 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 12,97 мин; время удерживания 2: 22,25 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1 мл; количество прогонов: 3. Более быстро элюирующийся изомер 3 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали при 12,97 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (2,40 мг, 3%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 370, 372 (3 : 2), измеренное 370, 372 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,52 (д, J = 80,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,74–4,45 (м, 1H), 4,23–3,65 (м, 4H), 3,56–3,44 (м, 1H), 3,23–2,86 (м, 4H), 2,56–2,14 (м, 2H). Более медленно элюирующийся изомер 4 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[4-гидроксипирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 22,25 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (3,90 мг, 4%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₆H₁₇Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 370, 372

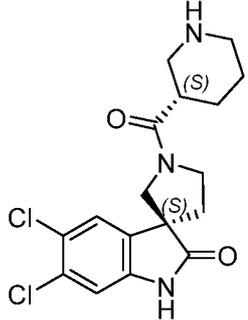
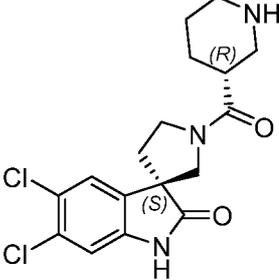
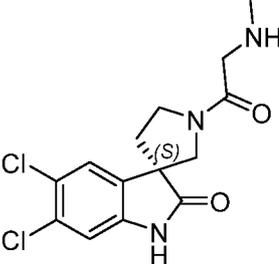
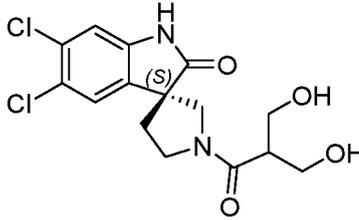
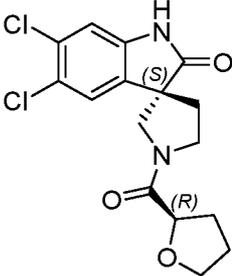
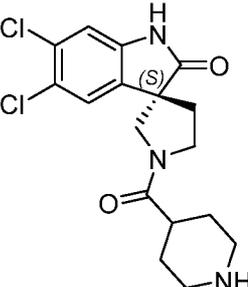
(3 : 2), измеренное 370, 372 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,52 (д, J = 80,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,77–4,49 (м, 1H), 4,17–3,66 (м, 4H), 3,58–3,40 (м, 1H), 3,23–2,85 (м, 4H), 2,56–2,14 (м, 2H).

[0346] Соединения в таблице 1А ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 1, начиная с промежуточного соединения 1S и соответствующих карбоновых кислот, которые были коммерчески доступны.

Таблица 1А

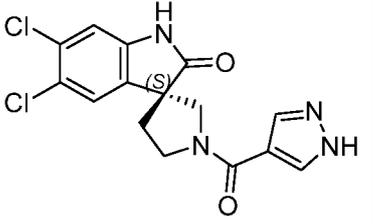
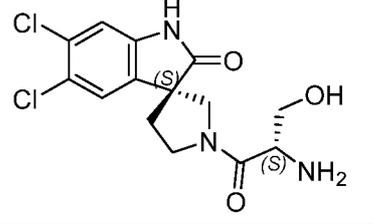
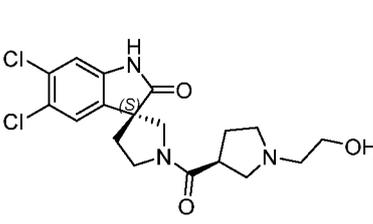
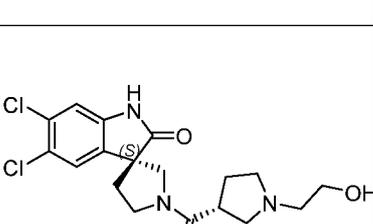
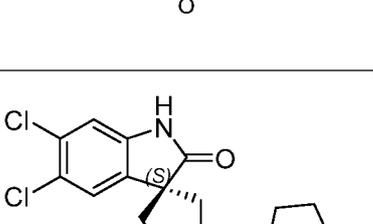
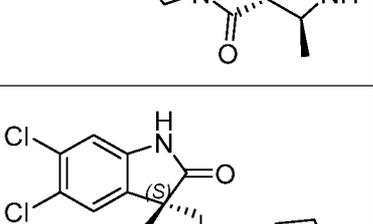
Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
5		(S)-5,6-дихлор-1'-глицилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 314, 316 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 25,5 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,99–3,76 (м, 3H), 3,75–3,67 (м, 1H), 3,65–3,56 (м, 1H), 3,53–3,49 (м, 1H), 2,51–2,18 (м, 2H).
6		(S)-5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиэтил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 315, 317 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 19,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,39–4,21 (м, 1H), 4,19–4,16 (м, 1H), 3,98–3,64 (м, 4H), 2,49–2,10 (м, 2H).
7		5,6-дихлор-1'-(диметилглицил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 342, 344 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 24,0 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,03–3,63 (м, 4H), 3,26–3,12 (м, 2H), 2,51–2,12 (м, 8H).
8		(S)-1'-(азетидин-3-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 340, 342 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,38 (д, J = 26,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,34–4,05 (м, 4H), 4,04–3,52 (м, 5H), 2,36–2,13 (м, 2H).
9		(S)-1'-(3-аминопропаноил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 328, 330 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,08–3,60 (м, 4H), 3,09–2,91 (м, 2H), 2,75–2,50 (м, 2H), 2,50–2,18 (м, 2H).

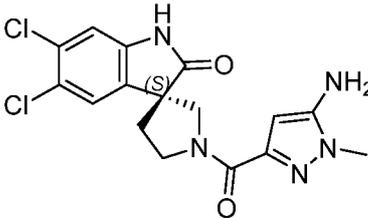
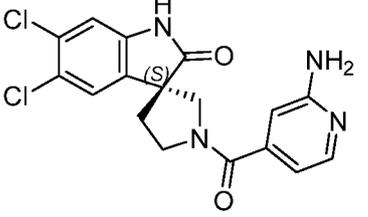
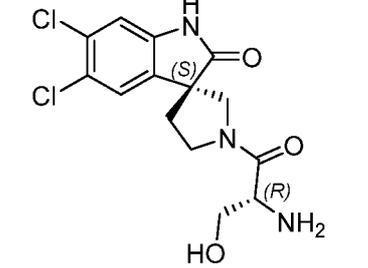
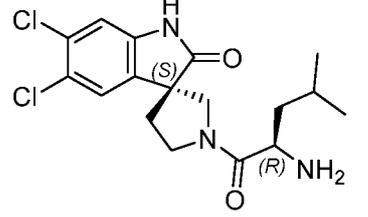
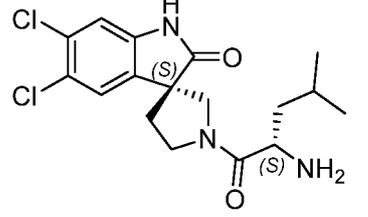
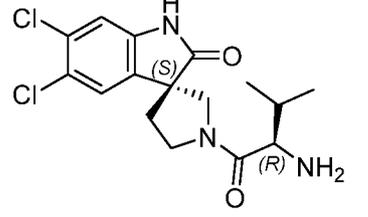
10		(S)-5,6-дихлор-1'-((R)-морфолин-2-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 370, 372 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 21,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,47–4,14 (м, 1H), 4,06–3,56 (м, 6H), 3,19–2,82 (м, 4H), 2,47–2,14 (м, 2H).
11		(S)-5,6-дихлор-1'-((S)-морфолин-2-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 370, 372 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,73–4,54 (м, 1H), 4,24–3,97 (м, 3H), 3,97–3,80 (м, 2H), 3,77–3,65 (м, 1H), 3,48–3,39 (м, 2H), 3,28–3,17 (м, 2H), 2,54–2,14 (м, 2H).
12		(S)-5,6-дихлор-1'-((S)-2-гидроксипропанол)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 329, 331 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,45 (д, J = 37,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,61–4,35 (м, 1H), 4,11–3,91 (м, 2H), 3,88–3,70 (м, 2H), 2,51–2,18 (м, 2H), 1,37 (дд, J = 27,5, 6,6 Гц, 3H).
13		(S)-5,6-дихлор-1'-((R)-2-гидроксипропанол)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 329, 331 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (д, J = 31,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,59–4,39 (м, 1H), 4,19–3,60 (м, 4H), 2,49–2,16 (м, 2H), 1,38 (дд, J = 35,7, 6,6 Гц, 3H).
14		(S)-5,6-дихлор-1'-((R)-пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 354, 356 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 30,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,14–3,56 (м, 4H), 3,40–3,36 (м, 1H), 3,30–2,94 (м, 4H), 2,48–1,95 (м, 4H).
15		(S)-5,6-дихлор-1'-((S)-пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 354, 356 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,45 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 4,11–3,97 (м, 1H), 3,96–3,78 (м, 2H), 3,66 (д, J = 12,3 Гц, 1H), 3,30–2,83 (м, 5H), 2,47–1,89 (м, 4H).

16		(S)-5,6-дихлор-1'-((S)-пиперидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 23,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,15–3,76 (м, 4H), 3,64 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,22–2,64 (м, 4H), 2,47–2,18 (м, 2H), 2,08–1,47 (м, 4H).
17		(S)-5,6-дихлор-1'-((R)-пиперидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,45 (д, J = 32,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 4,10–3,95 (м, 1H), 3,94–3,78 (м, 2H), 3,66 (д, J = 12,4 Гц, 1H), 3,23–2,72 (м, 5H), 2,49–2,19 (м, 2H), 2,10–1,56 (м, 4H).
18		(S)-5,6-дихлор-1'-(метилглицил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 328, 330 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 18,6 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,09–3,54 (м, 6H), 2,61–2,16 (м, 5H).
19		(S)-5,6-дихлор-1'-(3-гидрокси-2-(гидроксиметил)пропаноил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,52 (д, J = 50,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,24–4,05 (м, 1H), 4,02–3,97 (м, 1H), 3,95–3,55 (м, 6H), 3,29–2,99 (м, 1H), 2,58–2,11 (м, 2H).
20		(S)-5,6-дихлор-1'-((R)-тетрагидрофуран-2-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 355, 357 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 22,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 4,75–4,52 (м, 1H), 4,19–3,64 (м, 6H), 2,49–2,29 (м, 2H), 2,27–2,14 (м, 1H), 2,14–1,89 (м, 3H).
21		(S)-5,6-дихлор-1'-(пиперидин-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,40 (д, J = 28,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,11–3,93 (м, 1H), 3,93–3,59 (м, 3H), 3,18–3,03 (м, 2H), 2,85–2,56 (м, 3H), 2,45–2,16 (м, 2H), 1,90–1,79 (м, 1H), 1,79–1,62 (м, 3H).

22		(S)-1'-(L-пролил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 354, 356 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, J = 42,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,9 Гц, 1H), 4,04–3,87 (м, 3H), 3,87–3,69 (м, 3H), 3,26–3,13 (м, 1H), 2,89–2,75 (м, 1H), 2,50–2,34 (м, 1H), 2,34–2,12 (м, 1H), 1,97–1,67 (м, 3H).
23		(S)-1'-(D-пролил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 354, 356 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 28,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 3,78–4,07 (м, 3H), 3,56–3,78 (м, 2H), 3,19–3,13 (м, 1H), 2,97–3,07 (м, 1H), 2,18–2,47 (м, 2H), 2,03–2,18 (м, 2H), 1,72–1,8 (м, 1H), 1,6–1,69 (м, 1H).
24		(S)-5,6-дихлор-1'-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 355, 357 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 21,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 4,02–4,16 (м, 1H), 3,74–4,02 (м, 6H), 3,63–3,71 (м, 1H), 3,38–3,48 (м, 1H), 2,29–2,47 (м, 2H), 2,08–2,28 (м, 2H).
25		(S)-5,6-дихлор-1'-((1s, 3R)-3-гидроксициклобутан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 355, 357 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,79–10,73 (уш. с, 1H), 7,52 (д, J = 26,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 12,8, 7,0 Гц, 1H), 3,84–4,11 (м, 1H), 3,7–3,84 (м, 1H), 3,53–3,7 (м, 3H), 2,56–2,84 (м, 1H), 2,35–2,47 (м, 1H), 2,2–2,34 (м, 2H), 2,12–2,2 (м, 1H), 1,86–2,07 (м, 2H).
26		(S)-1'-(2-(азетидин-3-ил)ацетил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 354, 356 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 3,96–4,12 (м, 1H), 3,83–3,96 (м, 3H), 3,65–3,83 (м, 2H), 3,45–3,65 (м, 2H), 3,07–3,27 (м, 1H), 2,83 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 2,13–2,49 (м, 2H).
27		(S)-5,6-дихлор-1'-((1r,3S)-3-гидроксициклобутан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 355, 357 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (д, J = 24,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 4,35–4,49 (м, 1H), 3,85–3,96 (м, 1H), 3,62–3,85 (м, 3H), 3,14–3,23 (м, 1H), 2,46–2,66 (м, 2H), 2,28–2,43 (м, 2H), 2,12–2,28 (м, 2H).

28		изомер 1 (S)-5,6-дихлор-1'-(3-фторпирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 372, 374 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 14, 1 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,09–4,26 (м, 1H), 3,81–4,09 (м, 2H), 3,75 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 3,35–3,52 (м, 2H), 2,99–3,29 (м, 2H), 2,16–2,62 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD) δ –150,76 (с), –151,48 (с).
29		изомер 2 (S)-5,6-дихлор-1'-(3-фторпирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 372, 374 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 21,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 4,07–4,27 (м, 1H), 3,83–4,07 (м, 3H), 3,67–3,77 (м, 1H), 3,37–3,56 (м, 1H), 3,0–3,3 (м, 2H), 2,16–2,59 (м, 4H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD) δ –150,77 (с), –151,48 (с).
30		изомер 1 (S)-5,6-дихлор-1'-(3-гидрокси-пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 370, 372 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (д, J = 67,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,01–4,18 (м, 1H), 3,65–3,96 (м, 2H), 3,48 (дд, J = 29,3, 12,2 Гц, 1H), 2,91–3,26 (м, 3H), 2,21–2,51 (м, 2H), 1,89–2,21 (м, 2H).
31		изомер 2 (S)-5,6-дихлор-1'-(3-гидрокси-пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 370, 372 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 47,9 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,15–4,35 (м, 1H), 4,10–4,02 (м, 1H), 3,69–3,99 (м, 2H), 3,35–3,46 (м, 1H), 2,84–3,26 (м, 3H), 2,25–2,5 (м, 2H), 1,90–2,23 (м, 2H).
32		изомер 1 (3S)-1'-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 366, 368 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,40 (д, J = 60,4 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,54–4,24 (м, 4H), 2,84–3,23 (м, 4H), 2,15–2,47 (м, 2H), 1,96 (с, 1H), 0,72–1,19 (м, 2H).
33		изомер 2 (3S)-1'-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 366, 368 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,96–4,16 (м, 2H), 3,65–3,96 (м, 2H), 2,90–3,17 (м, 4H), 2,26–2,45 (м, 2H), 1,88–2,06 (м, 1H), 0,79–1,17 (м, 2H).
34		(S)-5,6-дихлор-1'-(4-фторпиперидин-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-	[M + H] ⁺ : 386, 388 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 19,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 4,06–4,28 (м, 2H), 3,84–4,05 (м, 2H), 3,73 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 3,36–3,55 (м, 2H),

		пирролидин]-2-он	3,20–3,31 (м, 1H), 2,37–2,57 (м, 4H), 2,28–2,37 (м, 1H), 2,19–2,28 (м, 1H).
35		(S)-5,6-дихлор-1'-(1H-пиразол-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 351, 353 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,11 (с, 2H), 7,47 (д, J = 29,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,15–4,34 (м, 1H), 3,93–4,15 (м, 2H), 3,86 (д, J = 12,5 Гц, 1H), 2,24–2,55 (м, 2H).
36		(S)-1'-(L-серил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 344, 346 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,50 (д, J = 47,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,91–4,2 (м, 3H), 3,8–3,89 (м, 1H), 3,70–3,80 (м, 2H), 3,58–3,66 (м, 1H), 2,16–2,49 (м, 2H).
37		(S)-5,6-дихлор-1'-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 398, 400 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 25,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,93–4,1 (м, 1H), 3,77–3,93 (м, 2H), 3,63–3,75 (м, 3H), 3,35–3,4 (м, 0,5H), 2,98–3,27 (м, 1,5H), 2,81–2,96 (м, 1H), 2,58–2,81 (м, 4H), 2,00–2,47 (м, 4H).
38		(S)-5,6-дихлор-1'-(1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 398, 400 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 27,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 3,94–4,09 (м, 1H), 3,78–3,94 (м, 2H), 3,63–3,75 (м, 3H), 3,35–3,41 (м, 0,5H), 2,95–3,26 (м, 1,5H), 2,81–2,95 (м, 1H), 2,55–2,78 (м, 4H), 2,02–2,47 (м, 4H).
39		(S)-5,6-дихлор-1'-((2S,3R)-рел-2-метилпирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,59–4,21 (м, 4H), 3,35–3,52 (м, 2H), 3,11–3,3 (м, 1H), 2,83–3,03 (м, 1H), 1,97–2,48 (м, 4H), 1,28 (дд, J = 33,0, 6,6 Гц, 3H).
40		(S)-5,6-дихлор-1'-((2S,3R)-рел-2-метилпирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,45 (д, J = 13,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 3,64–4,18 (м, 4H), 3,36–3,53 (м, 1H), 2,98–3,19 (м, 2H), 2,60–2,89 (м, 1H), 1,86–2,48 (м, 4H), 1,27 (дд, J = 40,0, 6,5 Гц, 3H).

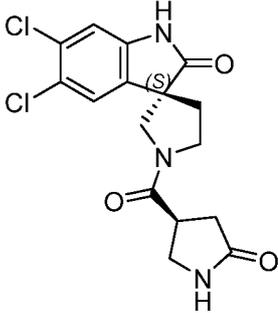
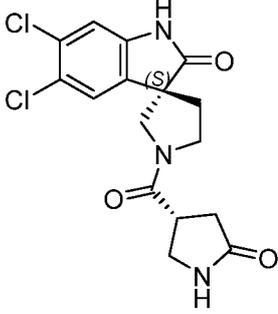
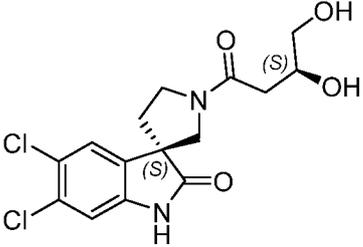
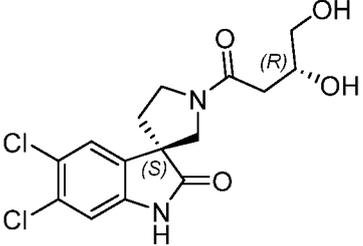
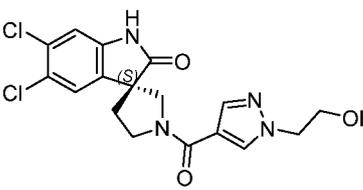
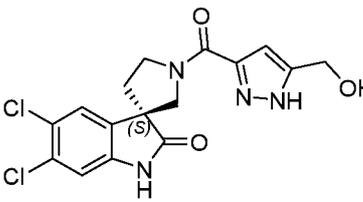
41		(S)-1'-(5-амино-1-метил-1H-пирозол-3-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 380, 382 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 50,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,93 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 4,26–4,22 (м, 1H), 3,80–4,10 (м, 2H), 3,67 (д, J = 35,5 Гц, 3H), 2,34–2,51 (м, 1H), 2,19–2,33 (м, 1H).
42		(S)-1'-(2-аминоизоникотин оил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 377, 379 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,77 (д, J = 19,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J = 22,3, 5,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 65,3, 3,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 6,43–6,68 (м, 2H), 6,13 (д, J = 14,7 Гц, 2H), 3,53–3,95 (м, 4H), 2,20–2,34 (м, 2H).
43		(S)-1'-(D-серил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 344, 346 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,51 (д, J = 66,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 4,06–4,15 (м, 1H), 3,85–4,00 (м, 2H), 3,72–3,81 (м, 2H), 3,56–3,72 (м, 2H), 2,33–2,55 (м, 1H), 2,13–2,29 (м, 1H).
44		(S)-1'-(D-лейцил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 370, 372 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,48 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 3,86–4,04 (м, 1H), 3,65–3,81 (м, 1H), 3,48–3,64 (м, 2H), 3,39 (дд, J = 9,1, 4,7 Гц, 1H), 2,05–2,31 (м, 2H), 1,71–1,88 (м, 1H), 1,14–1,45 (м, 2H), 0,94 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,84 (дд, J = 15,7, 6,6 Гц, 3H).
45		(S)-1'-(L-лейцил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 370, 372 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (д, J = 46,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 3,87–4,1 (м, 2H), 3,57–3,86 (м, 3H), 2,16–2,49 (м, 2H), 1,66–1,92 (м, 1H), 1,38–1,66 (м, 2H), 0,87–1,05 (м, 6H).
46		(S)-1'-(D-валил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 356, 358 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,92–4,17 (м, 1H), 3,62–3,92 (м, 3H), 3,42 (дд, J = 51,8, 6,2 Гц, 1H), 2,17–2,51 (м, 2H), 1,86–2,05 (м, 1H), 1,07 (дд, J = 15,7, 6,8 Гц, 3H), 0,98 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

47		(S)-1'-(L-валил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 356, 358 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (д, J = 51,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 3,91–4,09 (м, 2H), 3,68–3,87 (м, 2H), 3,46 (дд, J = 21,1, 6,0 Гц, 1H), 2,15–2,49 (м, 2H), 1,84–2,06 (м, 1H), 0,94–1,08 (м, 6H).
48		(S)-5,6-дихлор-1'-(R)-3-фторпиперидин-3-карбонилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 386, 388 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,07–4,31 (м, 1H), 4,03 (дд, J = 9,4, 4,0 Гц, 1H), 3,69–3,99 (м, 2H), 2,92–3,26 (м, 3H), 2,60–2,76 (м, 1H), 2,01–2,44 (м, 4H), 1,54–1,94 (м, 2H); ¹⁹ F ЯМР (282 МГц, CD ₃ OD) δ –167,47 (д, J = 317,1 Гц).
49		(S)-5,6-дихлор-1'-(S)-3-фторпиперидин-3-карбонилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 386, 388 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (д, J = 39,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 4,11–4,28 (м, 1H), 3,96–4,11 (м, 1H), 3,67–3,94 (м, 2H), 3,07–3,23 (м, 2H), 2,91–3,03 (м, 1H), 2,69 (к, J = 12,0 Гц, 1H), 1,98–2,47 (м, 4H), 1,72–1,93 (м, 1H), 1,58–1,71 (м, 1H); ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CD ₃ OD) δ –167,37 (д, J = 245,0 Гц).
50		(3S)-5,6-дихлор-1'-(5,5-дифторпиперидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 404, 406 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,33–7,55 (м, 1H), 7,03–7,16 (м, 1H), 3,53–4,20 (м, 4H), 2,53–3,26 (м, 5H), 2,05–2,48 (м, 4H).
51		(S)-5,6-дихлор-1'-((1S,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 383, 385 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (д, J = 29,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 3,90–4,12 (м, 2H), 3,61–3,90 (м, 3H), 2,46–2,69 (м, 1H), 2,16–2,46 (м, 2H), 1,79–2,07 (м, 4H), 1,48–1,73 (м, 4H).
52		(S)-5,6-дихлор-1'-((1R,4S)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 383, 385 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (д, J = 21,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 3,95–4,12 (м, 1H), 3,61–3,91 (м, 3H), 3,46–3,62 (м, 1H), 2,13–2,64 (м, 3H), 1,73–2,11 (м, 4H), 1,47–1,69 (м, 2H), 1,20–1,47 (м, 2H).
53		(S)-5,6-дихлор-1'-(1H-пирозол-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 351, 353 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,72 (дд, J = 22,4, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 39,1 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 9,5, 2,4 Гц, 1H), 4,34–4,47 (м, 1H), 4,30–4,26 (м, 1H), 3,85–4,18 (м, 2H), 2,21–2,53 (м, 2H).

54		(S)-1'-((S)-3-амино-2-гидроксипропаноил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 344, 346 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, J = 19,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,23–4,46 (м, 1H), 3,88–4,11 (м, 2H), 3,68–3,88 (м, 2H), 2,74–3,03 (м, 2H), 2,17–2,50 (м, 2H).
55		(S)-1'-((R)-3-амино-2-гидроксипропаноил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 344, 346 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,45 (д, J = 32,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 4,24–4,46 (м, 1H), 3,95–4,23 (м, 1H), 3,64–3,95 (м, 3H), 2,73–3,05 (м, 2H), 2,14–2,51 (м, 2H).
56		(S)-5,6-дихлор-1'-(4-гидроксибутаноил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,53 (д, J = 24,1 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 3,61–3,87 (м, 3H), 3,34–3,57 (м, 3H), 2,31–2,43 (м, 1H), 2,21–2,30 (м, 2H), 2,10–2,20 (м, 1H), 1,58–1,76 (м, 2H).
57		(S)-1'-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 366, 368 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,05–7,71 (м, 2H), 3,74–4,12 (м, 3H), 3,48–3,71 (м, 1H), 3,34–3,36 (м, 2H), 3,31–3,29 (м, 1H), 2,69–2,96 (м, 1H), 2,57 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,18–2,44 (м, 3H).
58		(S)-1'-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 366, 368 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,07–7,71 (м, 2H), 3,74–4,15 (м, 3H), 3,47–3,70 (м, 1H), 3,34–3,37 (м, 3H), 2,67–2,96 (м, 2H), 2,52–2,61 (м, 1H), 2,46 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,17–2,44 (м, 2H).
59		(S)-5,6-дихлор-1'-(2-((R)-пирролидин-2-ил)ацетил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 3,87–4,07 (м, 2H), 3,63–3,86 (м, 2H), 3,42–3,63 (м, 1H), 2,89–3,13 (м, 2H), 2,59–2,82 (м, 1H), 2,51–2,61 (м, 1H), 2,15–2,52 (м, 2H), 2,01–2,14 (м, 1H), 1,76–1,96 (м, 2H), 1,38–1,65 (м, 1H).

60		(S)-5,6-дихлор-1'- (2-((S)- пирролидин-3- ил)ацетил)спиро[индолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 27, 1 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 3,87–4,04 (м, 2H), 3,64–3,87 (м, 2H), 3,54–3,64 (м, 1H), 3,37–3,47 (м, 1H), 3,21–3,3 (м, 1H), 2,90–3,02 (м, 1H), 2,58– 2,83 (м, 3H), 2,20–2,58 (м, 3H), 1,65–1,85 (м, 1H).
61		(S)-5,6-дихлор-1'- (2-((S)- пирролидин-2- ил)ацетил)спиро[индолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (д, J = 29,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 3,65–4,06 (м, 4H), 3,46–3,61 (м, 1H), 2,88–3,12 (м, 2H), 2,55–2,71 (м, 2H), 2,17–2,52 (м, 2H), 1,97–2,14 (м, 1H), 1,72– 1,97 (м, 2H), 1,38–1,60 (м, 1H).
62		(S)-5,6-дихлор-1'- (2-((R)- пирролидин-3- ил)ацетил)спиро[индолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,9 Гц, 1H), 3,75–4,04 (м, 4H), 3,56–3,70 (м, 2H), 3,36–3,48 (м, 1H), 3,21–3,31 (м, 1H), 2,91–3,03 (м, 1H), 2,49–2,83 (м, 3H), 2,19– 2,47 (м, 3H).
63		(S)-5,6-дихлор-1'- (3- гидроксициклопе нтан-1- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2- он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 369, 371 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 32,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 4,19–4,34 (м, 1H), 3,88–4,10 (м, 2H), 3,63–3,85 (м, 2H), 2,95–3,23 (м, 1H), 2,29–2,47 (м, 2H), 1,97–2,26 (м, 3H), 1,68– 1,97 (м, 3H).
64		(S)-5,6-дихлор-1'- (3- гидроксициклопе нтан-1- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2- он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 369, 371 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,17–4,31 (м, 1H), 3,92–4,12 (м, 1H), 3,62–3,92 (м, 3H), 2,97–3,22 (м, 1H), 1,67–2,47 (м, 8H).
65		(S)-5,6-дихлор-1'- (3- гидроксициклопе нтан-1- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2- он, изомер 3	[M + H] ⁺ : 369, 371 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (д, J = 28,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,34–4,44 (м, 1H), 3,95–4,13 (м, 1H), 3,64–3,93 (м, 3H), 3,13–3,20 (м, 1H), 1,56–2,50 (м, 8H).
66		(S)-5,6-дихлор-1'- (3- гидроксициклопе нтан-1- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2- он, изомер 4	[M + H] ⁺ : 369, 371 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,42 (д, J = 23,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,34–4,45 (м, 1H), 3,95–4,12 (м, 1H), 3,64–3,95 (м, 3H), 3,10–3,20 (м, 1H), 2,27–2,48 (м, 2H), 2,09–2,27 (м, 1H), 1,90– 2,09 (м, 3H), 1,76–1,90 (м, 1H), 1,59–1,76 (м, 1H).

67		(S)-5,6-дихлор-1'-(2-(гидроксиметил)никотиноил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 392, 394 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,61 (дд, J = 20,5, 5,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 27,2 Гц, 1H), 7,39–7,61 (м, 2H), 7,09 (д, J = 18,5 Гц, 1H), 4,76 (д, J = 18,9 Гц, 2H), 3,74–4,19 (м, 4H), 2,28–2,5 (м, 2H).
68		(S)-5,6-дихлор-1'-(6-(гидроксиметил)никотиноил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 392, 394 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,63–8,81 (м, 1H), 8,00–8,18 (м, 1H), 7,67 (дд, J = 29,0, 8,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 64,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 24,5 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 22,7 Гц, 2H), 3,96–4,18 (м, 2H), 3,78–3,96 (м, 2H), 2,22–2,52 (м, 2H).
69		(S)-5,6-дихлор-1'-(1-метил-1H-пирозол-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 365, 367 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,79–10,76 (уш. с, 1H), 8,21 (д, J = 28,90 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 25,91 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 23,11 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,65–4,14 (м, 7H), 2,15–2,39 (м, 2H).
70		(S)-1'-(5-амино-1H-пирозол-4-карбонил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 366, 368 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,02 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,11 (д, J = 2,04 Гц, 1H), 3,70–4,34 (м, 4H), 2,25–2,59 (м, 2H).
71		(S)-5,6-дихлор-1'-(5-метил-1H-пирозол-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 365, 367 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,66–8,19 (м, 1H), 7,46 (д, J = 35,84 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,77–4,25 (м, 4H), 2,17–2,62 (м, 5H).
72		(S)-1'-(2-(1H-пирозол-4-ил)ацетил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 365, 367 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,58 (д, J = 31,38 Гц, 2H), 7,33 (д, J = 10,68 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,93–4,12 (м, 1H), 3,593,93 (м, 5H), 2,162,47 (м, 2H).
73		(S)-1'-(2-(1H-пирозол-3-ил)ацетил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 365, 367 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,62 (д, J = 20,91 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 36,09 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,54 Гц, 1H), 6,22–6,41 (м, 1H), 3,67–4,17 (м, 6H), 2,12–2,56 (м, 2H).

74		(S)-5,6-дихлор-1'- (5- оксопирролидин- 3- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2- он, изомер 1	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (дд, J = 11,49, 1,76 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,62 Гц, 1H), 3,91–4,13 (м, 1H), 3,76–3,91 (м, 2H), 3,54–3,76 (м, 4H), 2,50–2,70 (м, 2H), 2,19– 2,47 (м, 2H).
75		(S)-5,6-дихлор-1'- (5- оксопирролидин- 3- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2- он, изомер 2	[M + H] ⁺ : 368, 370 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,47 (дд, J = 24,90, 1,94 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 3,06 Гц, 1H), 3,89–4,08 (м, 2H), 3,62–3,89 (м, 3H), 3,59 (д, J = 2,82 Гц, 2H), 2,55–2,71 (м, 2H), 2,18–2,49 (м, 2H).
76		(S)-5,6-дихлор-1'- (S)-3,4- дигидроксибутан оил)спиро[индол ин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,49 (дд, J = 40,69, 1,78 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,00 Гц, 1H), 3,99–4,22 (м, 2H), 3,68–3,98 (м, 3H), 3,57 (дд, J = 15,21, 5,27 Гц, 2H), 2,48–2,76 (м, 2H), 2,35–2,48 (м, 1H), 2,17– 2,35 (м, 1H).
77		(S)-5,6-дихлор-1'- (R)-3,4- дигидроксибутан оил)спиро[индол ин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41– 7,53 (м, 1H), 7,10 (д, J = 1,82 Гц, 1H), 3,94–4,2 (м, 2H), 3,84–3,94 (м, 2H), 3,65–3,82 (м, 1H), 3,57 (дд, J = 19,96, 5,24 Гц, 2H), 2,56– 2,78 (м, 1H), 2,53 (д, J = 6,44 Гц, 1H), 2,142,49 (м, 2H).
78		(S)-5,6-дихлор-1'- (1-(2- гидроксиэтил)- 1H-пиразол-4- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 395, 397 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,19 (д, J = 45,50 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 37,15 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 30,36 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,05 Гц, 1H), 4,22–4,36 (м, 3H), 3,97–4,22 (м, 2H), 3,82–3,97 (м, 3H), 2,21–2,54 (м, 2H).
79		(S)-5,6-дихлор-1'- (5- (гидроксиметил)- 1H-пиразол-3- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 381, 383 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, J = 38,43 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 8,93 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 21,96 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 20,08 Гц, 2H), 4,37 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,83–4,13 (м, 2H), 2,21– 2,50 (м, 2H).

80		(S)-5,6-дихлор-1'-(5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 381, 383 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,04 (д, J = 70,97 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 40,18 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 9,24 Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,08–4,29 (м, 1H), 3,82–4,08 (м, 3H), 2,24–2,53 (м, 2H).
81		(3S)-5,6-дихлор-1'-(1-метил-5-окспирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 382, 384 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43–7,55 (м, 1H), 7,10 (д, J = 3,51 Гц, 1H), 3,79–4,11 (м, 4H), 3,45–3,78 (м, 3H), 2,82–2,94 (м, 3H), 2,60–2,78 (м, 2H), 2,21–2,50 (м, 2H).
82		(S)-5,6-дихлор-1'-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 392, 394 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,77 (дд, J = 30,07, 6,86 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 53,68 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 16,40 Гц, 1H), 6,67 (дд, J = 41,91, 1,82 Гц, 1H), 6,38–6,54 (м, 1H), 3,91–4,11 (м, 2H), 3,75–3,91 (м, 2H), 3,60 (д, J = 25,30 Гц, 3H), 2,25–2,47 (м, 2H).
83		(S)-5,6-дихлор-1'-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 392, 394 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,04–8,3 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50 (д, J = 68,21 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 3,76–4,2 (м, 4H), 3,5–3,76 (м, 3H), 2,36–2,49 (м, 1H), 2,24–2,36 (м, 1H).
84		(S)-1'-(6-аминоникотиноил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 377, 379 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ + D ₂ O) δ 8,19 (с, 1H), 7,28–7,90 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,45 (д, J = 8,71 Гц, 1H), 3,71–4,03 (м, 4H), 2,05–2,33 (м, 2H).
85		(S)-5,6-дихлор-1'-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 341, 343 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,40 (д, J = 60,30 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,27–4,42 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,66–3,99 (м, 2H), 2,13–2,5 (м, 2H), 1,07–1,34 (м, 2H), 0,87–1,03 (м, 2H).
86		(S)-5,6-дихлор-1'-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,40 (д, J = 53,14 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,20–4,40 (м, 1H), 4,02–4,20 (м, 1H), 3,65–3,98 (м, 2H), 2,04–2,47 (м, 2H), 1,49 (д, J = 3,87 Гц, 3H), 1,41 (д, J = 10,45 Гц, 3H).

87		(S)-5,6-дихлор-1'- (3-гидрокси-3- метилбутанонил)с пиро[индолин- 3,3'-пирролидин]- 2-он	[M + H] ⁺ : 357, 359 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,79 (с, 1H), 7,57 (д, J = 49,72 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 4,28 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 30,14 Гц, 1H), 3,85–3,94 (м, 1H), 3,79 (к, J = 10,83 Гц, 1H), 3,70 (т, J = 7,20 Гц, 1H), 3,52–3,66 (м, 1H), 2,35–2,43 (м, 2H), 2,10–2,31 (м, 2H), 1,23 (д, J = 2,91 Гц, 3H), 1,18 (д, J = 1,16 Гц, 3H).
88		(S)-5,6-дихлор-1'- ((S)-3- гидроксибутанон л)спиро[индолин- 3,3'-пирролидин]- 2-он	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (д, J = 51,60 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,23 Гц, 1H), 4,18–4,34 (м, 1H), 4,03 (т, J = 7,18 Гц, 1H), 3,87– 3,96 (м, 1H), 3,76–3,87 (м, 1H), 3,74 (д, J = 2,13 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 14,67, 8,68 Гц, 1H), 2,38–2,55 (м, 2H), 2,16–2,38 (м, 1H), 1,27 (дд, J = 25,35, 6,24 Гц, 3H).
89		(S)-5,6-дихлор-1'- ((R)-3- гидроксибутанон л)спиро[индолин- 3,3'-пирролидин]- 2-он	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (д, J = 51,55 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,20 Гц, 1H), 4,19–4,34 (м, 1H), 4,03 (т, J = 7,17 Гц, 1H), 3,88– 3,96 (м, 1H), 3,79–3,88 (м, 1H), 3,74 (д, J = 2,18 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 14,68, 8,69 Гц, 1H), 2,39–2,57 (м, 2H), 2,16–2,39 (м, 1H), 1,27 (дд, J = 25,38, 6,26 Гц, 3H).
90		(S)-5,6-дихлор-1'- (2-(1- гидроксициклобу тил)ацетил)спиро [индолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 369, 371 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,48 (д, J = 49,03 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 1,88 Гц, 1H), 4,06 (т, J = 7,19 Гц, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,69–3,89 (м, 2H), 2,65–2,85 (м, 2H), 2,22–2,48 (м, 3H), 2,05–2,22 (м, 3H), 1,73– 1,88 (м, 1H), 1,59–1,73 (м, 1H).
91		(S)-5,6-дихлор-1'- ((S)-2- гидроксибутанон л)спиро[индолин- 3,3'-пирролидин]- 2-он	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,45 (д, J = 28,30 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,06 Гц, 1H), 4,16–4,39 (м, 1H), 3,89–4,09 (м, 2H), 3,73–3,89 (м, 2H), 2,18–2,50 (м, 2H), 1,55–1,93 (м, 2H), 1,02 (дт, J = 17,69, 7,39 Гц, 3H).
92		(S)-5,6-дихлор-1'- ((R)-2- гидроксибутанон л)спиро[индолин- 3,3'-пирролидин]- 2-он	[M + H] ⁺ : 343, 345 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,40 (д, J = 30,73 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,51 Гц, 1H), 4,18–4,39 (м, 1H), 3,92–4,17 (м, 1H), 3,63–3,92 (м, 3H), 2,15–2,50 (м, 2H), 1,55–1,91 (м, 2H), 1,03 (дт, J = 29,88, 7,44 Гц, 3H).

135		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (1 <i>H</i> -пиррол-3- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 350, 352 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,26 (уш. с, 1H), 10,77 (уш. с, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> = 32,15 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> = 33,79 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,44 (д, <i>J</i> = 23,37 Гц, 1H), 4,22–3,93 (м, 2H), 3,81–3,58 (м, 2H), 2,39–2,11 (м, 2H).
136		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (1 <i>H</i> -1,2,4- триазол-3- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 352, 354 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,46 (д, <i>J</i> = 24,55 Гц, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> = 22,96 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 5,59 Гц, 1H), 4,45 (т, <i>J</i> = 7,18 Гц, 1H), 4,32 (к, <i>J</i> = 12,23 Гц, 1H), 4,20–3,85 (м, 2H), 2,55–2,23 (м, 2H).
137		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (1 <i>H</i> -1,2,3- триазол-4- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 352, 354 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 8,28 (с, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> = 17,28 Гц, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 5,23 Гц, 1H), 4,53–4,23 (м, 2H), 4,20–3,83 (м, 2H), 2,57–2,23 (м, 2H).
141		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (1 <i>H</i> -имидазол-4- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 351, 353 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,77 (д, <i>J</i> = 37,07 Гц, 2H), 7,48 (д, <i>J</i> = 45,19 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 8,00 Гц, 1H), 4,46–4,15 (м, 2H), 4,15–3,81 (м, 2H), 2,55–2,21 (м, 2H).
147		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (2- метоксиацетил)сп иро[индолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 329, 331 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,46 (д, <i>J</i> = 26,93 Гц, 1H), 7,10 (д, <i>J</i> = 1,18 Гц, 1H), 4,23 (к, <i>J</i> = 14,80 Гц, 1H), 4,17–4,07 (м, 1H), 4,00–3,83 (м, 2H), 3,83–3,68 (м, 2H), 3,45 (д, <i>J</i> = 24,29 Гц, 3H), 2,47–2,16 (м, 2H).
150		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-рел-2- (гидроксиметил)ц иклопропан-1- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 355, 357 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,52–7,41 (м, 1H), 7,11 (д, <i>J</i> = 2,93 Гц, 1H), 4,29–4,08 (м, 1H), 4,08–3,80 (м, 2H), 3,80–3,58 (м, 2H), 3,49–3,37 (м, 1H), 2,53–2,15 (м, 2H), 1,93– 1,56 (м, 2H), 1,24–1,14 (м, 1H), 1,01–0,79 (м, 1H).
151		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'- (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-рел-2- (гидроксиметил)ц иклопропан-1- карбонил)спиро[и ндолин-3,3'- пирролидин]-2-он	[<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ : 355, 357 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,63–7,37 (м, 1H), 7,14–7,05 (м, 1H), 4,28– 4,02 (м, 1H), 4,03–3,77 (м, 2H), 3,77–3,53 (м, 2H), 3,54–3,35 (м, 1H), 2,52–1,84 (м, 3H), 1,79–1,52 (м, 1H), 1,16–0,95 (м, 2H).

[0347] Стадия А.

[0348] К перемешиваемому раствору 3-метиленциклобутан-1-карбоновой кислоты (38,0 мг, 0,340 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли EDCI (89,0 мг, 0,470 ммоль) и НОВТ (63,0 мг, 0,470 ммоль) при комнатной температуре. К вышеуказанной смеси добавляли ТЕА (94,0 мг, 0,930 ммоль) и (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (80,0 мг, 0,310 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'--(3-метиленциклобутанкарбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (0,120 г, 62%), который использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 351, 353 (3 : 2), измеренное 351, 353 (3 : 2).

[0349] Стадия b.

[0350] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1'--(3-метиленциклобутанкарбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (80,0 мг, 0,230 ммоль) в THF (0,5 мл), ацетоне (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NMO (0,160 г, 1,37 ммоль) и K₂OsO₄·2H₂O (8,39 мг, 0,02 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили насыщенным водн. Na₂SO₃ (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 4,5 мин, 50% В; длина волны: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,35 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (61,0 мг, 69%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 385, 387 (3 : 2), измеренное 385, 387 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (с, 1H), 7,51 (дд, *J* = 36,2, 10,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 4,1, 1,1 Гц, 1H), 4,97–4,76 (м, 1H), 4,63–4,44 (м, 1H), 3,78–3,35 (м, 4H), 3,31–3,08 (м, 3H), 2,34–2,18 (м, 2H), 2,18–1,87 (м, 3H).

[0351] Стадия с.

[0352] (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[3-гидрокси-3-(гидроксиметил) циклобутанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (57,0 мг, 0,150 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Lux 5 μm Cellulose-4, 2,12 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В в течение 35 мин; длина волны: 220/254 нм; время удерживания 1: 6,76 мин; время удерживания 2: 12,28 мин; растворитель образца: MeOH : EtOH = 1 : 1-HPLC; Объем введенной пробы: 0,6 мл; количество прогонов: 4. Более быстро элюирующийся изомер (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*s*, 3*s*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклобутанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 6,76 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (12,9 мг, 22%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 385, 387 (3 : 2), измеренное 385, 387 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,79–10,72 (уш. с, 1H), 7,50 (д, *J* = 35,98 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 3,91 Гц, 1H), 4,93 (д, *J* = 15,89 Гц, 1H), 4,56 (д, *J* = 47,76 Гц, 1H), 3,64–3,80 (м, 2H), 3,53–3,64 (м, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,60–2,88 (м, 1H), 2,19–2,35 (м, 2H), 1,95–2,19 (м, 4H). Более медленно элюирующийся изомер (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*r*, 3*r*)-3-гидрокси-3-(гидроксиметил) циклобутанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 12,28 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (13,6 мг, 23%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для

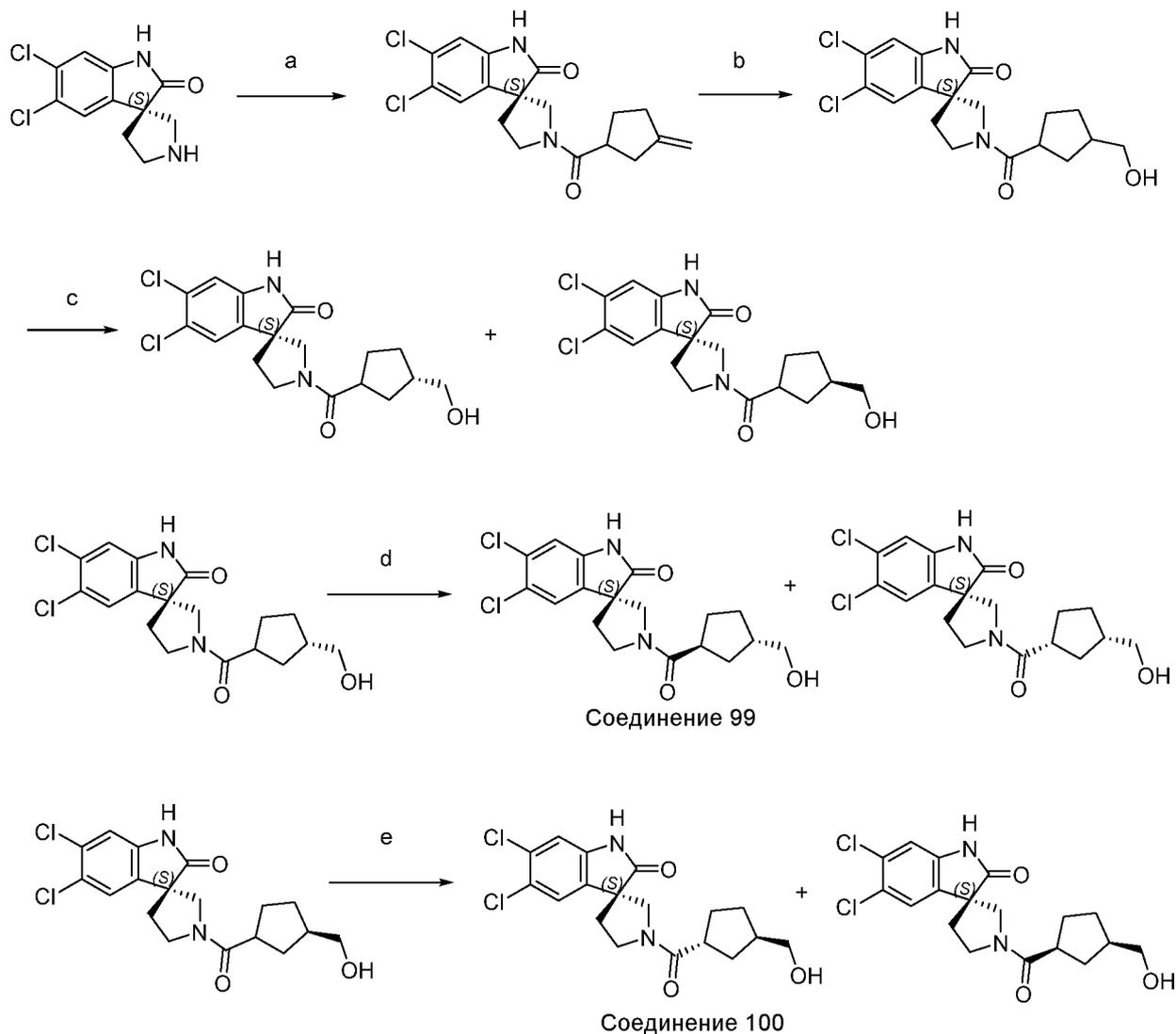
$C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_4$ $[M + H]^+$: 385, 387 (3 : 2), измеренное 385, 387 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,78–10,72 (уш. с, 1H), 7,52 (д, $J = 36,80$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 4,16$ Гц, 1H), 4,82 (д, $J = 27,34$ Гц, 1H), 4,39–4,57 (м, 1H), 3,61–3,77 (м, 2H), 3,52–3,60 (м, 2H), 3,07–3,30 (м, 3H), 2,20–2,38 (м, 3H), 2,08–2,20 (м, 1H), 1,88–2,07 (м, 2H).

[0353] Соединения в таблице 1В ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 93, начиная с промежуточного соединения 1S и 3-метиленциклопентан-1-карбоновая кислота, которые были коммерчески доступны.

Таблица 1В

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: $(M + H)^+$ и 1H ЯМР
95		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-рел-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклопентан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он, изомер 1	$[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (д, $J = 24,36$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 2,70$ Гц, 1H), 3,91–4,13 (м, 1H), 3,61–3,91 (м, 3H), 3,43–3,58 (м, 2H), 2,98–3,27 (м, 1H), 1,83–2,49 (м, 6H), 1,69–1,81 (м, 2H).
96		Изомер 2 (<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-рел-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклопентан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	$[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (дд, $J = 14,24, 2,20$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 2,69$ Гц, 1H), 3,91–4,15 (м, 1H), 3,63–3,92 (м, 3H), 3,42–3,58 (м, 2H), 2,99–3,25 (м, 1H), 2,19–2,48 (м, 2H), 1,94–2,19 (м, 3H), 1,64–1,94 (м, 3H).
97		Изомер 1 (<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-рел-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклопентан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	$[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,43 (дд, $J = 16,94, 2,18$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 3,26$ Гц, 1H), 3,93–4,16 (м, 1H), 3,62–3,92 (м, 3H), 3,55 (д, $J = 10,15$ Гц, 2H), 3,36–3,46 (м, 0,5H), 3,17–3,30 (м, 0,5H), 2,29–2,48 (м, 2H), 2,13–2,29 (м, 1H), 1,79–2,13 (м, 4H), 1,59–1,74 (м, 1H).
98		Изомер 2 (<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-рел-3-гидрокси-3-(гидроксиметил)циклопентан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	$[M + H]^+$: 399, 401 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,42 (дд, $J = 21,49, 2,06$ Гц, 1H), 7,03–7,19 (м, 1H), 3,92–4,15 (м, 1H), 3,61–3,92 (м, 3H), 3,54 (д, $J = 7,61$ Гц, 2H), 3,37–3,46 (м, 0,5H), 3,17–3,3 (м, 0,5H), 2,29–2,49 (м, 2H), 2,02–2,29 (м, 1H), 1,58–2,02 (м, 5H).

Пример 9. Соединение 99 (изомер 1 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*R*)-рет-3-(гидроксиетил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она) и соединение 100 (изомер 2 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*R*)-рет-3-(гидроксиетил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она)



[0354] Стадия А.

^[0355] К перемешиваемому раствору 3-метиленциклопентан-1-карбоновой кислоты (0,120 г, 0,930 ммоль), EDCI (0,220 г, 1,17 ммоль) и НОВТ (0,160 г, 1,17 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли TEA (0,240 г, 2,33 ммоль) и (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (0,200 г, 0,780 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили MeOH (0,5 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-((3-метиленциклопентанкарбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,200 г, 70%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 365, 367 (3 : 2) измеренное 365, 367 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,14–8,37 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09 (д, *J* = 8,62 Гц, 1H), 4,85–4,99 (м, 2H), 3,82–4,14 (м, 3H), 3,65–3,82 (м, 1H), 2,78–3,11 (м, 1H), 2,46–2,78 (м, 4H), 2,19–2,46 (м, 2H), 1,88–2,19 (м, 2H).

[0356] Стадия b.

[0357] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1'-((3-метиленциклопентанкарбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,150 г, 0,410 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям в BH₃-Me₂S

(94 мкл, 1,23 ммоль, 10 М) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. NaOH (41,0 мг, 1,03 ммоль) и H₂O₂ (35,0 мг, 1,03 ммоль, 30%) затем добавляли к реакционной смеси, которую затем перемешивали в течение 30 мин, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 4,5 мин, 50% В; длина волны: 210 нм; время удерживания: 4,35 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[3-(гидрокси-метил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (50,0 мг, 31%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 383, 385 (3 : 2) измеренное 383, 385 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,36–7,47 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 4,35 Гц, 1H), 3,94–4,12 (м, 1H), 3,62–3,93 (м, 3H), 3,40–3,58 (м, 2H), 2,88–3,18 (м, 1H), 2,10–2,47 (м, 3H), 1,28–2,09 (м, 6H). [0358] Стадия с.

[0359] (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[3-(гидрокси-метил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (50,0 мг, 0,130 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IF, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: MtBE (плюс 0,5% IPA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 10% В до 10% В в течение 30 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 16,34 мин; время удерживания 2: 24,17 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 0,75 мл; количество прогонов: 4. Были выделены два пика, каждый из которых содержал два изомера, причем более быстро элюирующийся пик 1 через 16,34 мин был получен в виде твердого вещества почти белого цвета (18,0 мг, 36%); Медленно элюирующийся пик 2 через 24,17 мин получали в виде твердого вещества почти белого цвета (18,0 мг, 36%).

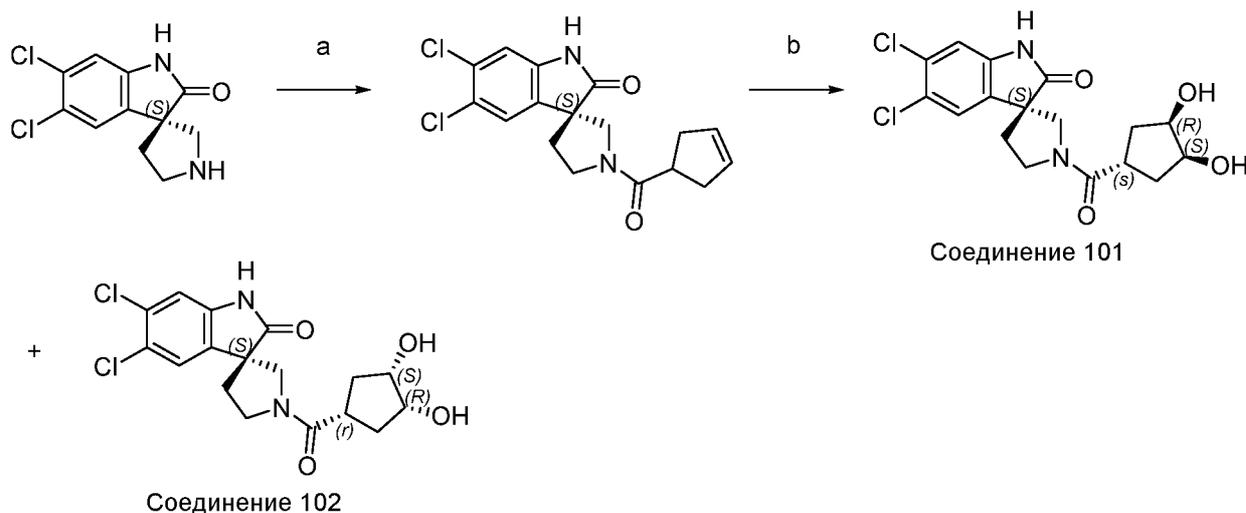
[0360] Стадия d.

[0361] Пик 1 (18,0 мг, 0,047 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 21 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 9,31 мин; время удерживания 2: 16,17 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1 мл; количество прогонов: 2. Более быстро элюирующийся изомер 1 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*R*)-рел-3-(гидрокси-метил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 9,31 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (4,40 мг, 24%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 383, 385 (3 : 2) измеренное 383, 385 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,42 (д, *J* = 28,8 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,11–3,95 (м, 1H), 3,93–3,65 (м, 3H), 3,54–3,40 (м, 2H), 3,15–2,96 (м, 1H), 2,46–2,18 (м, 3H), 2,08–1,63 (м, 4H), 1,46–1,30 (м, 2H). Более медленно элюирующийся изомер 1 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*S*)-рел-3-(гидрокси-метил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 16,17 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (5,00 мг, 27%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 383, 385 (3 : 2) измеренное 383, 385 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,42 (д, *J* = 30,4 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 4,6 Гц, 1H), 4,11–3,96 (м, 1H), 3,93–3,66 (м, 3H), 3,60–3,46 (м, 2H), 3,16–2,96 (м, 1H), 2,47–2,28 (м, 2H), 2,26–2,10 (м, 2H), 2,09–1,94 (м, 1H), 1,92–1,77 (м, 2H), 1,61–1,45 (м, 2H).

[0362] Стадия е.

[0363] Пик 2 (18,0 мг, 0,05 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IG, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 36 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 12,42 мин; время удерживания 2: 24,05 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 0,5 мл, количество прогонов: 2. Более быстро элюирующийся изомер 2 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*R*)-рел-3-(гидроксиметил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 12,42 мин в виде светло-синего твердого вещества (4,60 мг, 25%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 383, 385 (3 : 2) измеренное 383, 385 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,42 (д, J = 25,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,12–3,94 (м, 1H), 3,93–3,65 (м, 3H), 3,52–3,38 (м, 2H), 3,15–2,94 (м, 1H), 2,49–2,17 (м, 3H), 2,13–1,58 (м, 5H), 1,49–1,25 (м, 1H). Более медленно элюирующийся изомер 2 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*S*)-рел-3-(гидроксиметил)циклопентанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 24,05 мин в виде светло-синего твердого вещества (4,80 мг, 26): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 383, 385 (3 : 2) измеренное 383, 385 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,42 (д, J = 24,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 4,11–3,95 (м, 1H), 3,91–3,66 (м, 3H), 3,59–3,48 (м, 2H), 3,15–2,96 (м, 1H), 2,45–2,31 (м, 3H), 2,26–2,10 (м, 2H), 2,06–1,93 (м, 1H), 1,92–1,76 (м, 2H), 1,49–1,25 (м, 1H).

Пример 10. Соединение 101 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксициклопентакарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он) и соединение 102 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксициклопентакарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0364] Стадия А.

[0365] К перемешиваемому раствору циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты (52,0 мг, 0,470 ммоль), EDCI (0,110 г, 0,580 ммоль) и НОВТ (79,0 мг, 0,580 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TEA (79,0 мг, 0,780 ммоль) и (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (0,100 г, 0,390 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили MeOH (0,5 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-((циклопент-3-ен-1-карбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде светло-желтого масла (0,110 г, 80%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 351, 353 (3 : 2) измеренное 351, 353 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (д, J = 10,54 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 34,26 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,42 Гц,

0,780 ммоль) и (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (0,100 г, 0,390 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, гасили MeOH (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*)-циклогекс-3-ен-1-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (0,120 г, 84%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂ [M + H]⁺: 365, 367 (3 : 2) измеренное 365, 367 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 45,7 Гц, 1H), 7,05 (д, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,78–5,58 (м, 2H), 3,95–3,78 (м, 2H), 3,71–3,54 (м, 2H), 2,76–2,56 (м, 1H), 2,36–1,94 (м, 6H), 1,80 (дд, *J* = 40,4, 13,0 Гц, 1H), 1,56–1,39 (м, 1H).

[0370] Стадия b.

[0371] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*)-циклогекс-3-ен-1-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,150 г, 0,410 ммоль) и H₂O₂ (0,5 мл, 6,44 ммоль, 30%) в ACN (1 мл) и H₂O (1 мл) добавляли HCOOH (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 ч. Добавляли водн. NaOH (2 мл, 10*M*) по каплям добавляли к смеси, которую затем перемешивали при 40 °C в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 30% ACN в воде (плюс 10 ммоль/л NH₄HCO₃) с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*)-(транс)-3,4-дигидроксициклогексанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (80,0 мг, 48%), который использовали на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 399, 401 (3 : 2) измеренное 399, 401 (3 : 2).

[0372] Стадия c.

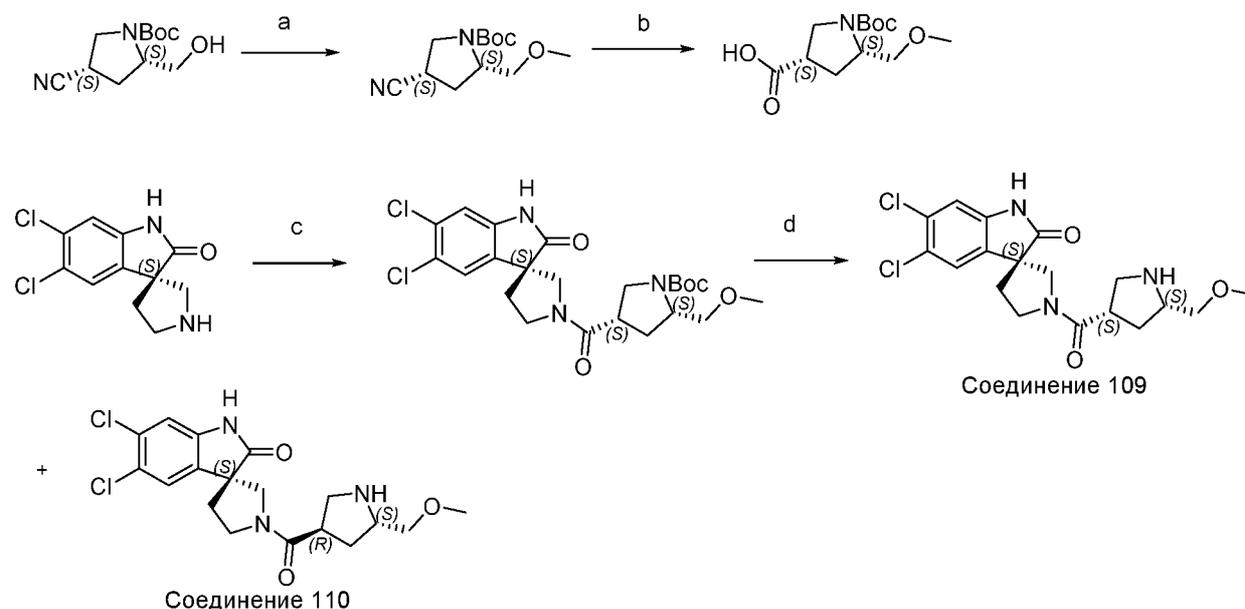
[0373] (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*)-(транс)-3,4-дигидроксициклогексанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (80,0 мг, 0,200 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 24 мин; длина волны: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 9,18 мин; время удерживания 2: 20,67 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1,2 мл; количество прогонов: 3. Более быстро элюирующийся изомер 1 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*),(3*R*,4*R*)-рел]-3,4-дигидроксициклогексанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 9,18 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (26,2 мг, 32%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 399, 401 (3 : 2) измеренное 399, 401 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,42 (д, *J* = 20,1 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 3,9 Гц, 1H), 4,12–3,97 (м, 1H), 3,98–3,84 (м, 2H), 3,84–3,75 (м, 1H), 3,74–3,56 (м, 2H), 3,05–2,84 (м, 1H), 2,48–2,31 (м, 2H), 2,28–2,01 (м, 2H), 1,98–1,80 (м, 2H), 1,76–1,61 (м, 2H). Более медленно элюирующийся изомер 2 (3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(1*R*),(3*R*,4*R*)-рел]-3,4-дигидроксициклогексанкарбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 20,67 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (31,5 мг, 39%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₄ [M + H]⁺: 399, 401 (3 : 2) измеренное 399, 401 (3 : 2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,43 (д, *J* = 32,8 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,09–3,98 (м, 1H), 3,98–3,75 (м, 3H), 3,65 (д, *J* = 12,3 Гц, 1H), 3,53–3,37 (м, 1H), 2,79–2,59 (м, 1H), 2,44–2,28 (м, 2H), 2,09–1,90 (м, 2H), 1,82–1,27 (м, 4H).

[0374] Соединения в таблице 1С ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 103, начиная с промежуточного соединения 1S и соответствующей (1*S*)-циклопент-3-ен-1-карбоновой кислоты или (1*S*)-циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты, которые были коммерчески доступны.

Таблица 1С

Номер соединения	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
105		Изомер 1 (S)-5,6-дихлор-1'-((3R,4R)-рел-3,4-дигидроксициклопентан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 385, 387 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 32,77 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,25 Гц, 1H), 3,96–4,1 (м, 3H), 3,86–3,97 (м, 1H), 3,63–3,85 (м, 2H), 3,34–3,39 (м, 0,5H), 3,12–3,25 (м, 0,5H), 2,10–2,47 (м, 4H), 1,72–1,98 (м, 2H).
106		Изомер 2 (S)-5,6-дихлор-1'-((3R, 4R)-рел-3,4-дигидроксициклопентан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 385, 387 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,44 (д, J = 16,44 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 4,25 Гц, 1H), 3,89–4,13 (м, 3H), 3,63–3,89 (м, 3H), 3,35–3,4 (м, 0,5H), 3,15–3,25 (м, 0,5H), 2,11–2,47 (м, 4H), 1,74 – 2,02 (м, 2H).
107		Изомер 1 (S)-5,6-дихлор-1'-((1S,(3R,4R)-рел-3,4-дигидроксициклогексан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 399, 401 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,43 (д, J = 23,52 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,80 Гц, 1H), 3,94–4,13 (м, 1H), 3,58–3,93 (м, 3H), 3,36–3,47 (м, 2H), 2,54–2,80 (м, 1H), 2,17–2,48 (м, 2H), 1,75–2,13 (м, 3H), 1,28–1,67 (м, 3H).
108		Изомер 2 (S)-5,6-дихлор-1'-((1S,(3R,4R)-рел-3,4-дигидроксициклогексан-1-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она	[M + H] ⁺ : 399, 401 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,41 (д, J = 35,82 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 7,50 Гц, 1H), 3,93–4,14 (м, 1H), 3,76–3,93 (м, 3H), 3,62–3,73 (м, 2H), 2,77–3,09 (м, 1H), 2,13–2,47 (м, 2H), 2,01–2,13 (м, 1H), 1,79–1,99 (м, 2H), 1,49–1,79 (м, 3H).

Пример 12. Соединение 109 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(3*S*,5*S*)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он) и соединение 110 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-[(3*R*,5*S*)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0375] Стадия А.

[0376] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-4-циано-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (0,500 г, 2,21 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH (0,180 г, 4,38 ммоль, 60% в масле) по частям при 0 °C в атмосфере азота. После перемешивания в течение 15 мин добавляли CH₃I (0,630 г, 4,42 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой (20 мл) при 0 °C и экстрагировали EA (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя PE/EA (1/4), с получением *трет*-бутил-(2*S*,4*S*)-4-циано-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,260 г, 48%); расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₂₀N₂O₃ [M + H - 56]⁺: 185 измеренное 185; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,83–3,93 (м, 1H), 3,71–3,83 (м, 1H), 3,33–3,54 (м, 3H), 3,26–3,33 (м, 4H), 2,28–2,46 (м, 1H), 1,97–2,10 (м, 1H), 1,41 (д, J = 2,41 Гц, 9H).

[0377] Стадия b.

[0378] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-4-циано-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (0,250 г, 1,04 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли раствор NaOH (83,0 мг, 2,08 ммоль) в H₂O (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Смесь подкисляли насыщенной водн. лимонной кислотой до pH 6 и экстрагировали EA (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*,5*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты в виде желтого масла (0,230 г, 83%), которое использовали непосредственно на следующем этапе без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₂₁NO₅ [M + H]⁺: 260 измеренное 260.

[0379] Стадия с.

[0380] К перемешиваемому раствору (3*S*,5*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (97,0 мг, 0,370 ммоль) в DMF (1,50 мл) добавляли НОВТ (50,0 мг, 0,370 ммоль), EDCI (71,0 мг, 0,370 ммоль), TEA (94,0 мг, 0,930 ммоль) и (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (80,0 мг, 0,310 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, гасили MeOH (0,5 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 56% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-4-[[*(3S)*-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил]карбонил]-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета (0,100 г, 64%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₃H₂₉Cl₂N₃O₅ [M + H]⁺: 498, 500 (3 : 2) измеренное 498, 500 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,96–8,21 (м, 1H), 7,16–7,27 (м, 1H), 7,08 (д, *J* = 11,39 Гц, 1H), 4,05–4,19 (м, 2H), 3,80–4,05 (м, 3H), 3,56–3,80 (м, 3H), 3,29–3,51 (м, 5H), 2,41–2,57 (м, 1H), 2,17–2,41 (м, 2H), 1,98–2,17 (м, 1H), 1,46–1,54 (м, 9H).

[0381] Стадия d.

[0382] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (2*S*,4*S*)-4-[[*(3S)*-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил]карбонил]-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (0,100 г, 0,200 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 60% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением продукта (60,0 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета. Продукт отделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: (*R*, *R*)-WHELK-O1-Kromasil, 2,11 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH₃-MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 30% В в течение 35 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 21,14 мин; время удерживания 2: 25,96 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1 мл; количество прогонов: 3. Более быстро элюирующийся изомер (*3S*)-5,6-дихлор-1'-[(*3S*,5*S*)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 21,14 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (23,8 мг, 29%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₁Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 398, 400 (3 : 2) измеренное 389, 400 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,45 (д, *J* = 18,13 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 3,60 Гц, 1H), 3,91–4,13 (м, 1H), 3,61–3,91 (м, 3H), 3,40–3,52 (м, 2H), 3,34–3,40 (м, 4H), 3,00–3,30 (м, 3H), 2,02–2,5 (м, 3H), 1,73–1,98 (м, 1H). Более медленно элюирующийся энантиомер (*3S*)-5,6-дихлор-1'-[(*3R*,5*S*)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбонил]-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 25,96 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (2,40 мг, 3%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₈H₂₁Cl₂N₃O₃ [M + H]⁺: 398, 400 (3 : 2) измеренное 389, 400 (3 : 2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,38–7,53 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 2,90 Гц, 1H), 3,96–4,12 (м, 1H), 3,60–3,96 (м, 3H), 3,44–3,54 (м, 2H), 3,39 (д, *J* = 3,23 Гц, 3H), 2,99–3,27 (м, 4H), 2,08–2,47 (м, 3H), 1,62–1,88 (м, 1H).

[0383] Соединения в таблице 1D ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 109, начиная с промежуточного соединения 1S и (3*R*,5*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты, которая в свою очередь была получена аналогично (3*S*,5*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(метоксиметил)пирролидин-3-карбоновой кислоте, начиная с *трет*-бутил (2*R*,4*R*)-4-циано-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата.

в виде твердого вещества почти белого цвета (4,40 мг, 5%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{17}H_{19}Cl_2N_3O_3$ $[M + H]^+$: 384, 386 (3 : 2) измеренное 384, 386 (3 : 2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, $J = 14,37$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 3,44$ Гц, 1H), 3,77–4,12 (м, 4H), 3,60–3,70 (м, 3H), 2,98–3,31 (м, 3H), 2,17–2,48 (м, 3H), 1,68–1,93 (м, 1H).

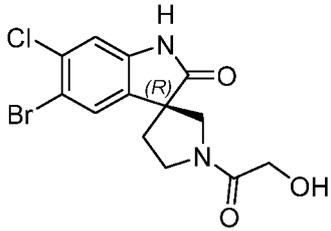
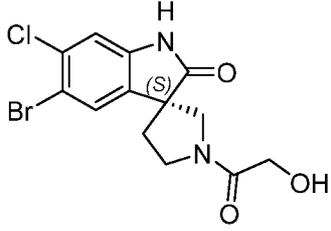
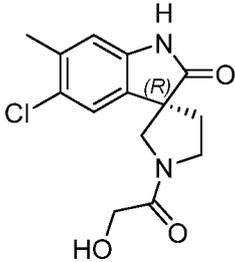
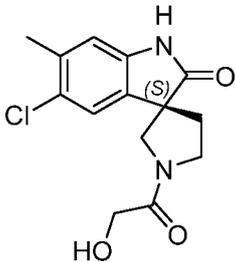
[0386] Соединение в таблице 1Е ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 113, начиная с *tert*-бутил-(2*R*)-4-[[*(3S)*-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-ил]карбонил]-2-(метоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата.

Таблица 1Е

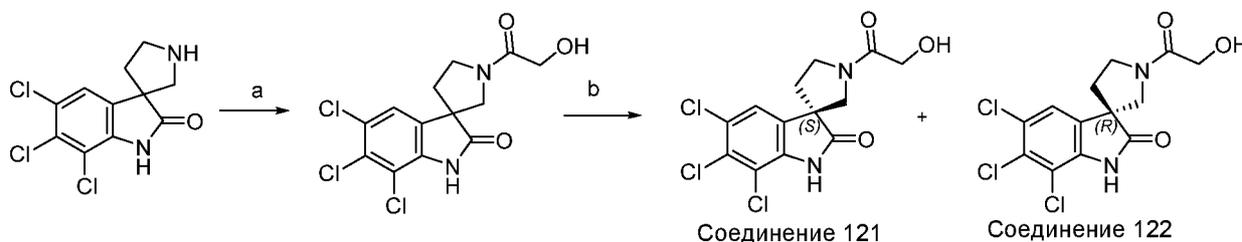
Соединение №	Структура	Химическое название	МС: $(M + H)^+$ и 1H ЯМР
115		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	$[M + H]^+$: 384, 386 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, $J = 28,38$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,87$ Гц, 1H), 3,75–4,14 (м, 4H), 3,59–3,71 (м, 3H), 2,98–3,30 (м, 4H), 2,13–2,50 (м, 2H), 1,68–1,83 (м, 1H).
116		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(гидроксиметил)пирролидин-3-карбонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	$[M + H]^+$: 384, 386 (3 : 2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,45 (д, $J = 23,43$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 4,49$ Гц, 1H), 3,78–4,10 (м, 4H), 3,53–3,69 (м, 3H), 3,35–3,43 (м, 1H), 3,02–3,23 (м, 2H), 2,31–2,47 (м, 2H), 2,06–2,28 (м, 1H), 1,82–1,99 (м, 1H).

[0387] Соединение в таблице 1F ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 1, начиная с промежуточного соединения гликолевой кислоты и соответствующим образом замещенного 1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она, которое в свою очередь было получено аналогично промежуточным соединениям 1*S* и 1*R*.

Таблица 1F

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
117		(<i>R</i>)-5-бром-6-хлор-1'-(2-гидроксиацетил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,59 (д, J = 24,94 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,23–4,37 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,78–3,98 (м, 2H), 3,73 (дд, J = 13,81, 11,73 Гц, 2H), 2,16–2,48 (м, 2H).
118		(<i>S</i>)-5-бром-6-хлор-1'-(2-гидроксиацетил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 359, 361 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,59 (д, J = 24,99 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,22–4,38 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,66–3,99 (м, 4H), 2,14–2,48 (м, 2H).
119		(<i>R</i>)-5-хлор-1'-(2-гидроксиацетил)-6-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 295, 297 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 22,35 Гц, 1H), 6,84–6,94 (м, 1H), 4,22–4,38 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,61–3,98 (м, 4H), 2,14–2,46 (м, 5H).
120		(<i>S</i>)-5-хлор-1'-(2-гидроксиацетил)-6-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 295, 297 (3 : 2); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7,27 (д, J = 22,48 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,22–4,39 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 3,63–4,01 (м, 4H), 2,16–2,49 (м, 5H).

Пример 14. Соединение 121 ((*3S*)-5,6,7-трихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он) и соединение 122 ((*3R*)-5,6,7-трихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0388] Стадия А.

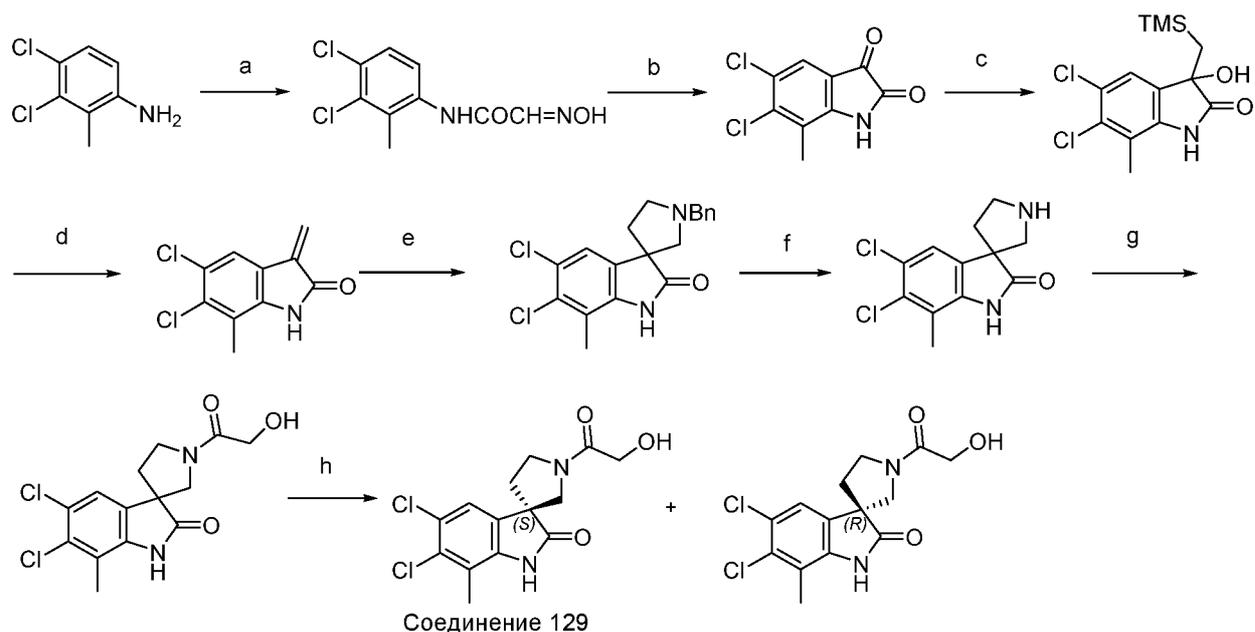
[0389] К перемешиваемому раствору гликолевой кислоты (45,0 мг, 0,590 ммоль), НОВТ (91,0 мг, 0,670 ммоль) и EDCI (0,130 г, 0,680 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли ТЕА (0,180 г, 1,80 ммоль) и 4,5,6-трихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (промежуточное соединение 2, 80,0 мг, 0,270 ммоль) при

комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили MeOH (0,5 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 55% ACN в воде (плюс 10 mM NH₄HCO₃) с получением 5,6,7-трихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он в виде твердого вещества почти белого цвета (47,4 мг, 30%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₁Cl₃N₂O₃ [M + H]⁺: 349, 351, 353 (3 : 3 : 1), измеренное 349, 351, 353 (3 : 3 : 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,29 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 41,32 Гц, 1H), 4,72–4,67 (уш. с, 1H), 4,03–4,25 (м, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,67–3,8 (м, 3H), 3,61–3,67 (м, 1H), 2,16–2,35 (м, 2H).

[0390] Стадия b.

[0391] 5,6,7-трихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (40,0 мг, 0,110 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRALPAK IE, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% IPA), подвижная фаза В: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 30,5 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 16,04 мин; время удерживания 2: 25,32 мин. Более быстро элюирующийся энантиомер (3*S*)-5,6,7-трихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 16,04 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (13,9 мг, 34%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₁Cl₃N₂O₃ [M + H]⁺: 349, 351, 353 (3 : 3 : 1), измеренное 349, 351, 353 (3 : 3 : 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 41,3 Гц, 1H), 4,72–4,67 (уш. с, 1H), 4,03–4,22 (м, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,66–3,8 (м, 3H), 3,64 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 2,24–2,36 (м, 1H), 2,16–2,24 (м, 1H). Более медленно элюирующийся энантиомер (3*R*)-5,6,7-трихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 25,32 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (12,9 мг, 32%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₁Cl₃N₂O₃ [M + H]⁺: 349, 351, 353 (3 : 3 : 1), измеренное 349, 351, 353 (3 : 3 : 1); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,21 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 41,3 Гц, 1H), 4,72–4,67 (уш. с, 1H), 4,03–4,22 (м, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,66–3,8 (м, 3H), 3,64 (д, *J* = 2,8 Гц, 1H), 2,24–2,36 (м, 1H), 2,16–2,24 (м, 1H).

Пример 15. Соединение 129 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0392] Стадия А.

[0393] К перемешиваемому раствору 3,4-дихлор-2-метиланилина (1,70 г, 9,66 ммоль) и Na₂SO₄ (8,23 г, 57,9 ммоль) в H₂O (40,0 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (2,01 г, 29,0 ммоль) и хлористый гидрат (1,92 г, 11,6 ммоль) при комнатной температуре. *Конц.* HCl (0,48 мл, 12 Н) затем добавляли по каплям в течение 3 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 10 мл) с получением *N*-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-2-(*N*-гидроксиимино)ацетамида в виде твердого вещества желтого цвета (1,70 г, 71%); расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₉H₈Cl₂N₂O₂ [M - H]⁻: 245, 247 (3:2), измеренное 245, 247 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (с, 2H), 7,80 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,36 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H).

[0394] Стадия b.

[0395] *N*-(3,4-дихлор-2-метилфенил)-2-(*N*-гидроксиимино)ацетамид (1,70 г, 6,88 ммоль) добавляли в конц. H₂SO₄ (15 мл) частями при 80 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь выливали в ледяную воду (60 мл). Осадок отфильтровывали и промывали водой (3 x 10 мл) с получением 5,6-дихлор-7-метил-1*H*-индол-2,3-диона в виде светло-коричневого твердого вещества (1,30 г, 82%); расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₉H₅Cl₂NO₂ [M - H]⁻: 228, 230 (3:2), измеренное 228, 230 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 2,28 (с, 3H).

[0396] Стадия с.

[0397] К раствору 5,6-дихлор-7-метил-1*H* индол-2,3-диона (1,30 г, 5,65 ммоль) в THF (30 мл) добавляли (триметилсилил)метилмагнийхлорид в THF (18 мл, 159 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили насыщенным водн. NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (3 / 1) с получением 5,6-дихлор-3-

гидрокси-7-метил-3-[(триметилсилил)метил]-1*H*-индол-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (0,800 г, 44%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₇Cl₂NO₂Si [M - H]⁻: 316, 318 (3:2), измеренное 316, 318 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,17 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 3,15 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,52 (с, 2H), 0,16 (с, 9H).

[0398] Стадия d.

[0399] К раствору 5,6-дихлор-3-гидрокси-7-метил-3-[(триметилсилил)метил]-1*H*-индол-2-она (0,800 г, 2,51 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли BF₃·Et₂O (3,50 г, 24,7 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM (5 мл) с получением 5,6-дихлор-7-метил-3-метилен-1*H*-индол-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (0,470 г, 82%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₀H₇Cl₂NO [M + H]⁺: 228, 230 (3:2), измеренное 228, 230 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 2,29 (с, 3H).

[0400] Стадия e.

[0401] К раствору 5,6-дихлор-7-метил-3-метилен-1*H*-индол-2-она (0,470 г, 2,06 ммоль) в THF (8 мл) добавляли TFA (0,258 г, 2,27 ммоль) и бензил (метоксиметил)[(триметилсилил)метил]амин (0,538 г, 2,27 ммоль) при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, подщелачивали до pH 8 насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали EA (3 × 20 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 15 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя PE / EA (1 / 1), с получением 1'-бензил-5,6-дихлор-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,500 г, 67%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₉H₁₈Cl₂N₂O [M + H]⁺: 361, 363 (3:2), измеренное 361, 363 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,44–7,29 (м, 5H), 3,78 (с, 2H), 3,25–3,11 (м, 1H), 3,00–2,62 (м, 3H), 2,49–2,39 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16–2,00 (м, 1H).

[0402] Стадия f.

[0403] К раствору 1'-бензил-5,6-дихлор-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,500 г, 1,38 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли хлорэтилхлорформиат (1,00 г, 6,99 ммоль) одной порцией при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (5 мл), перемешивали при 60 °С в течение 1 ч и выпаривали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 45% ACN в воде (плюс 20 mM NH₄HCO₃), с получением 5,6-дихлор-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества светло-желтого цвета (0,220 г, 59%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₂Cl₂N₂O [M + H]⁺: 271, 273 (3:2), измеренное 271, 273 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,50 (с, 1H), 3,80–3,59 (м, 3H), 3,56–3,49 (м, 1H), 2,53–2,30 (м, 5H).

[0404] Стадия g.

[0405] К раствору гликолевой кислоты (67,0 мг, 0,890 ммоль), EDCI (0,212 г, 1,11 ммоль) и НОВТ (0,149 г, 1,11 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 5,6-дихлор-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (0,200 г, 0,738 ммоль) и TEA (0,224 г, 2,21 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя PE/EA (1/1), с получением 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-7-метил-1*H*-

спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (70,0 мг, 29%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,32 (д, $J = 18,3$ Гц, 1H), 4,33–4,17 (м, 2H), 3,92–3,68 (м, 4H), 2,46–2,25 (м, 5H).

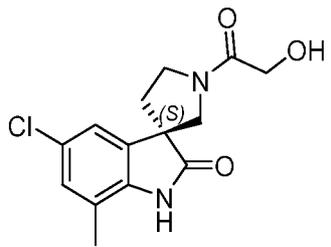
[0406] Стадия h:

[0407] 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (30,0 мг, 0,0911 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: (*R,R*)-WHELK-O1-Kromasil, 2,12 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% IPA), подвижная фаза В: EtOH; расход: 20 мл/мин; градиент: от 35% В до 35% В в течение 22 мин; детектор: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 15,22 мин; время удерживания 2: 19,77 мин; растворитель образца: EtOH. Более быстро элюирующийся энантиомер (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 15,22 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (10,0 мг, 33%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,91 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 29,4$ Гц, 1H), 4,73–4,61 (м, 1H), 4,24–3,95 (м, 2H), 3,73 (к, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,63 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,27–2,19 (м, 1H), 2,18–2,07 (м, 1H). Более медленно элюирующийся энантиомер (3*R*)-5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-7-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 19,77 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (12,2 мг, 41%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O_3$ $[M + H]^+$: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,91 (с, 1H), 7,43 (д, $J = 29,4$ Гц, 1H), 4,73–4,61 (м, 1H), 4,24–3,95 (м, 2H), 3,73 (к, $J = 7,7$ Гц, 2H), 3,63 (д, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,27–2,19 (м, 1H), 2,18–2,07 (м, 1H).

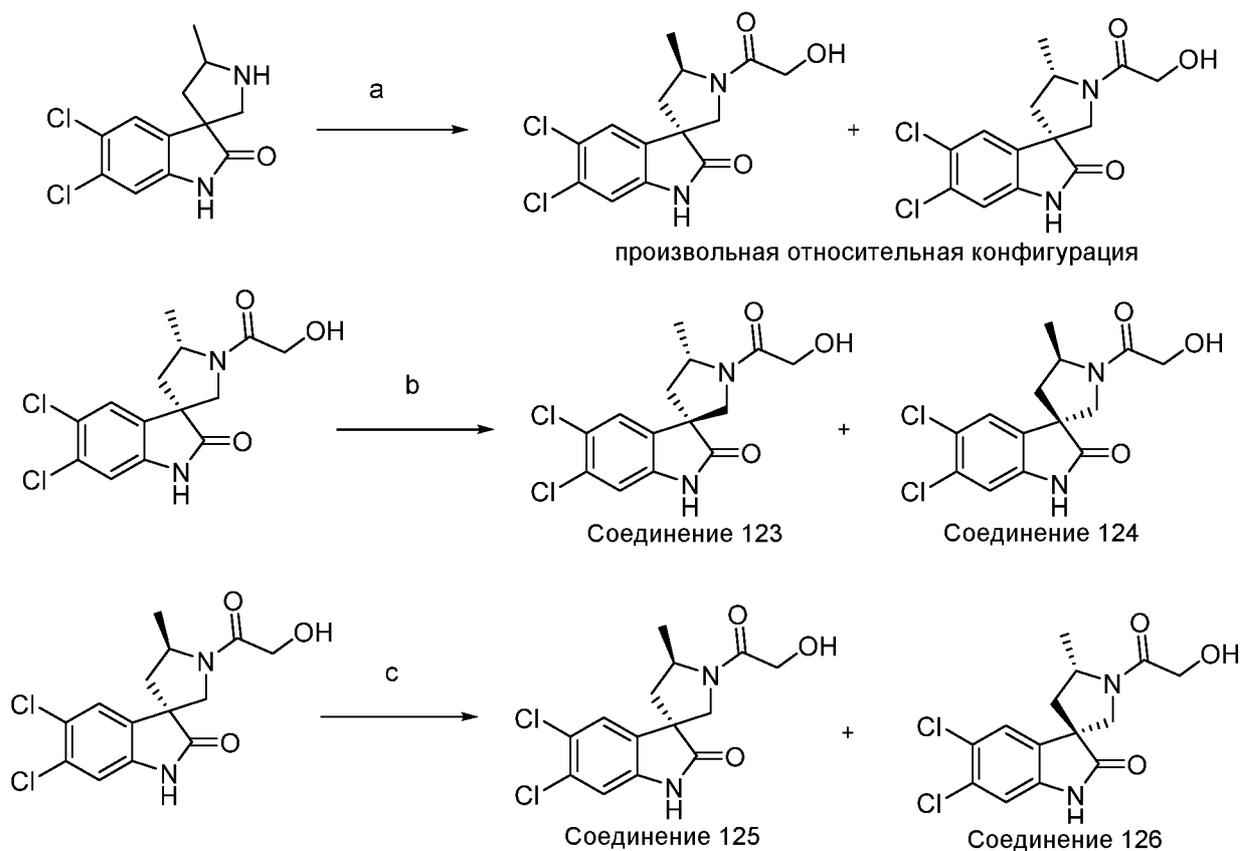
[0408] Соединения в таблице 1G ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 129, начиная с соответствующих анилинов или с соответствующих 1*H*-индол-2,3-дионов, которые были коммерчески доступны.

Таблица 1G

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: $(M + H)^+$ и 1H ЯМР
127		(<i>S</i>)-5-хлор-7-фтор-1'-(2-гидроксиацетил)-6-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	$[M + H]^+$: 313, 315 (3:2); 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15 (дд, $J = 24,86, 1,07$ Гц, 1H), 4,34–4,19 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98–3,65 (м, 4H), 2,52–2,09 (м, 5H).
128		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-7-фтор-1'-(2-гидроксиацетил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	$[M + H]^+$: 333, 335 (3:2); 1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,33 (дд, $J = 21,35, 1,48$ Гц, 1H), 4,35–4,20 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98–3,65 (м, 4H), 2,51–2,15 (м, 2H).

140		<p>(<i>S</i>)-5-хлор-1'-(2-гидроксиацетил)-7-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он</p>	<p>[M + H]⁺: 295, 297 (3 : 1); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,17–7,07 (м, 2H), 4,37–4,24 (м, 1H), 4,18 (с, 1H), 4,00–3,73 (м, 3H), 3,69 (дд, J = 11,48, 4,80 Гц, 1H), 2,46–2,29 (м, 1,5H), 2,28 (д, J = 0,93 Гц, 3H), 2,23–2,15 (м, 0,5 H).</p>
-----	---	---	---

Пример 16. Соединение 123 (изомер 1 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она), соединение 124 (изомер 2 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она), соединение 125 (изомер 3 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она) и соединение 126 (изомер 4 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она)



[0409] Стадия А.

[0410] К перемешиваемой смеси гликолевой кислоты (44,0 мг, 0,580 ммоль) и НОВТ (79,0 мг, 0,580 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 5,6-дихлор-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (промежуточное соединение 3, 0,150 г, 0,390 ммоль) и TEA (0,120 г, 1,17 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч, гасили MeOH (0,5 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм, 10 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В в течение 5,5 мин, 40% В; длина волны: УФ 254/210 нм; время удерживания 1: 3,75 мин; время удерживания 2: 5,00 мин. Фракция диастереоизомера А 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она была получена через 3,75 мин а в виде бесцветного масла (45,0 мг, 27%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 329, 331 (3 : 2) измеренное 329, 331

(3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,12 (с, 2H), 4,61–4,23 (м, 1H), 4,23–4,03 (м, 2H), 3,81–3,53 (м, 2H), 2,53–2,02 (м, 2H), 1,48 (дд, $J = 6,3, 2,5$ Гц, 3H). Фракция диастереоизомера В 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она была получена через 5,00 мин в виде бесцветного масла (45,0 мг, 27%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329, 331 (3 : 2) измеренное 329, 331 (3 : 2); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,60 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,60–4,35 (м, 1H), 4,32–4,04 (м, 2H), 3,88–3,53 (м, 2H), 2,68–2,44 (м, 1H), 2,19–1,95 (м, 1H), 1,47 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

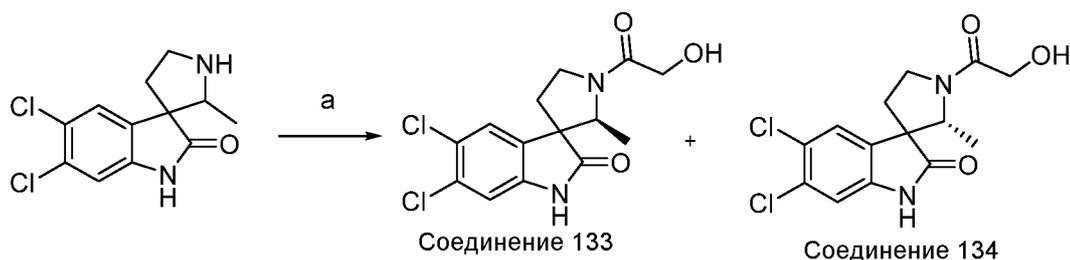
[0411] Стадия b.

[0412] Диастереоизомер А 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (45,0 мг, 0,140 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH_3 -MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 16 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 6,95 мин; время удерживания 2: 12,33 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1,5 мл; количество прогонов: 4. Более быстро элюирующийся изомер 1 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 6,95 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (12,6 мг, 28%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329, 331 (3 : 2) измеренное 329, 331 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,59 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,64–4,35 (м, 1H), 4,36–4,00 (м, 2H), 3,85–3,55 (м, 2H), 2,68–2,36 (м, 1H), 2,21–1,97 (м, 1H), 1,47 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H). Более медленно элюирующийся изомер 2 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 12,33 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (17,3 мг, 38%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329, 331 (3 : 2) измеренное 329, 331 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,59 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,60–4,33 (м, 1H), 4,31–4,01 (м, 2H), 3,89–3,48 (м, 2H), 2,66–2,35 (м, 1H), 2,24–1,97 (м, 1H), 1,47 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

[0413] Стадия с.

[0414] Диастереоизомер В 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (45,0 мг, 0,140 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,5% 2 М NH_3 -MeOH), для ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 10 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 5,29 мин; время удерживания 2: 8,44 мин; растворитель образца: EtOH, для ВЭЖХ; Объем введенной пробы: 1,5 мл; количество прогонов: 3. Более быстро элюирующийся изомер 3 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 5,29 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (13,5 мг, 30%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329, 331 (3 : 2) измеренное 329, 331 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,12 (с, 2H), 4,60–4,41 (м, 1H), 4,34–4,01 (м, 2H), 3,80–3,55 (м, 2H), 2,54–1,98 (м, 2H), 1,48 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H). Более медленно элюирующийся изомер 4 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-5'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 8,44 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (15,7 мг, 35%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 329, 331 (3 : 2) измеренное 329, 331 (3 : 2); ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ 7,12 (с, 2H), 4,61–4,39 (м, 1H), 4,34–4,01 (м, 2H), 3,79–3,60 (м, 2H), 2,55–2,27 (м, 1H), 2,27–2,03 (м, 1H), 1,48 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

Пример 17. Соединение 133 (диастереоизомер 1 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-2'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она) и соединение 134 (диастереоизомер 2 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-2'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она)



[0415] Стадия А.

[0416] К перемешиваемому раствору гликолевой кислоты (54,7 мг, 0,719 ммоль) и НОВТ (97,2 мг, 0,719 ммоль), EDCI (0,137 г, 0,715 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли ТЕА (0,145 г, 1,44 ммоль) и 5,6-дихлор-2'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (0,130 г, 0,479 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В в течение 5,5 мин, 40% В; детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 4,80 мин, время удерживания 2: 5,30 мин. Более быстро элюирующийся диастереоизомер 1 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-2'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 4,80 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (44,6 мг, 28%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,48–7,36 (м, 1H), 7,13–7,05 (м, 1H), 4,37–4,16 (м, 3H), 4,07–3,88 (м, 1H), 3,88–3,76 (м, 1H), 2,58–2,37 (м, 1H), 2,35–2,22 (м, 1H), 1,37–1,25 (м, 3H). Более медленно элюирующийся диастереоизомер 2 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-2'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 5,30 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (3,5 мг, 2%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,54 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,33–4,13 (м, 3H), 4,01–3,69 (м, 2H), 2,61–2,39 (м, 1H), 2,39–2,15 (м, 1H), 1,42–1,22 (м, 3H).

Пример 18. Соединение 130 (диастереоизомер 1 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-4'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она) и соединение 131 (диастереоизомер 2 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-4'-метилспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она)

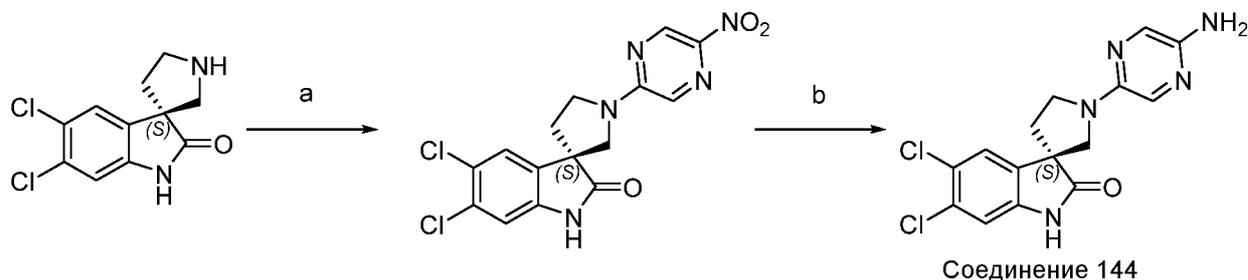


[0417] Стадия А.

[0418] К перемешиваемому раствору гликолевой кислоты (25,2 мг, 0,331 ммоль), НОВТ (44,9 мг, 0,332 ммоль) и EDCI (63,6 мг, 0,332 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли ТЕА (67,2 мг, 0,663 ммоль) и 5,6-

дихлор-4'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (60,0 мг, 0,221 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЕА (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 × 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 50% В в течение 4,5 мин, 50% В, детектор: УФ 254/220 нм; время удерживания 1: 4,35 мин, время удерживания 2: 4,60 мин. Более быстро элюирующийся диастереоизомер 1 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-4'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она получали через 4,35 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (2,60 мг, 4%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,27 (д, *J* = 38,03 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,42–4,21 (м, 1H), 4,21–3,90 (м, 2H), 3,87–3,69 (м, 2H), 3,53–3,36 (м, 1H), 2,97–2,71 (м, 1H), 0,75 (д, *J* = 6,78 Гц, 3H). Более медленно элюирующийся диастереоизомер 2 5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиацетил)-4'-метил-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 4,60 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (4,40 мг, 6%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₃ [M + H]⁺: 329, 331 (3:2), измеренное 329, 331 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,55 (д, *J* = 3,10 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 1,56 Гц, 1H), 4,32–4,14 (м, 2H), 4,03–3,91 (м, 1H), 3,88–3,76 (м, 1H), 3,72 (д, *J* = 12,42 Гц, 1H), 3,61–3,50 (м, 1H), 2,93–2,66 (м, 1H), 0,88 (дд, *J* = 6,78, 2,30 Гц, 3H).

Пример 19. Соединение 144 ((3*S*)-1'-(5-аминопиразин-2-ил)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0419] Стадия А.

[0420] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (60,0 мг, 0,233 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиразина (45,0 мг, 0,282 ммоль) в DMA (1,00 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,152 г, 0,467 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и непосредственно очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 50% АСN в воде (плюс 10 мМ NH₄HCO₃) с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(5-нитропиразин-2-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (60,0 мг, 68%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₅H₁₁Cl₂N₅O₃ [M - H]⁻: 378, 380 (3:2), измеренное 378, 380 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,87 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,02 (д, *J* = 48,2 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,03–3,93 (м, 4H), 2,41 (с, 2H).

[0421] Стадия б.

[0422] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(5-нитропиразин-2-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (60,0 мг, 0,159 ммоль) и CaCl₂ (79,0 мг, 0,712 ммоль) в EtOH (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Fe (0,264 г, 4,73 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOH (3 × 10 мл) и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях:

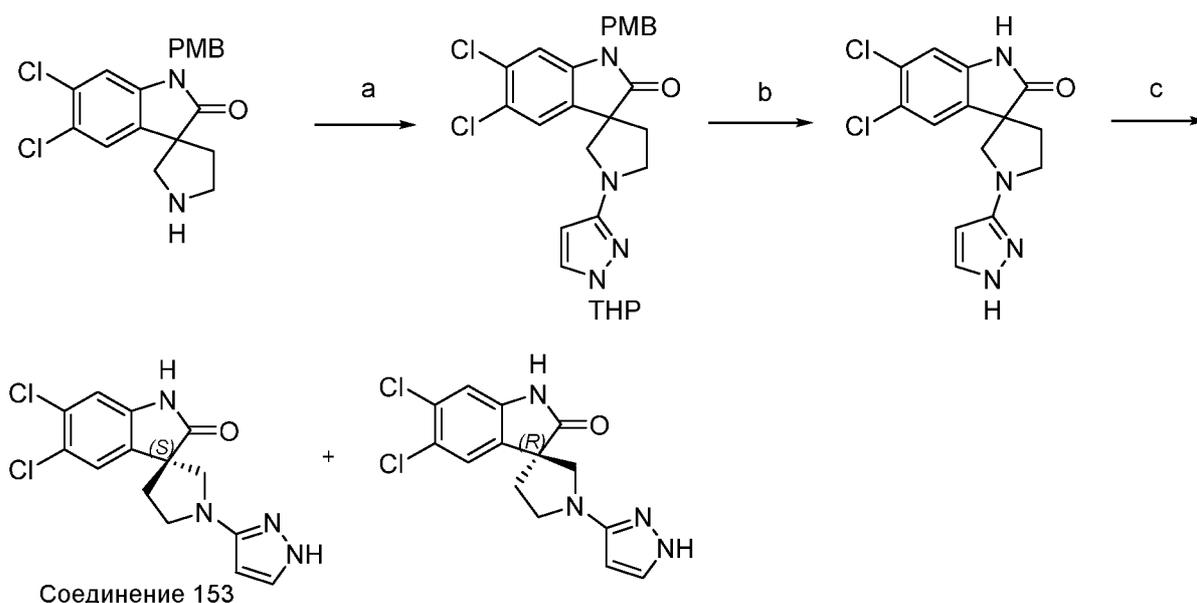
колонка: SunFire Prep C18 OBD Column, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 мМ NH₄OAc), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 4,5 мин, 50% В; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,35 мин; Фракции, содержащие необходимый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-1'-(5-аминопиразин-2-ил)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (2,10 мг, 4%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₅H₁₃Cl₂N₅O [M + H]⁺: 350, 352 (3:2), измеренное 350, 352 (3:2): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,69 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,51 (д, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,89–3,63 (м, 4H), 2,55–2,45 (м, 1H), 2,35–2,24 (м, 1H).

[0423] Соединения в таблице 1Н ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 144, начиная с (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она и соответствующих гетероарилхлоридов, которые были коммерчески доступны.

Таблица 1Н

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
139		(<i>S</i>)-1'-(4-аминопириимидин-2-ил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 350, 352 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,68 (д, <i>J</i> = 7,24 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> = 7,23 Гц, 1H), 4,12–3,75 (м, 4H), 2,59–2,38 (м, 2H).
145		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-(5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 351, 353 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,53 (с, 1H), 10,77 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,78 (д, <i>J</i> = 4,27 Гц, 1H), 6,65–6,59 (м, 1H), 4,11–3,93 (м, 4H), 2,29–2,14 (м, 2H).
148		(<i>S</i>)-1'-(6-аминопириимидин-4-ил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 350, 352 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,78 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,21 (с, 2H), 5,39 (с, 1H), 3,79–3,53 (м, 4H), 2,35–2,20 (м, 2H).
149		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-(пиразин-2-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 335, 337 (3:2); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,81 (уш. с, 1H), 8,08 (дд, <i>J</i> = 2,70, 1,48 Гц, 1H), 8,04 (д, <i>J</i> = 1,56 Гц, 1H), 7,83 (д, <i>J</i> = 2,72 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,88–3,79 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,38–2,31 (м, 2H).

Пример 20. Соединение 153 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-*(1H*-пиразол-3-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0424] Стадия А.

[0425] К перемешиваемой смеси 5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,150 г, 0,398 ммоль) и 3-бром-1-(тетрагидропиран-2-ил)пиразола (0,184 г, 0,796 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли EPhos Pd G4 (36,5 мг, 0,0400 ммоль), EPhos (21,3 мг, 0,0400 ммоль) и Cs₂CO₃ (0,259 г, 0,795 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 дней, гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 55% ACN в воде (плюс 0,05% TFA) с получением 5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]-1'-[1-(тетрагидропиран-2-ил)пиразол-3-ил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде коричневого твердого вещества (0,110 г, 42%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₂₇H₂₈Cl₂N₄O₃ [M + H]⁺: 527, 529 (3:2), измеренное 527, 529 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,46 (д, J = 2,51 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,07 Гц, 1H), 7,24–7,18 (м, 2H), 6,93–6,87 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,67 (д, J = 2,54 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,30–5,22 (м, 1H), 4,96–4,77 (м, 2H), 4,14–4,04 (м, 1H), 4,04–3,97 (м, 1H), 3,85–3,69 (м, 5H), 3,59 (д, J = 9,55 Гц, 1H), 2,66–2,49 (м, 2H), 2,22–1,97 (м, 4H), 1,80–1,52 (м, 2H).

[0426] Стадия b.

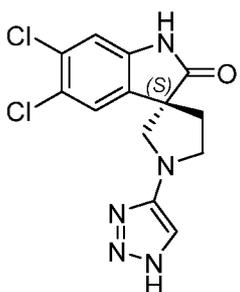
[0427] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-1-[(4-метоксифенил)метил]-1'-[1-(тетрагидропиран-2-ил)пиразол-3-ил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,110 г, 0,208 ммоль) в DCM (1 мл) и TFA (1 мл) по каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,313 г, 2,09 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 4,5 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,30 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,6-дихлор-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (60,0 мг, 89%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₂Cl₂N₄O

[M + H]⁺: 323, 325 (3:2), измеренное 323, 325 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,81–3,70 (м, 1H), 3,70–3,61 (м, 1H), 3,61–3,52 (м, 2H), 2,57–2,44 (м, 1H), 2,27–2,15 (м, 1H).

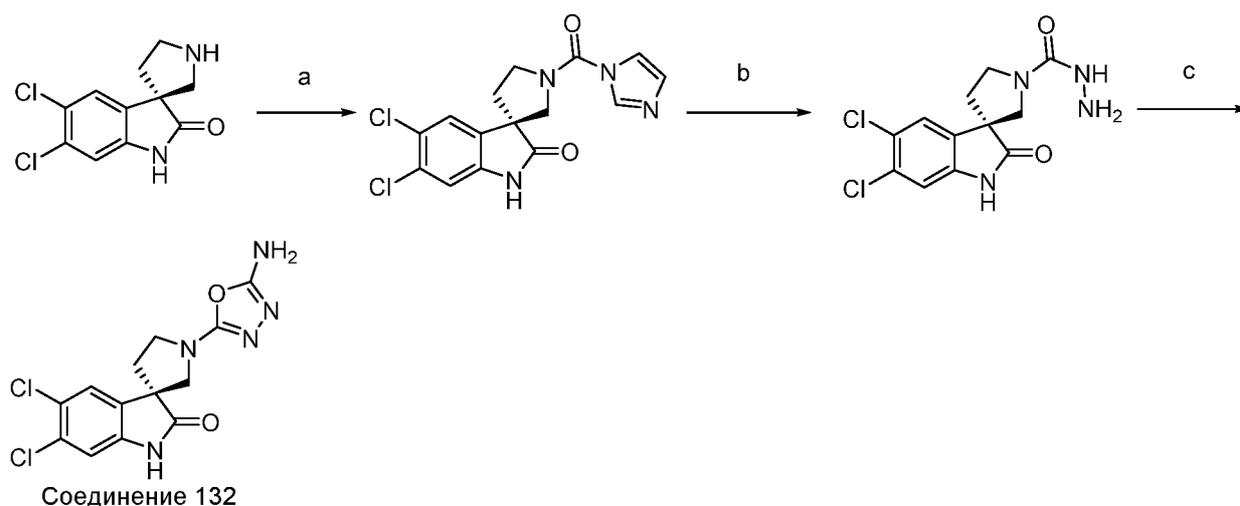
[0428] Стадия с.

[0429] 5,6-дихлор-1'-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он (28,0 мг, 0,0866 ммоль) очищали с помощью препаративной CHIRAL-HPLC при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2 x 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,3% IPA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В в течение 15 мин; длина волны: УФ 220/254 нм; время удерживания 1: 10,80 мин; время удерживания 2: 13,84 мин; растворитель образца: EtOH : DCM = 1 : 1; Объем введенной пробы: 1 мл; количество прогонов: 2. Более быстро элюирующийся энантиомер (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 10,80 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (11,0 мг, 39%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₂Cl₂N₄O [M + H]⁺: 323, 325 (3:2), измеренное 323, 325 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, *J* = 2,41 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,70 (д, *J* = 2,40 Гц, 1H), 3,81–3,70 (м, 1H), 3,69–3,59 (м, 1H), 3,56 (д, *J* = 3,06 Гц, 2H), 2,56–2,42 (м, 1H), 2,28–2,14 (м, 1H). Более медленно элюирующийся энантиомер (3*R*)-5,6-дихлор-1'-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он получали через 13,84 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (10,0 мг, 36%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₂Cl₂N₄O [M + H]⁺: 323, 325 (3:2), измеренное 323, 325 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д, *J* = 2,40 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,69 (д, *J* = 2,41 Гц, 1H), 3,81–3,70 (м, 1H), 3,70–3,58 (м, 1H), 3,56 (д, *J* = 3,10 Гц, 2H), 2,56–2,42 (м, 1H), 2,27–2,17 (м, 1H).

[0430] Соединение в таблице II ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 153, начиная с 5,6-дихлор-1'-[(4-метоксифенил)метил]спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он и соответствующего гетероарилбромида, который был доступен из коммерческих источников.

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
146		(<i>S</i>)-5,6-дихлор-1'-(1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 324, 326 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,38 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,84–3,62 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,57–2,44 (м, 1H), 2,34–2,20 (м, 1H).

Пример 21. Соединение 132 ((*S*)-1'--(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0431] Стадия А.

[0432] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,100 г, 0,389 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (0,189 г, 1,34 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч, гасили водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'--(имидазол-1-карбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде светло-коричневого масла (0,120 г, 88%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₅H₁₂Cl₂N₄O₂ [M + H]⁺: 351, 353 (3:2), измеренное 351, 353 (3:2).

[0433] Стадия b.

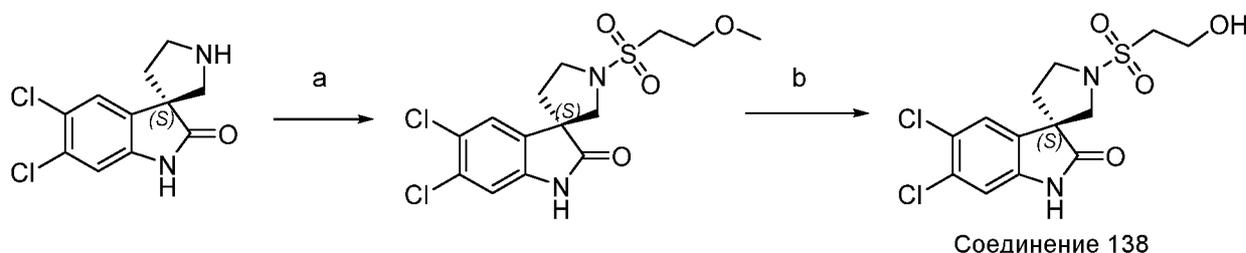
[0434] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1'--(имидазол-1-карбонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,120 г, 0,342 ммоль) в THF (2 мл) добавляли гидрат гидразина (28,5 мг, 0,558 ммоль, 98%) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии, элюируя 50% ACN в воде (плюс 0,05% TFA), с получением (3*S*)-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбогидразида в виде светло-желтого масла (0,100 г, 83%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₂Cl₂N₄O₂ для [M + H]⁺: 315, 317 (3:2), измеренное 315, 317 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,77–3,55 (м, 4H), 2,26 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H).

[0435] Стадия с.

[0436] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбогидразида (0,100 г, 0,317 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли BrCN (67,2 мг, 0,634 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 25% В до 50% В в течение 4,5 мин, 50% В; длина волны: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,35 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и

концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-1'-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,6-дихлорспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (21,7 мг, 20%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₁Cl₂N₅O₂ [M + H]⁺: 340, 342 (3:2), измеренное 340, 342 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 3,93–3,75 (м, 2H), 3,77 (д, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,68 (д, *J* = 10,3 Гц, 1H), 2,49–2,47 (м, 1H), 2,46–2,44 (м, 1H).

Пример 22. Соединение 138 ((3*S*)-5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиэтансульфонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-он)



[0437] Стадия А.

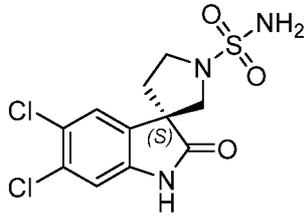
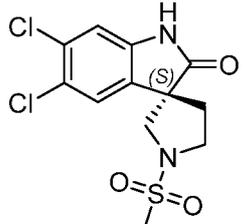
[0438] К перемешиваемой смеси (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (40,0 мг, 0,155 ммоль) в DCM (1,00 мл) добавляли по каплям TEA (31,0 мг, 0,208 ммоль) и 2-метоксиэтансульфонилхлорид (25,0 мг, 0,158 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(2-метоксиэтансульфонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества желтого цвета (51,4 мг, 87%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки: расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₄S [M + H]⁺: 379, 381 (3:2), измеренное 379, 381 (3:2).

[0439] Стадия b.

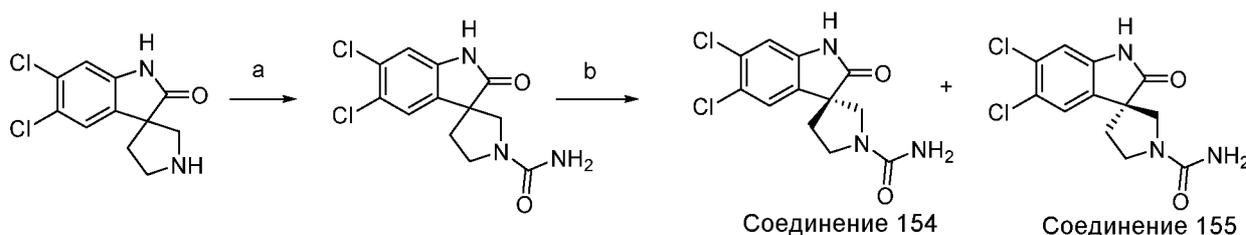
[0440] К перемешиваемому раствору (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(2-метоксиэтансульфонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (51,0 мг, 0,134 ммоль) в DCM (1,00 мл) добавляли BBr₃ (68,0 мг, 0,271 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили MeOH (5 мл) при 0 °С и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 × 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин; градиент: от 22% В до 50% В в течение 5,2 мин; детектор: УФ 210 нм; время удерживания: 5,14 мин; Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3*S*)-5,6-дихлор-1'-(2-гидроксиэтансульфонил)-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она в виде твердого вещества почти белого цвета (22,7 мг, 46%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₃H₁₄Cl₂N₂O₄S [M + H]⁺: 365, 367 (3:2), измеренное 365, 367 (3:2); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,09 (т, *J* = 5,4 Гц, 1H), 3,82 (к, *J* = 6,1 Гц, 2H), 3,73–3,60 (м, 2H), 3,55 (к, *J* = 10,1 Гц, 2H), 3,37 (д, *J* = 6,3 Гц, 2H), 2,30–2,15 (м, 2H).

[0441] Соединения в таблице 1J ниже получали способом, аналогичным описанному для соединения 138, начиная с (3*S*)-5,6-дихлор-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она и соответствующих сульфонилов, которые были коммерчески доступны.

Таблица 1J

Соединение №	Структура	Химическое название	МС: (M + H) ⁺ и ¹ H ЯМР
142		(S)-5,6-дихлор-2-окоспиро[индолин-3,3'-пирролидин]-1'-сульфонамид	[M + H] ⁺ : 336, 338 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,81 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,01 (с, 2H), 3,56–3,47 (м, 2H), 3,42–3,28 (м, 2H), 2,30–2,18 (м, 1H), 2,13–2,02 (м, 1H).
143		(S)-5,6-дихлор-1'-(метилсульфонил)спиро[индолин-3,3'-пирролидин]-2-он	[M + H] ⁺ : 335, 337 (3:2); ¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ OD) δ 7,56 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,85–3,70 (м, 2H), 3,70–3,56 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,47–2,26 (м, 2H).

Пример 23. Соединение 154 ((3S)-5,6-дихлор-2-оксо-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксамид) и соединение 155 ((3R)-5,6-дихлор-2-оксо-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксамид)



[0442] Стадия А.

[0443] К перемешиваемому раствору 5,6-дихлор-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-она (0,100 г, 0,389 ммоль) и ТЕА (0,118 г, 0,791 ммоль) в DCM (2,00 мл) добавляли изоцианаттриметилсилан (89,6 мг, 0,778 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD Column, 19 × 150 мм 5 мкм 13 нм; подвижная фаза А: вода (плюс 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин; градиент: от 30% В до 50% В в течение 4,3 мин; детектор: УФ 254/210 нм; время удерживания: 4,20 мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,6-дихлор-2-оксо-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1-карбоксамид в виде твердого вещества почти белого цвета (65,0 мг, 56%); расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₁Cl₂N₃O₂ [M + H]⁺: 300, 302 (3:2), измеренное 300, 302 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,76 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,89 (с, 2H), 3,68–3,53 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,29–2,06 (м, 2H).

[0444] Стадия b.

[0445] 5,6-дихлор-2-оксо-1H-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксамид (58,0 мг, 0,193 ммоль) очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: CHIRAL ART Amylose-SA, 2 × 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (плюс 0,3% IPA)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH, для ВЭЖХ; расход: 20 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В в течение 7 мин; длина волны: УФ 220/254 нм;

время удерживания 1: 5,10 мин; время удерживания 2: 6,45 мин; растворитель образца: EtOH : DCM = 1 : 1; Объем введенной пробы: 0,3 мл; количество прогонов: 17. Более быстро элюирующийся энантиомер (3*S*)-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксамид получали через 5,10 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (20,1 мг, 35%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₁Cl₂N₃O₂ [M + H]⁺: 300, 302 (3:2), измеренное 300, 302 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,40 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,87–3,64 (м, 3H), 3,64–3,53 (м, 1H), 2,47–2,34 (м, 1H), 2,31–2,16 (м, 1H). Более медленно элюирующийся энантиомер (3*R*)-5,6-дихлор-2-оксо-1*H*-спиро[индол-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксамид получали через 6,45 мин в виде твердого вещества почти белого цвета (22,0 мг, 38%): расчетное значение ЖХМС (ИЭР) для C₁₂H₁₁Cl₂N₃O₂ [M + H]⁺: 300, 302 (3:2), измеренное 300, 302 (3:2); ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,40 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 3,87–3,65 (м, 3H), 3,64–3,54 (м, 1H), 2,47–2,34 (м, 1H), 2,31–2,18 (м, 1H).

Пример 24. Оценка активности блокаторов калиевых каналов Kv1.3

[0446] Этот анализ используют для оценки активности описанных соединений как блокаторов калиевых каналов Kv1.3.

Клеточная культура

[0447] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие Kv1.3, выращивали в среде DMEM, содержащей 10% термически инактивированной FBS, 1 mM пирувата натрия, 2 mM L-глутамина и G418 (500 мкг/мл). Клетки выращивали в колбах для культур при 37 °C в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.

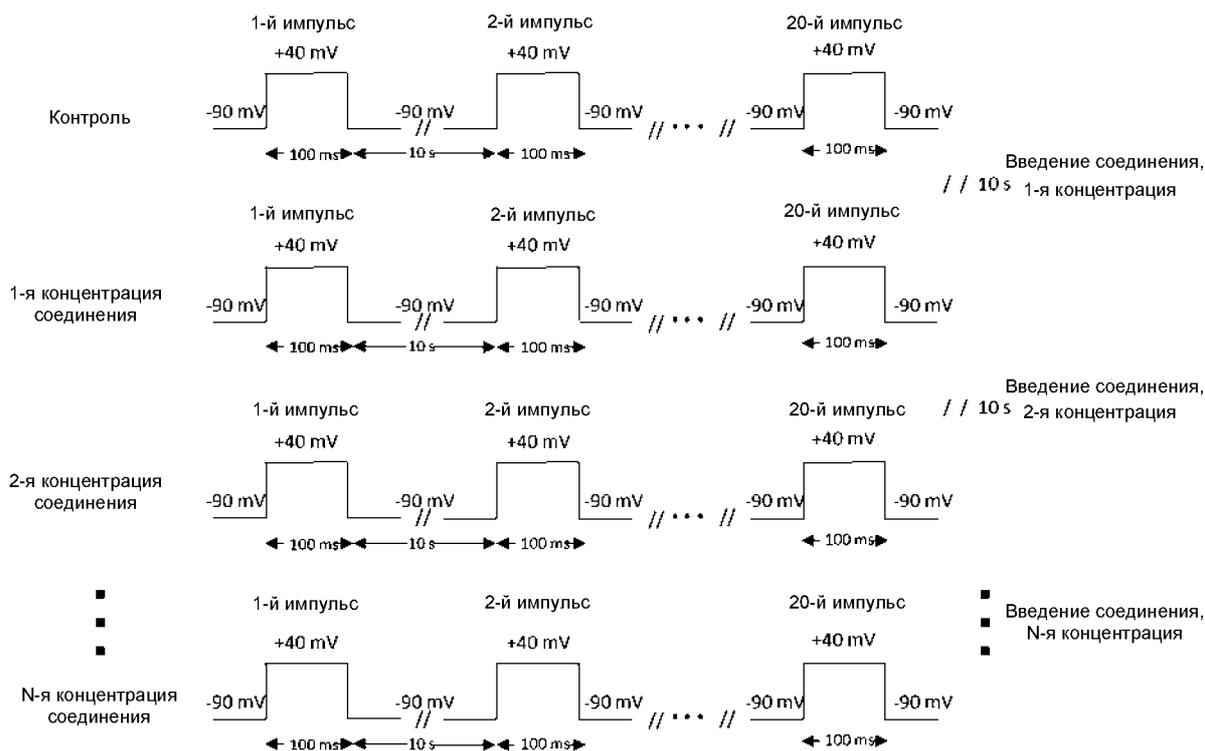
Растворы

[0448] Клетки погружали во внеклеточный раствор, содержащий 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES; доводили до pH 7,4 с помощью NaOH; 295–305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 mM KCl, 10 mM NaCl, 60 mM KF, 20 mM EGTA, 10 mM HEPES; доводили до pH 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 mM. Исходные растворы соединений получали в свежеразбавленном виде с внешним раствором в концентрациях 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 100 мкМ. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) было в растворе с концентрацией 100 мкМ.

Протокол напряжений

[0449] Токи вызывали подачей деполяризующих импульсов длительностью 100 мс от -90 мВ (поддерживаемый потенциал) до +40 мВ с частотой 0,1 Гц. Серии импульсов для контроля (без соединения) и образца с соединением для каждой использованной концентрации соединения содержали 20 импульсов. Между сериями импульсов использовали перерывы по 10 секунд (см. таблицу А ниже).

Таблица А. Протокол напряжений



Регистрация данных фиксации потенциала и введение соединений

[0450] Запись токов цельных клеток и введение соединений осуществляли с помощью автоматизированной платформы фиксации потенциала Patchliner (Nanion Technologies GmbH). Для записи данных использовали усилитель для фиксации потенциала EPC 10 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH) вместе с программным обеспечением Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. Пассивные токи утечки вычитали в режиме онлайн с использованием процедуры P/4 (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). В одной и той же ячейке последовательно увеличивали концентрации соединения без промывок между ними. Общее время инкубации соединения перед следующей серией импульсов не превышало 10 секунд. Во время уравнивания соединения наблюдали ингибирование пикового тока.

Анализ данных

[0451] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (HEKA Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для измерения IC₅₀ использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали к контрольным значениям в отсутствие соединения. С помощью программного обеспечения Origin (OriginLab) определяли IC₅₀ посредством аппроксимации данных к уравнению Хилла: $I_{\text{соед.}}/I_{\text{контроль}} = (100 - A)/(1 + ([\text{соед.}]/IC_{50})^n) + A$, где значение IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой ингибирование тока является полумаксимальным, [соед.] представляет собой использованную концентрацию соединения, A представляет собой ту часть тока, которая является незаблокированной, а n представляет собой коэффициент Хилла.

Пример 25. Оценка активности в отношении hERG

[0452] Этот анализ используют для оценки ингибирующей активности описанных соединений в отношении канала hERG.

Электрофизиология в отношении hERG

[0453] Этот анализ используют для оценки ингибирующей активности описанных соединений в отношении канала hERG.

Клеточная культура

[0454] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие hERG, выращивали в среде Хэма F-12 с глутамином, содержащей 10% термически инактивированной FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, гигромицин (100 мкг/мл) и G418 (100 мкг/мл). Клетки выращивали в колбах для культур при 37 °С в увлажненном инкубаторе с 5% CO₂.

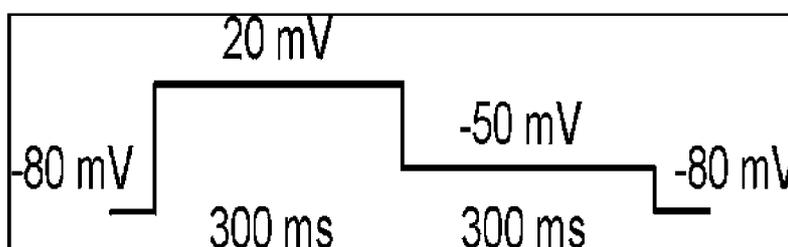
Растворы

[0455] Клетки погружали во внеклеточный раствор, содержащий 140 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES; доводили до pH 7,4 с помощью NaOH; 295–305 мОсм. Внутренний раствор содержал 50 mM KCl, 10 mM NaCl, 60 mM KF, 20 mM EGTA, 10 mM HEPES; доводили до pH 7,2 с помощью KOH; 285 мОсм. Все соединения растворяли в DMSO при 30 mM. Исходные растворы соединений получали в свежеразбавленном виде с внешним раствором в концентрациях 30 nM, 100 nM, 300 nM, 1 мкM, 3 мкM, 10 мкM, 30 мкM и 100 мкM. Наибольшее содержание DMSO (0,3%) было в растворе с концентрацией 100 мкM.

Протокол напряжений

[0456] Протокол напряжений (см. таблицу В) был разработан для моделирования изменений напряжения во время потенциала действия сердца с деполяризацией в течение 300 мс до +20 мВ (аналогично фазе плато потенциала действия сердца), реполяризацией в течение 300 мс до -50 мВ (включая следовой ток) и последней стадией до поддерживаемого потенциала -80 мВ. Частота импульсов составляла 0,3 Гц. Серии импульсов для контроля (без соединения) и образца с соединением для каждой использованной концентрации соединения содержали 70 импульсов.

Таблица В. Протокол напряжений hERG



Регистрация данных фиксации потенциала и введение соединений

[0457] Запись токов цельных клеток и введение соединений осуществляли с помощью автоматизированной платформы фиксации потенциала Patchliner (Nanion). Для записи данных использовали усилитель для фиксации потенциала EPC 10 (НЕКА) вместе с программным обеспечением Patchmaster

(НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Данные отбирали при частоте 10 кГц без фильтрации. В одной и той же ячейке последовательно увеличивали концентрации соединения без промывок между ними.

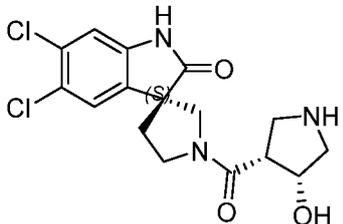
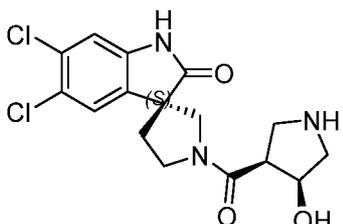
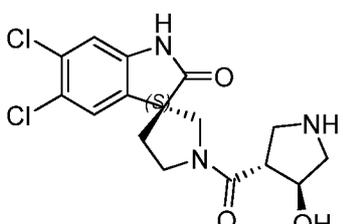
Анализ данных

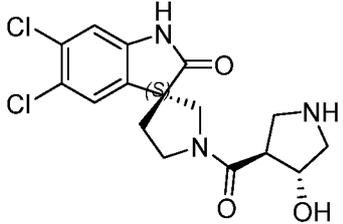
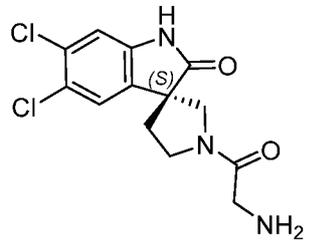
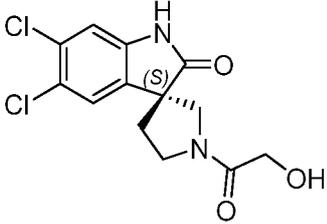
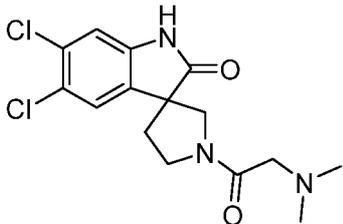
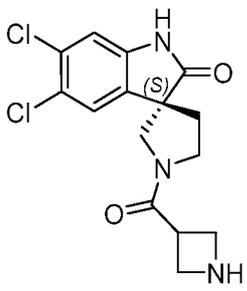
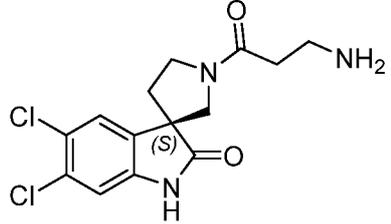
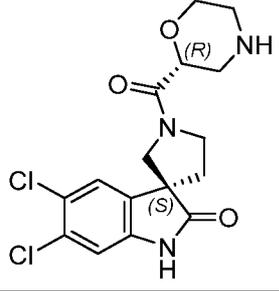
[0458] Значения AUC и пиковые значения получали с помощью Patchmaster (НЕКА Elektronik Dr. Schulze GmbH). Для измерения IC₅₀ использовали последний одиночный импульс в последовательности импульсов, соответствующий данной концентрации соединения. Полученные значения AUC и пиковые значения в присутствии соединения нормализовали к контрольным значениям в отсутствие соединения. С помощью программного обеспечения Origin (OridinLab) определяли IC₅₀ посредством аппроксимации данных к уравнению Хилла: $I_{\text{соед.}}/I_{\text{контроль}} = (100 - A)/(1 + ([\text{соед.}]/IC_{50})^{nH}) + A$, где IC₅₀ представляет собой концентрацию, при которой ингибирование тока является полумаксимальным, [соед.] представляет собой использованную концентрацию соединения, A представляет собой ту часть тока, которая является незаблокированной, а nH представляет собой коэффициент Хилла.

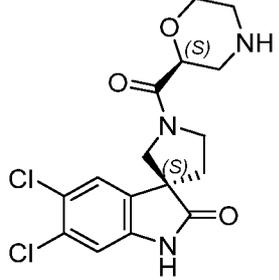
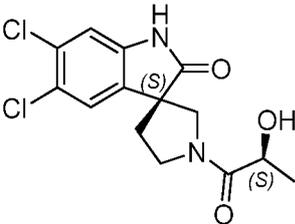
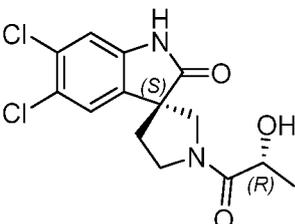
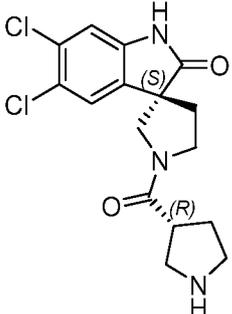
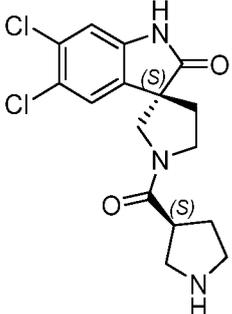
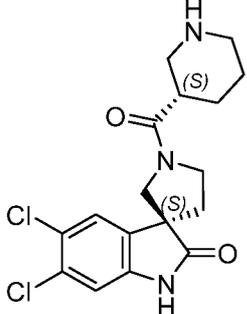
[0459] В таблице 1 представлены обобщенные данные об ингибирующей активности некоторых выбранных соединений настоящего изобретения в отношении калиевого канала Kv1.3 и канала hERG.

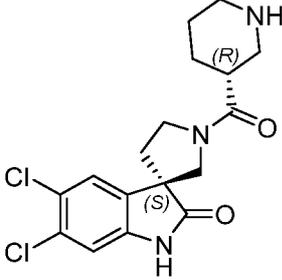
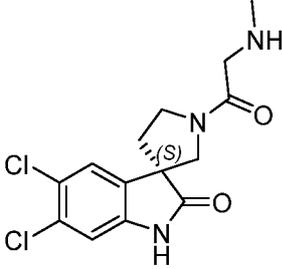
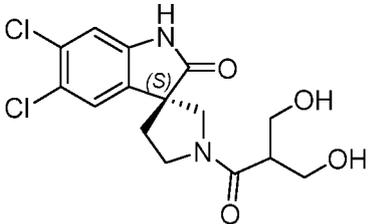
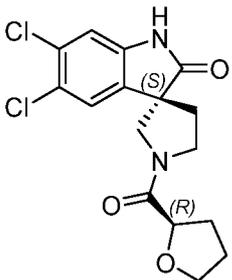
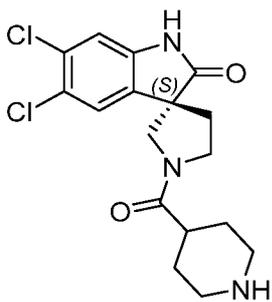
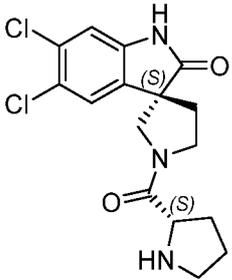
Таблица 1. Значения IC₅₀ (μM) определенных примеров соединений

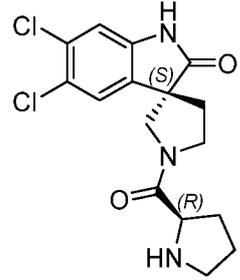
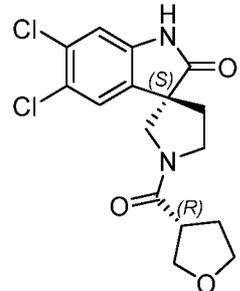
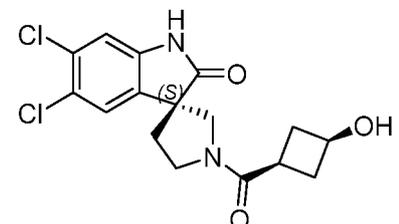
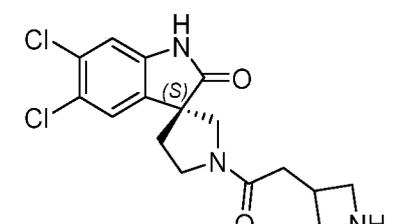
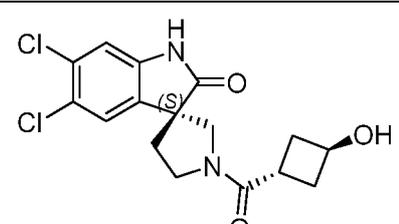
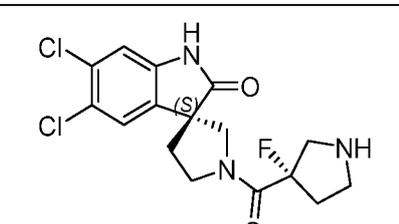
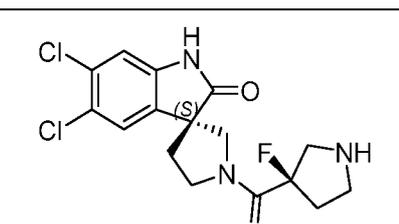
Калиевый канал Kv1.3 и канал hERG

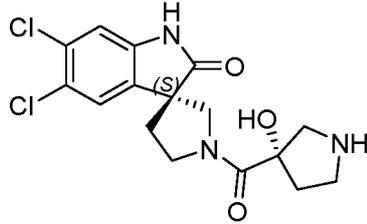
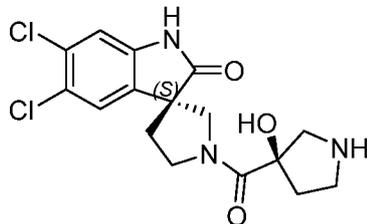
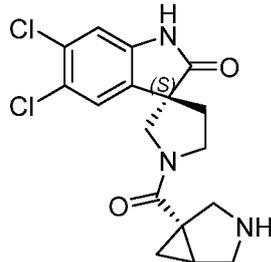
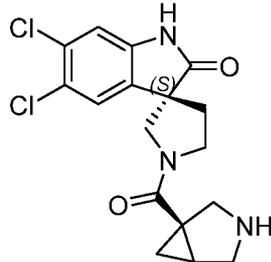
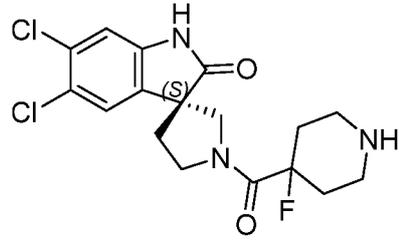
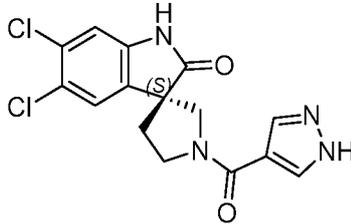
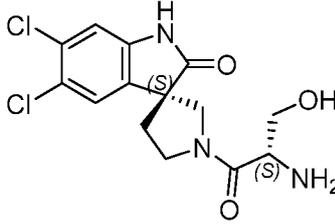
Номер соединения	Структура	Kv1.3 IC ₅₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)
1		< 1	*
2		< 0,3	> 100
3		< 0,1	> 100

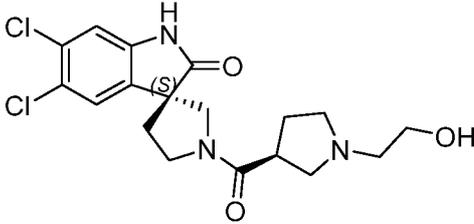
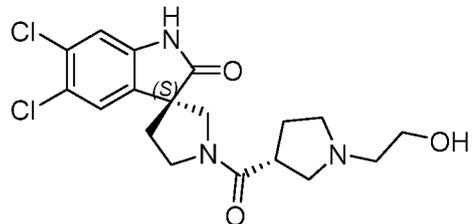
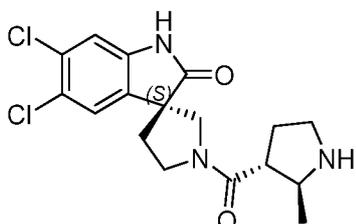
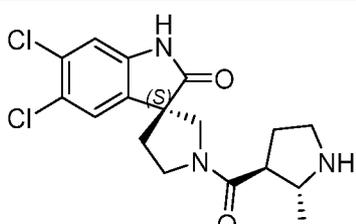
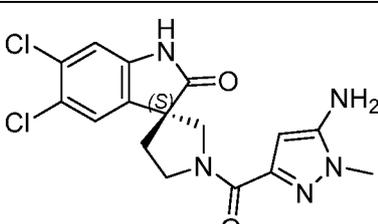
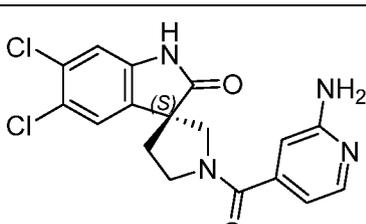
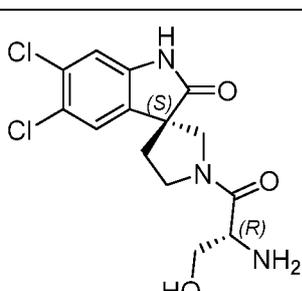
4		< 1	*
5		< 1	> 30
6		< 1	> 100
7		< 3	*
8		< 1	> 100
9		< 1	> 100
10		< 1	*

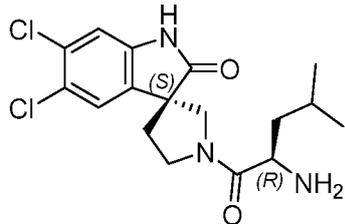
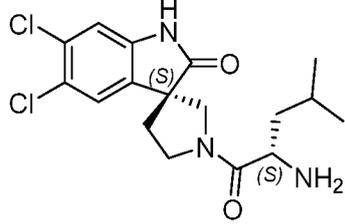
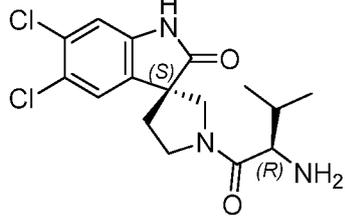
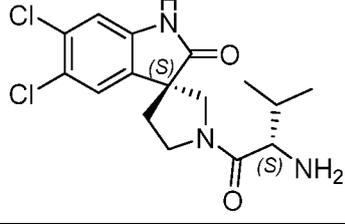
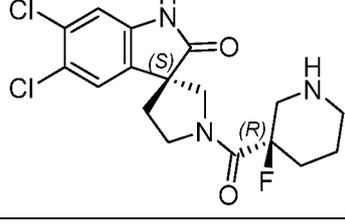
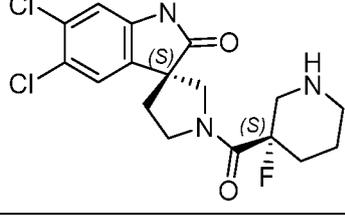
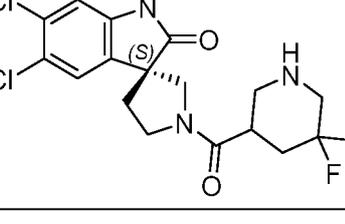
11		< 3	*
12		< 3	*
13		< 1	> 100
14		< 0,3	> 100
15		< 1	> 100
16		< 1	*

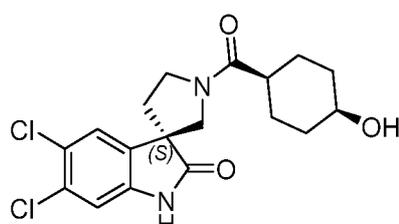
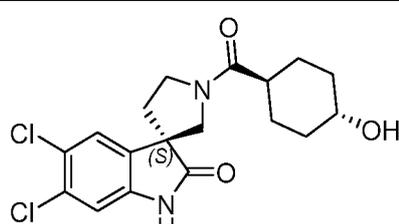
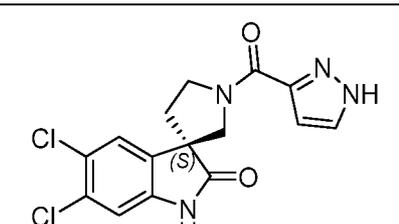
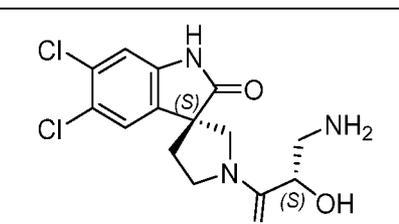
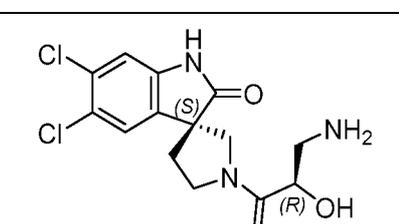
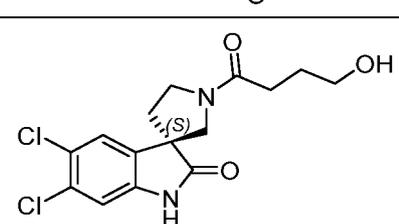
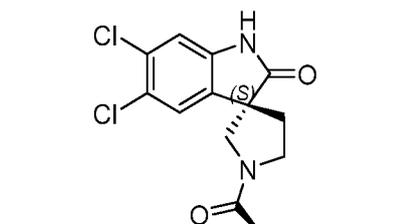
17		< 0,3	> 100
18		< 3	*
19		< 3	*
20		< 10	*
21		< 1	> 100
22		< 1	*

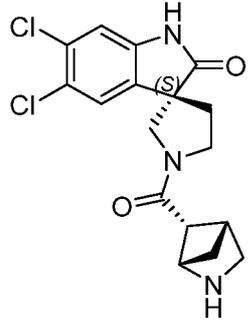
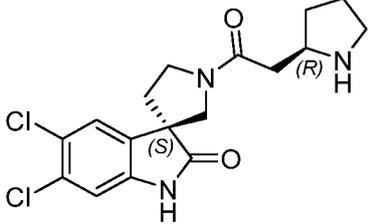
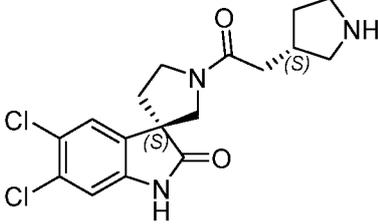
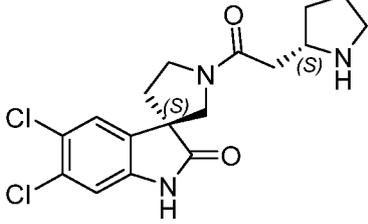
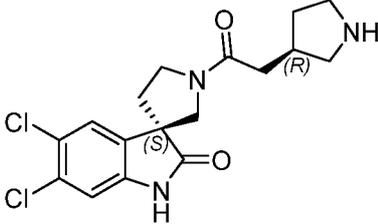
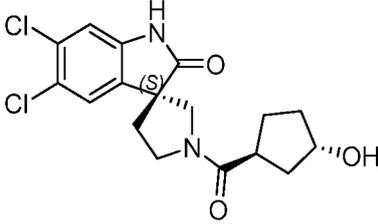
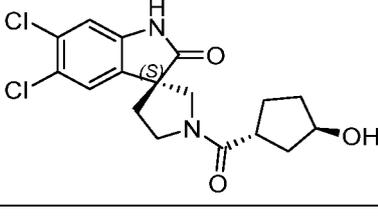
23		< 3	*
24		< 3	*
25		< 3	*
26		< 1	*
27		< 3	*
28		< 1	*
29		< 0,3	> 3

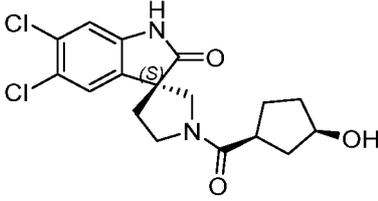
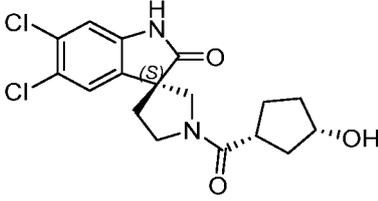
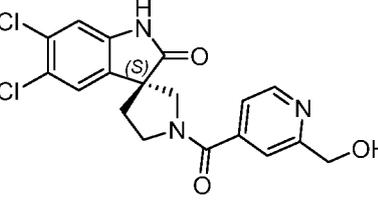
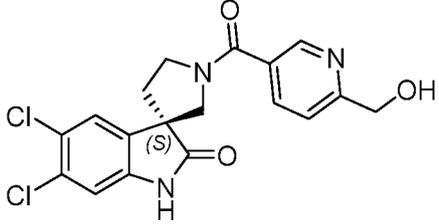
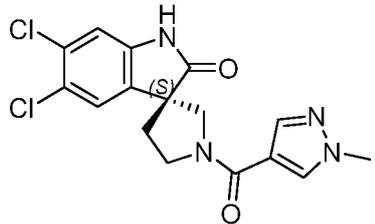
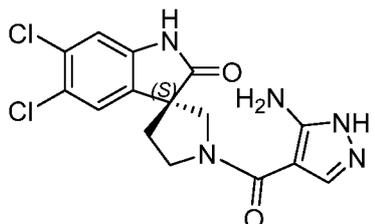
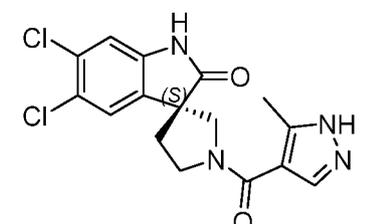
30		< 1	*
31		< 3	*
32		< 1	*
33		< 1	*
34		< 1	*
35		< 1	> 100
36		< 1	*

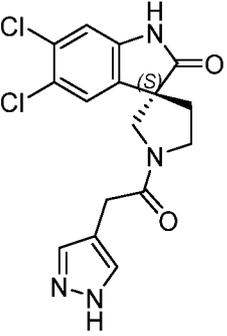
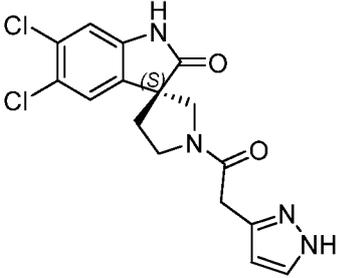
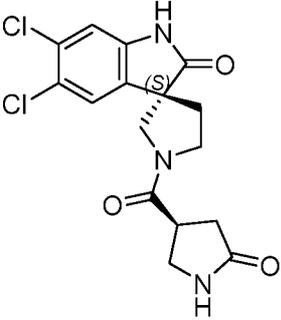
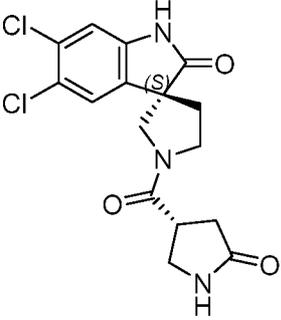
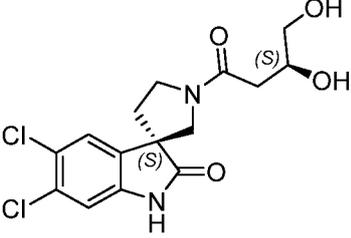
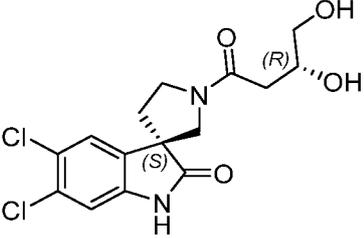
37		< 0,3	> 100
38		< 0,3	> 100
39		< 0,3	> 100
40		< 0,3	> 100
41		< 10	*
42		< 0,3	> 10
43		< 1	*

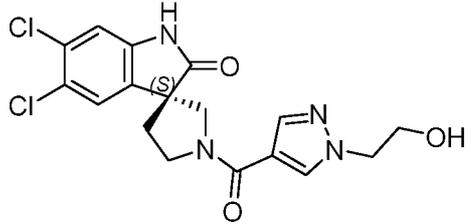
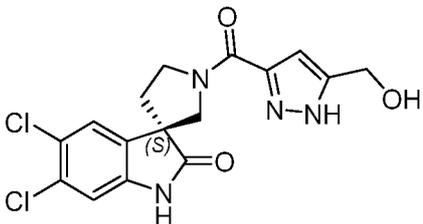
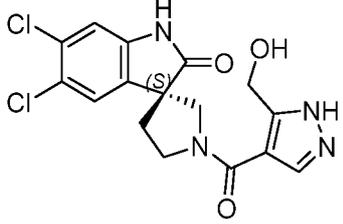
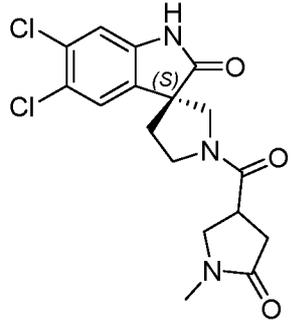
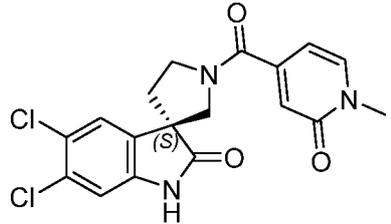
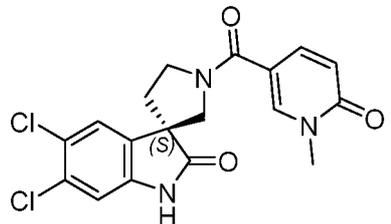
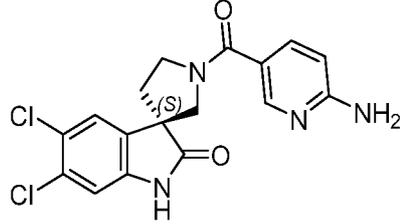
44		< 3	*
45		< 3	*
46		< 3	*
47		< 3	*
48		< 1	*
49		< 0,3	> 3
50		< 1	*

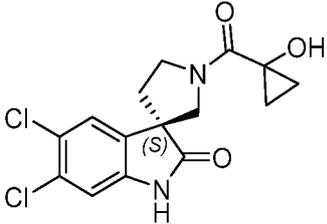
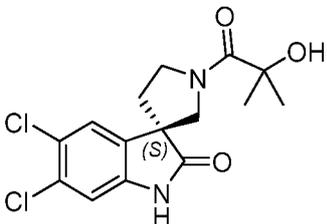
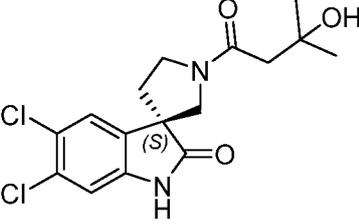
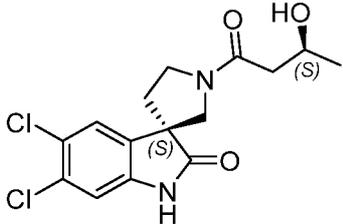
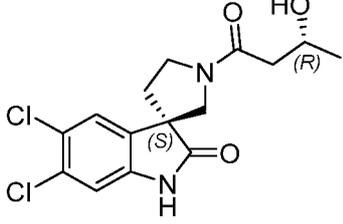
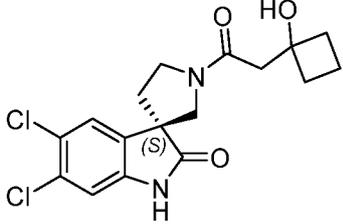
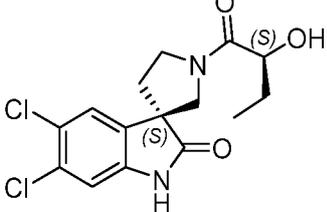
51		< 3	*
52		< 1	> 30
53		< 3	> 10
54		< 3	*
55		< 1	*
56		< 3	> 100
57		< 3	*

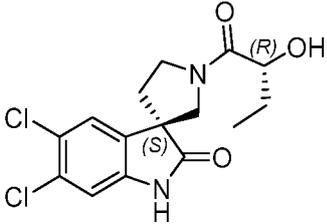
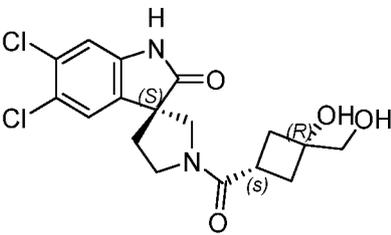
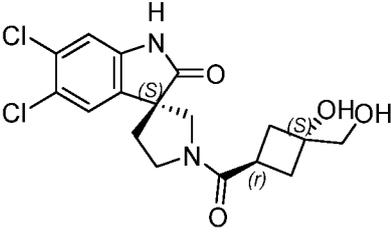
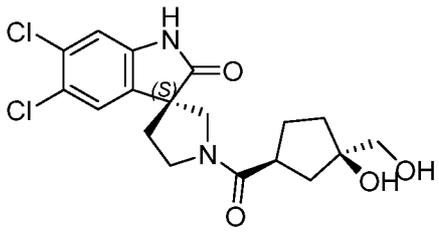
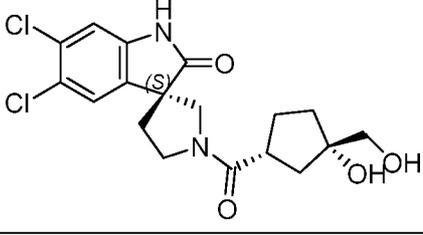
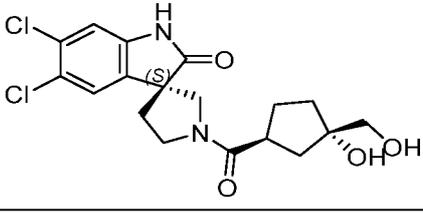
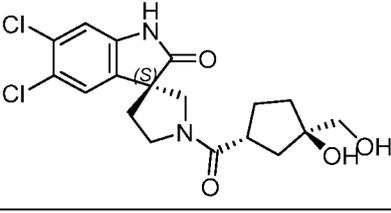
58		< 1	*
59		< 3	*
60		< 0,3	> 100
61		< 1	*
62		< 0,3	> 100
63		< 1	> 30
64		< 3	*

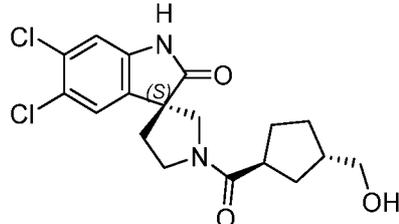
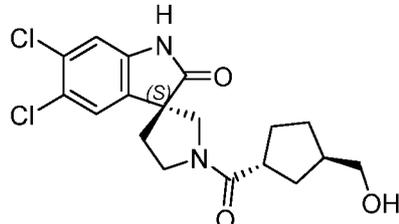
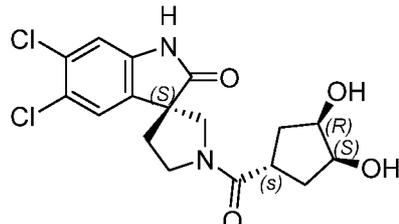
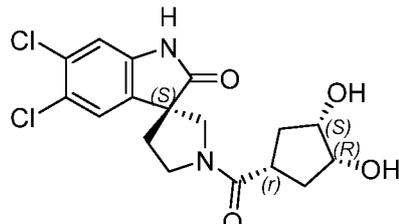
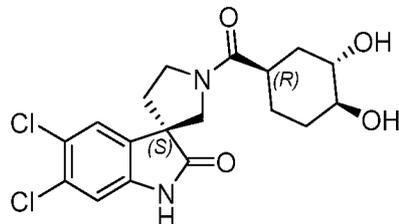
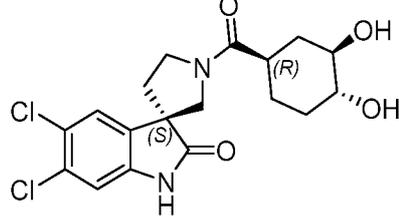
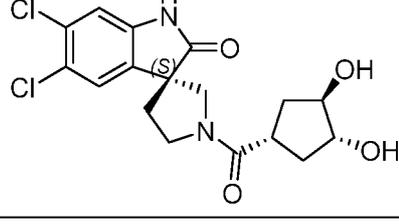
65		< 3	*
66		< 3	*
67		< 1	> 100
68		< 3	*
69		< 10	*
70		< 3	*
71		< 1	> 30

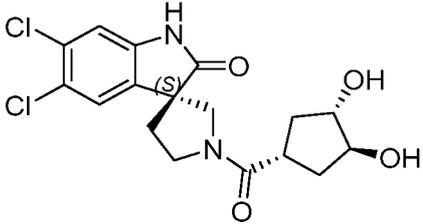
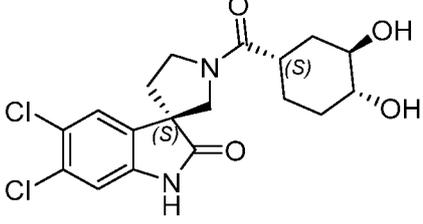
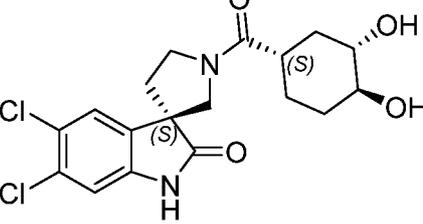
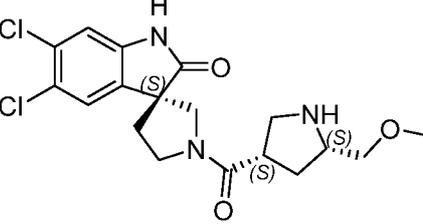
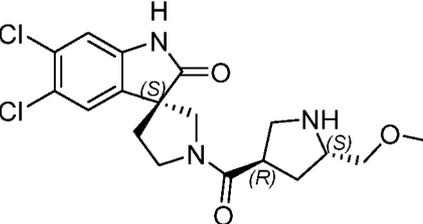
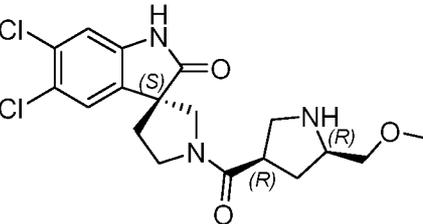
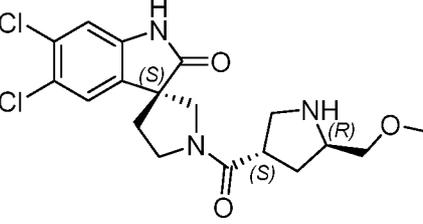
72		< 3	*
73		< 3	*
74		< 1	*
75		< 3	*
76		< 3	*
77		< 10	*

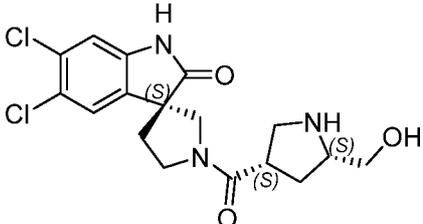
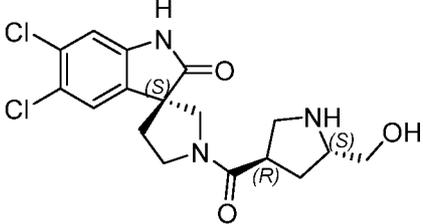
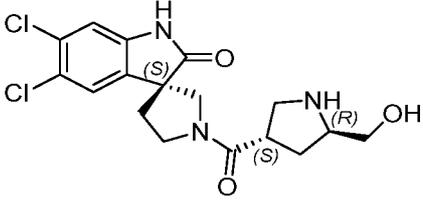
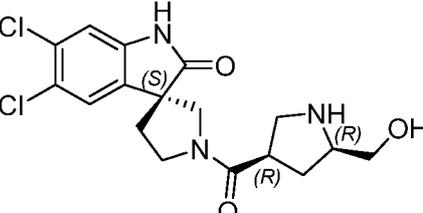
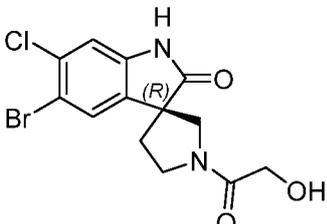
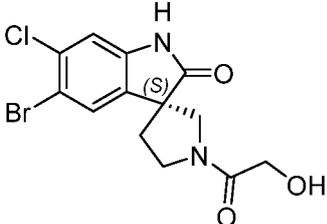
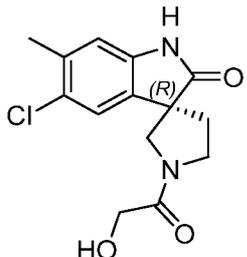
78		< 10	*
79		< 3	*
80		< 1	*
81		< 3	*
82		< 3	*
83		< 10	*
84		< 1	*

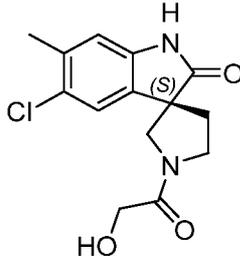
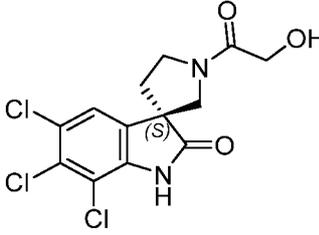
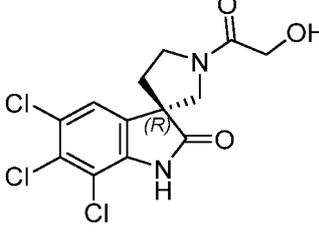
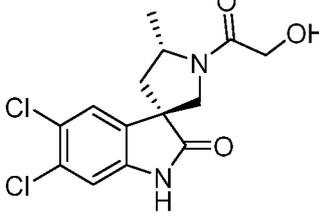
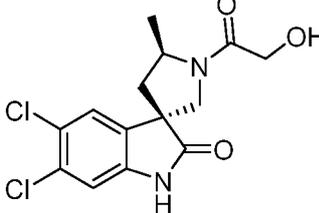
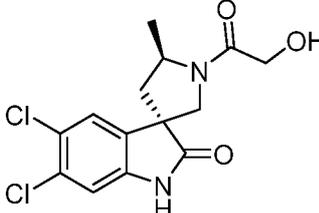
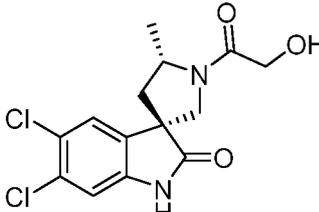
85		< 10	*
86		< 3	*
87		< 10	*
88		< 3	*
89		< 3	*
90		< 10	*
91		< 3	*

92		< 10	*
93		< 1	> 100
94		< 1	> 100
95		< 1	> 100
96		< 3	*
97		< 1	> 100
98		< 3	*

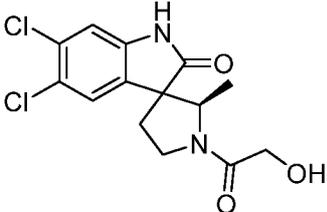
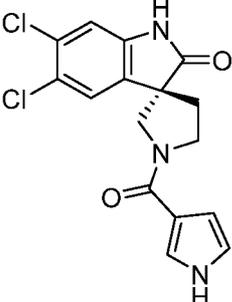
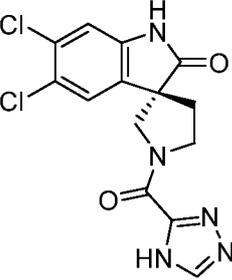
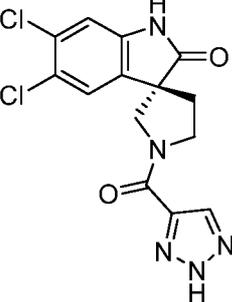
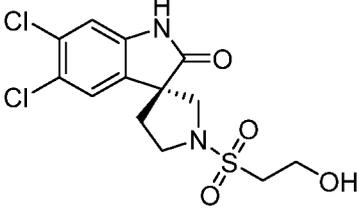
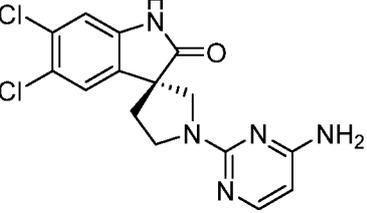
99		< 3	*
100		< 3	*
101		< 0,3	> 100
102		< 1	> 100
103		< 1	*
104		< 0,3	> 100
105		< 0,3	> 100

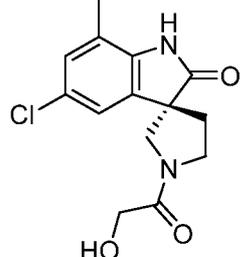
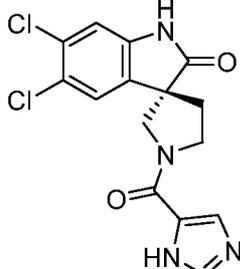
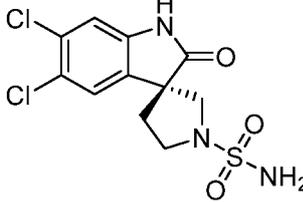
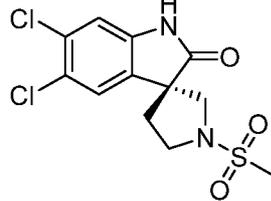
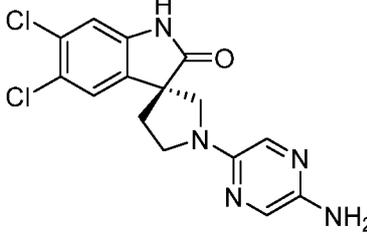
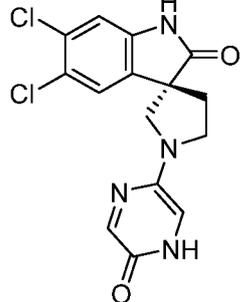
106		< 1	*
107		< 1	*
108		< 3	*
109		< 1	> 30
110		< 1	*
111		< 1	*
112		< 0,3	> 100

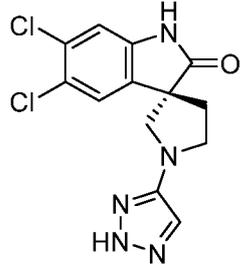
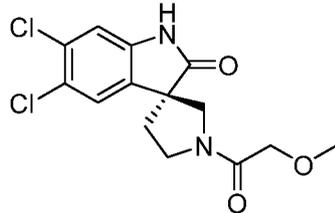
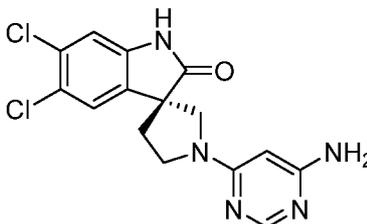
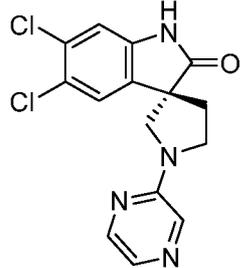
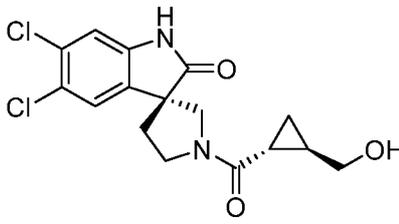
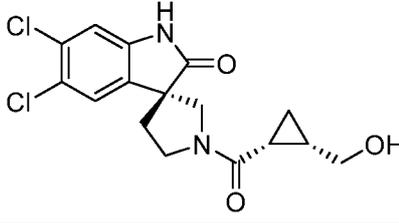
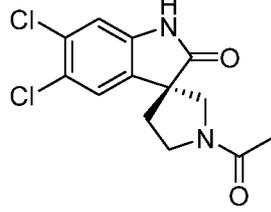
113		< 0,1	> 100
114		< 0,3	> 100
115		< 0,1	> 100
116		< 0,1	> 100
117		< 10	*
118		< 1	*
119		< 10	*

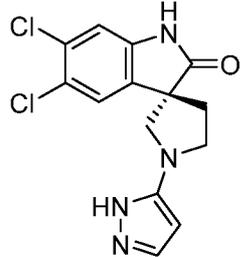
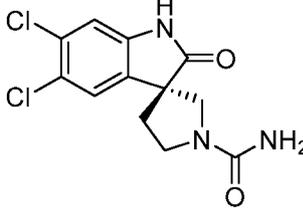
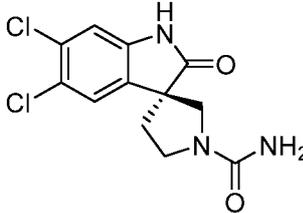
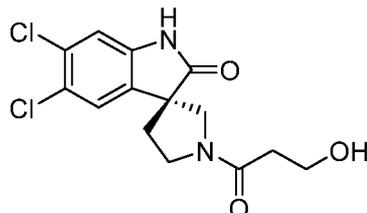
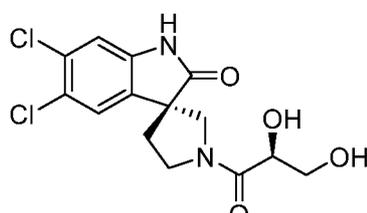
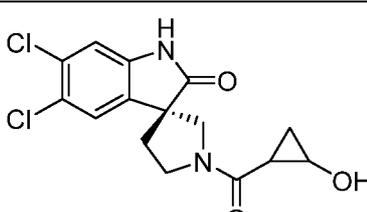
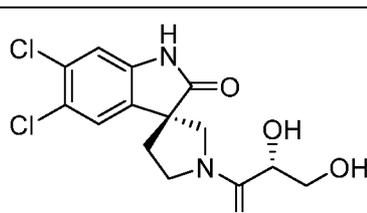
120		< 3	> 100
121		< 0,3	> 10
122		< 3	*
123		< 30	*
124		< 10	*
125		< 1	*
126		< 10	*

127		< 1	*
128		< 0,3	> 100
129		< 0,3	> 100
130		< 30	*
131		< 1	*
132		< 3	*
133		< 3	*

134		< 10	*
135		< 1	*
136		< 1	*
137		< 1	*
138		< 1	*
139		< 1	*

140		< 1	*
141		< 1	*
142		< 3	*
143		< 1	*
144		< 1	*
145		< 1	*

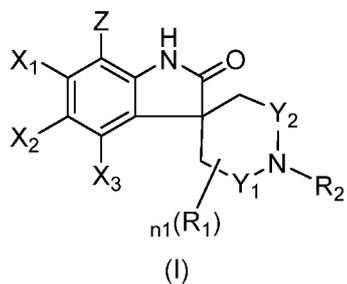
146		< 3	*
147		< 1	*
148		< 3	*
149		< 3	*
150		< 1	*
151		< 1	*
152		< 1	*

153		< 3	*
154		< 1	*
155		< 3	*
156		< 1	*
157		< 1	*
158		< 3	*
159		< 3	*

* Тест не проводили.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо, представляют собой H, галоген, CN, алкил, циклоалкил, галогенированный алкил, галогенированный циклоалкил, OH, SH, алкокси, галогенированный алкокси, алкилтио или галогенированный алкилтио;

или альтернативно X_1 , и X_2 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

или альтернативно X_2 , и X_3 , и атомы углерода, с которыми они связаны, вместе образуют 5- или 6-членный арил;

Z представляет собой H, алкил, галогенированный алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген, CN, CF_3 , OCF_3 , OR_a , NR_aR_b или $NR_a(C=O)R_b$;

Y_1 отсутствует или представляет собой $C(R_1)_2$;

Y_2 отсутствует, или представляет собой $C(R_1)_2$, $C(R_1)_2(C=O)$, $C(R_1)_2C(R_1)_2$ или $C(R_1)_2C(R_1)_2(C=O)$;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, галоген, алкил, циклоалкил, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$;

R_2 представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n2}(C=O)R_3$, $(CR_4R_5)_{n2}(C=O)N(R_4)R_3$, SO_2R_3 или $SO_2NR_cR_d$;

R_3 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил, гетероспироалкил, алкиларил, алкилгетероарил, арил или гетероарил;

R_4 и R_5 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

R_a и R_b в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_a и R_b вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

R_c и R_d в каждом случае независимо представляют собой H, алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил;

или альтернативно R_c и R_d вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членный гетероцикл;

каждый гетероцикл содержит 1–3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S;

каждый из алкила, циклоалкила, гетероалкила, гетероцикла, арила и гетероарила в X_1 , X_2 , X_3 , Z, R_1 , R_2 или R_3 , где применимо, необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_1}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_2}NR_cR_d$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность;

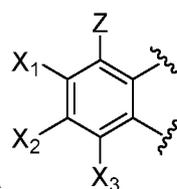
n_1 представляет собой целое число от 0 до 4;

n_2 представляет собой целое число от 0 до 4; и

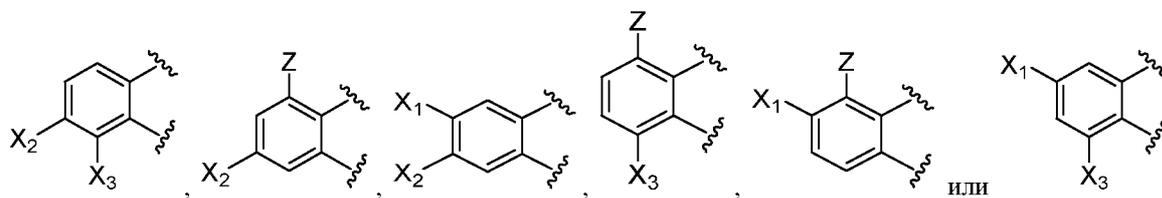
n_3 представляет собой целое число от 0 до 4.

2. Соединение по п. 1, в котором X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген, CN, алкил или галогенированный алкил.
3. Соединение по п. 1, в котором X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой циклоалкил или галогенированный циклоалкил.
4. Соединение по п. 1 или 2, в котором X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, F, Cl, Br, CN, CH_3 или CF_3 .
5. Соединение по любому из пп. 1–2 и 4, в котором X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H или Cl.
6. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.
7. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .
8. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором Z представляет собой H или Cl.
9. Соединение по любому из пп. 1–5, в котором Z представляет собой OR_a или NR_aR_b .
10. Соединение по любому из пп. 1–5 и 9, в котором в каждом случае R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил.
11. Соединение по любому из пп. 1–5 и 9, в котором в каждом случае R_a и R_b представляет собой циклоалкил или гетероцикл.
12. Соединение по любому из пп. 1–5 и 9, в котором в каждом случае R_a и R_b представляет собой арил или гетероарил.
13. Соединение по любому из пп. 1–12, в котором по меньшей мере два из Z, X_1 , X_2 и X_3 не представляют собой H.

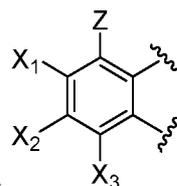
14. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент



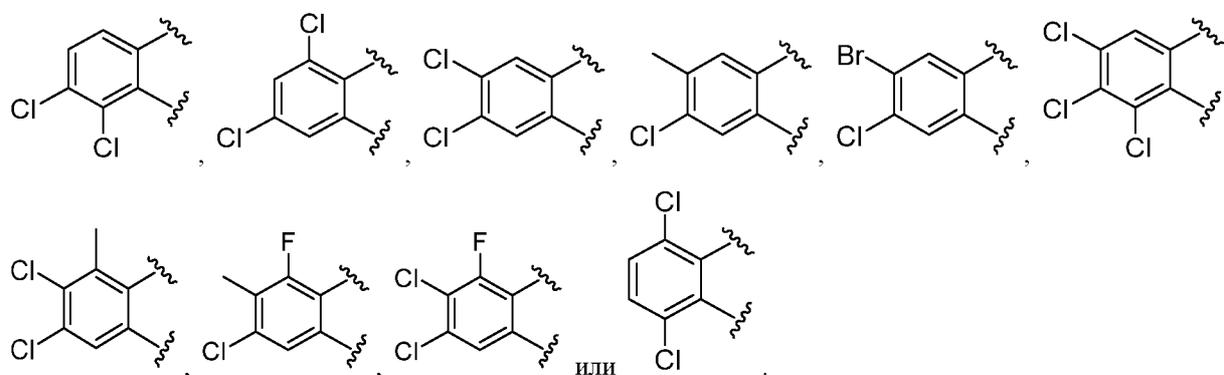
имеет структуру



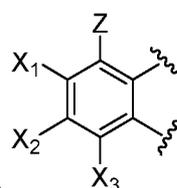
15. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент



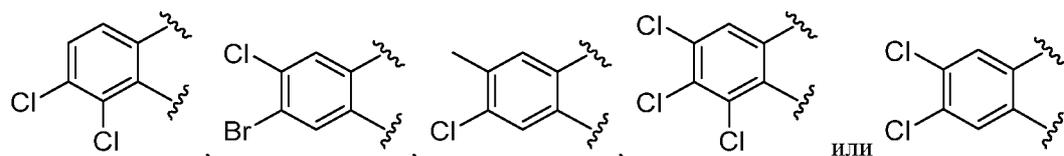
имеет структуру

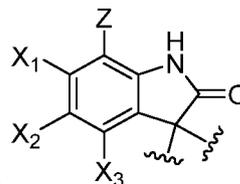


16. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент

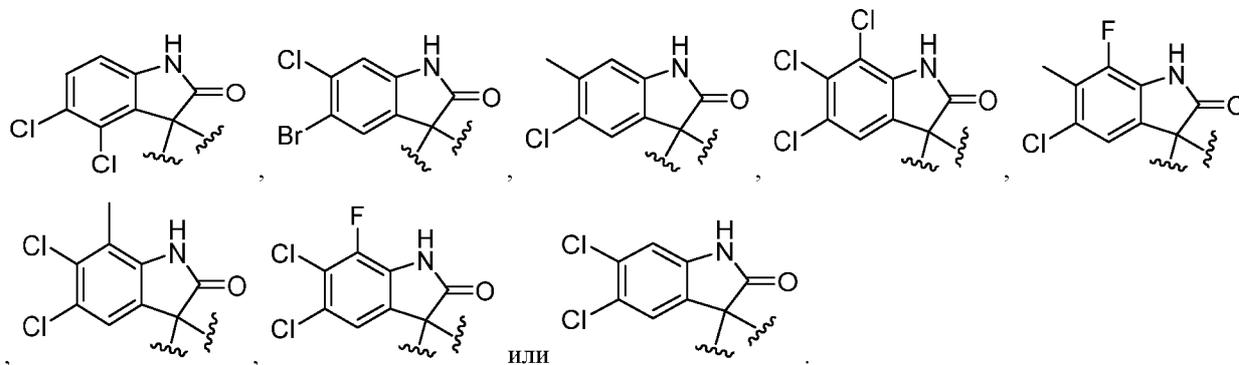


имеет структуру





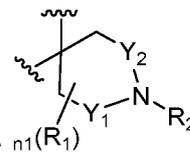
17. Соединение по п. 1, в котором структурный фрагмент имеет структуру



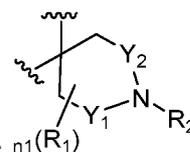
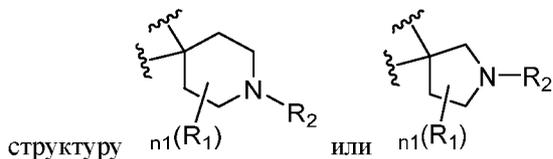
18. Соединение по любому из пп. 1–17, в котором Y_1 и Y_2 каждый независимо отсутствует или представляют собой $C(R_1)_2$.

19. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором Y_1 отсутствует и Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$.

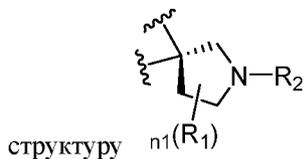
20. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором Y_1 представляет собой $C(R_1)_2$ а Y_2 представляет собой $C(R_1)_2$.



21. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором структурный фрагмент имеет



22. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором структурный фрагмент имеет



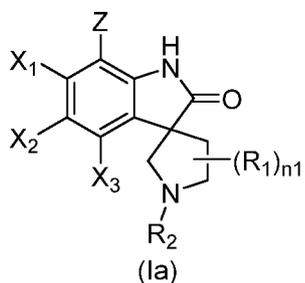
23. Соединение по любому из пп. 1–22, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой H, алкил или циклоалкил.

24. Соединение по любому из пп. 1–22, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_nOR_c$ или $(CR_4R_5)_nNR_cR_d$.

25. Соединение по любому из пп. 1–22, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

26. Соединение по любому из пп. 1–22, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой H или CH_3 .

27. Соединение по п. 1, которое имеет формулу Ia:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ; и

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

28. Соединение по п. 27, в котором Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

29. Соединение по п. 27, в котором Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .

30. Соединение по п. 27, в котором Z представляет собой H.

31. Соединение по п. 27, в котором Z представляет собой CN, OR_a или NR_aR_b .

32. Соединение по п. 27 или 31, в котором в каждом случае R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил.

33. Соединение по п. 27 или 31, в котором в каждом случае R_a и R_b представляет собой циклоалкил или гетероцикл.

34. Соединение по п. 27 или 31, в котором в каждом случае R_a и R_b представляет собой арил или гетероарил.

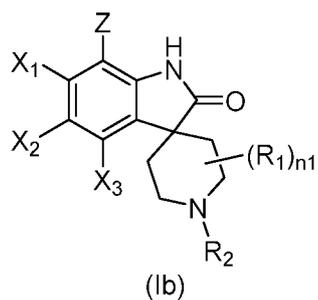
35. Соединение по любому из пп. 27–34, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой алкил или циклоалкил.

36. Соединение по любому из пп. 27–34, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

37. Соединение по любому из пп. 27–34, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.

38. Соединение по любому из пп. 27–34, в котором n_1 равно 0 или 1.

39. Соединение по п. 1, которое имеет формулу Ib:



где:

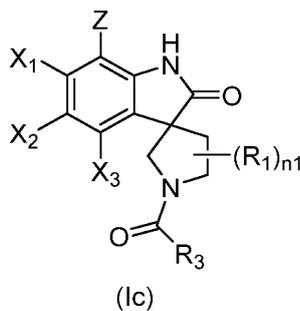
X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, алкил или галоген;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ; и

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.

40. Соединение по п. 39, в котором Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.
41. Соединение по п. 39, в котором Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .
42. Соединение по п. 39, в котором Z представляет собой H.
43. Соединение по п. 39, в котором Z представляет собой CN, OR_a или NR_aR_b .
44. Соединение по п. 39 или 43, в котором в каждом случае R_a и R_b независимо представляет собой H или алкил.
45. Соединение по п. 39 или 43, в котором в каждом случае R_a и R_b представляет собой циклоалкил или гетероцикл.
46. Соединение по п. 39 или 43, в котором в каждом случае R_a и R_b представляет собой арил или гетероарил.
47. Соединение по любому из пп. 39–46, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой алкил или циклоалкил.
48. Соединение по любому из пп. 39–46, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой галоген, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$.
49. Соединение по любому из пп. 39–46, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой насыщенный гетероцикл, арил или гетероарил.
50. Соединение по любому из пп. 39–49, в котором n_1 равно 0 или 1.
51. Соединение по любому из пп. 1–50, в котором R_2 представляет собой алкил, циклоалкил или гетероалкил.
52. Соединение по любому из пп. 1–50, в котором R_2 представляет собой гетероцикл, арил, гетероарил, алкиларил или алкилгетероарил.

53. Соединение по любому из пп. 1–50, в котором R_2 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.
54. Соединение по любому из пп. 1–50, в котором R_2 представляет собой SO_2R_3 или $SO_2NR_cR_d$.
55. Соединение по любому из пп. 1–50, в котором R_2 представляет собой $(CR_4R_5)_{n_2}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_2}(CR_4)((CR_4R_5)_{n_3}OR_c)_2$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n_2}OR_c$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n_2}(CR_4)((CR_4R_5)_{n_3}OR_c)_2$, $(CR_4R_5)_{n_2}COOR_c$, $(C=O)(CR_4R_5)_{n_2}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n_2}NR_c(C=O)R_d$.
56. Соединение по любому из пп. 1–50, в котором R_2 представляет собой $(CR_4R_5)_{n_2}(C=O)R_3$ или $(CR_4R_5)_{n_2}(C=O)NR_3R_d$.
57. Соединение по любому из пп. 1–50 и 56, в котором R_3 в каждом случае представляет собой алкил или циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен галогеном, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность.
58. Соединение по любому из пп. 1–50 и 56, в котором R_3 в каждом случае представляет собой гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен алкилом, галогеном, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность.
59. Соединение по любому из пп. 1–50 и 56, в котором R_3 в каждом случае представляет собой алкиларил или алкилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен алкилом, галогеном, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность.
60. Соединение по любому из пп. 1–50 и 56, в котором R_3 в каждом случае представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил, каждый из которых необязательно замещен алкилом, галогеном, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$ или $(CR_4R_5)_{n_3}NR_c(C=O)R_d$, где позволяет валентность.
61. Соединение по любому из пп. 1–60, в котором в каждом случае R_4 и R_5 независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил или гетероцикл.
62. Соединение по любому из пп. 1–60, в котором в каждом случае R_4 и R_5 независимо представляет собой арил или гетероарил.
63. Соединение по любому из пп. 1–60, в котором в каждом случае R_c и R_d независимо представляет собой H, алкил или циклоалкил.
64. Соединение по любому из пп. 1–60, в котором в каждом случае R_c и R_d независимо представляет собой гетероцикл, арил или гетероарил.
65. Соединение по любому из пп. 1–64, в котором в каждом случае n_2 и n_3 независимо равно 0, 1 или 2.
66. Соединение по любому из пп. 1–64, в котором в каждом случае n_2 и n_3 независимо представляет собой 3 или 4.
67. Соединение по п. 1, которое имеет формулу Ic:



где:

X_1 , X_2 и X_3 каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b ;

R_1 в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, $(CR_4R_5)_{n_1}OR_c$ или $(CR_4R_5)_{n_1}NR_cR_d$; и

R_3 представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил; и причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

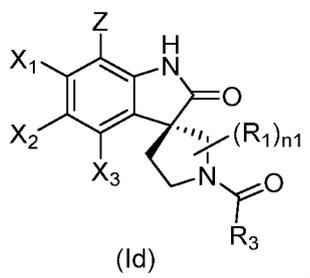
68. Соединение по п. 67, в котором Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.
69. Соединение по п. 67, в котором Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH_3 или CF_3 .
70. Соединение по п. 67, в котором Z представляет собой H или Cl.
71. Соединение по любому из пп. 67–70, в котором по меньшей мере в одном случае R_1 представляет собой H, алкил или циклоалкил.
72. Соединение по любому из пп. 67–71, в котором n_1 равно 0 или 1.
73. Соединение по любому из пп. 67–72, в котором R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.
74. Соединение по любому из пп. 67–72, в котором R_3 представляет собой циклоалкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n_3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n_3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.
75. Соединение по любому из пп. 67–72, в котором R_3 представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей

из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

76. Соединение по любому из пп. 67–72, в котором R₃ представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

77. Соединение по любому из пп. 67–72, в котором R₃ представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.

78. Соединение по п. 1, которое имеет формулу Id:



где:

X₁, X₂ и X₃ каждый независимо представляют собой H, галоген или алкил;

Z представляет собой H, галоген, алкил, галогенированный алкил, CN, OR_a или NR_aR_b;

R₁ в каждом случае независимо представляет собой H, алкил, циклоалкил, галоген, насыщенный гетероцикл, арил, гетероарил, (CR₄R₅)_{n3}OR_c или (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d; и

R₃ представляет собой алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил; и причем алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, C(=O)R_c, COOR_c, (CR₄R₅)_{n3}OR_c и (CR₄R₅)_{n3}NR_cR_d, где позволяет валентность.

79. Соединение по п. 78, в котором Z представляет собой H, галоген, алкил или галогенированный алкил.

80. Соединение по п. 78, в котором Z представляет собой H, F, Cl, Br, CH₃ или CF₃.

81. Соединение по п. 78, в котором Z представляет собой H или Cl.

82. Соединение по любому из пп. 78–81, в котором по меньшей мере в одном случае R₁ представляет собой H, алкил или циклоалкил.

83. Соединение по любому из пп. 78–82, в котором n₁ равно 0 или 1.

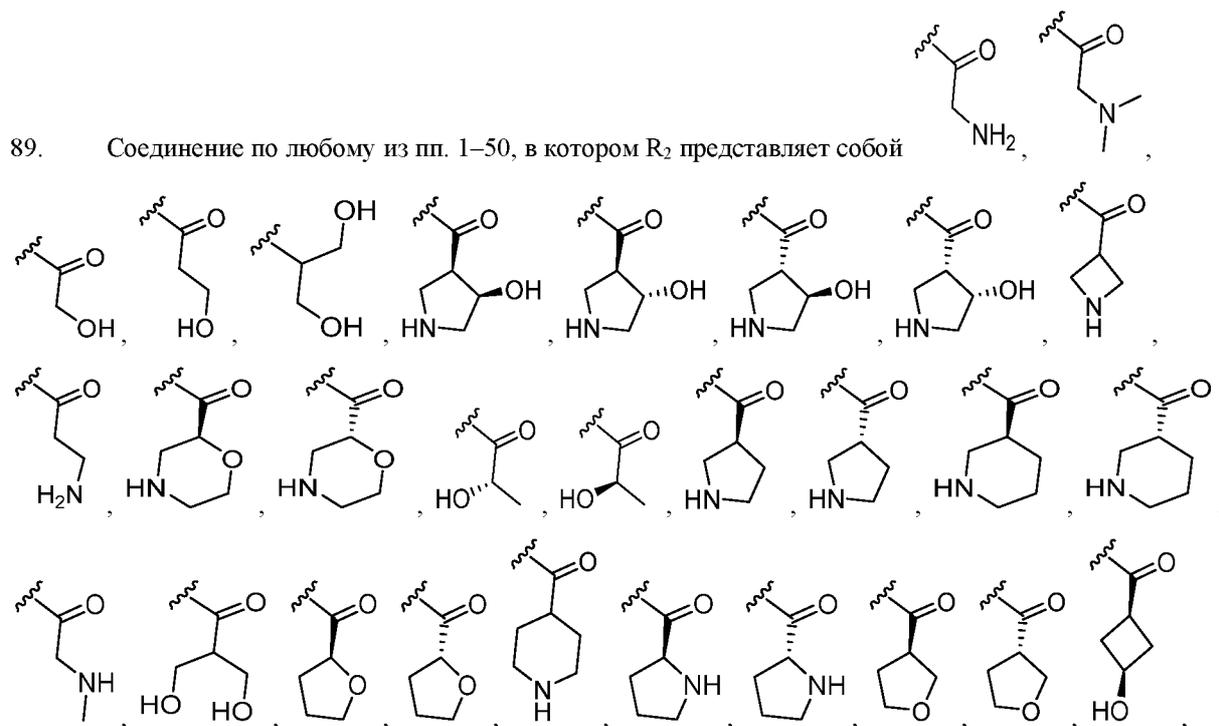
84. Соединение по любому из пп. 78–83, в котором R_3 представляет собой алкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

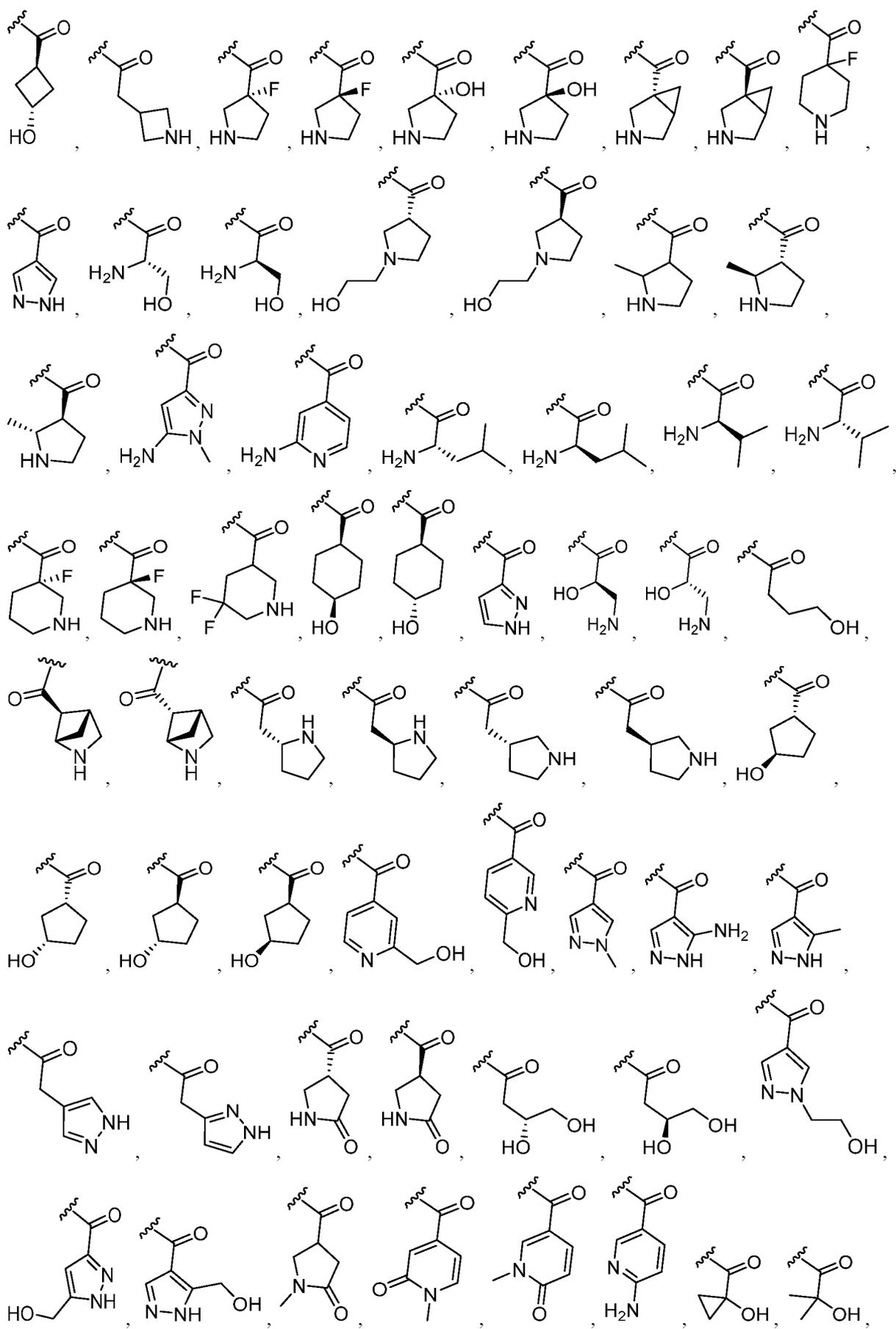
85. Соединение по любому из пп. 78–83, в котором R_3 представляет собой циклоалкил, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

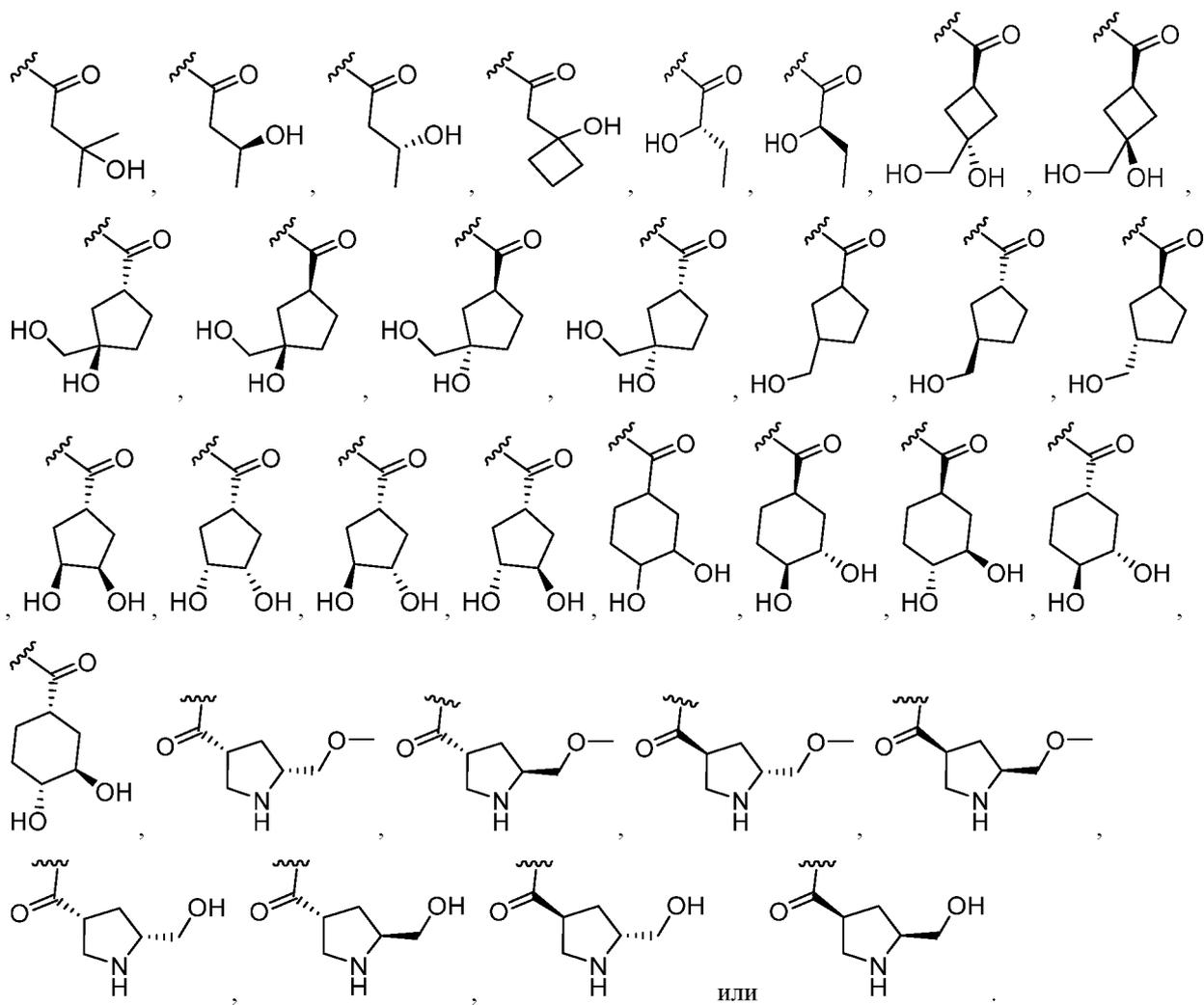
86. Соединение по любому из пп. 78–83, в котором R_3 представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

87. Соединение по любому из пп. 78–83, в котором R_3 представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1–4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила, гетероарила, галогенированного алкила, галогенированного циклоалкила, галогена, CN, оксо, $C(=O)R_c$, $COOR_c$, $(CR_4R_5)_{n3}OR_c$ и $(CR_4R_5)_{n3}NR_cR_d$, где позволяет валентность.

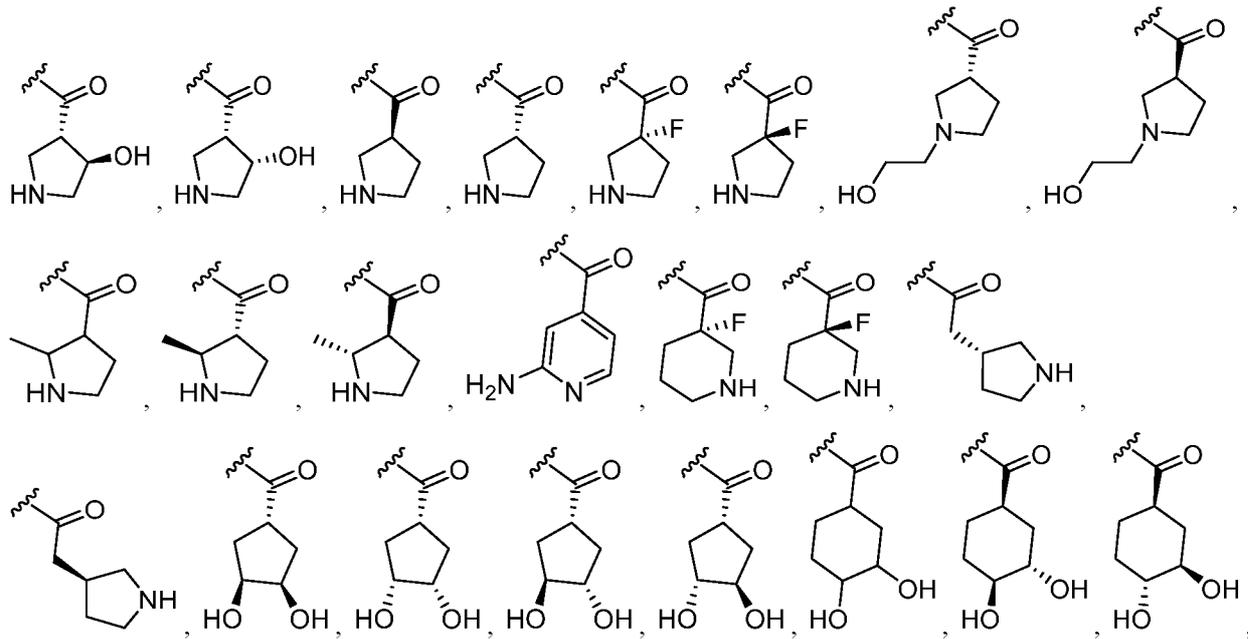
88. Соединение по любому из пп. 78–83, в котором R_3 представляет собой бициклоалкил, спироалкил, гетеробициклоалкил или гетероспироалкил.

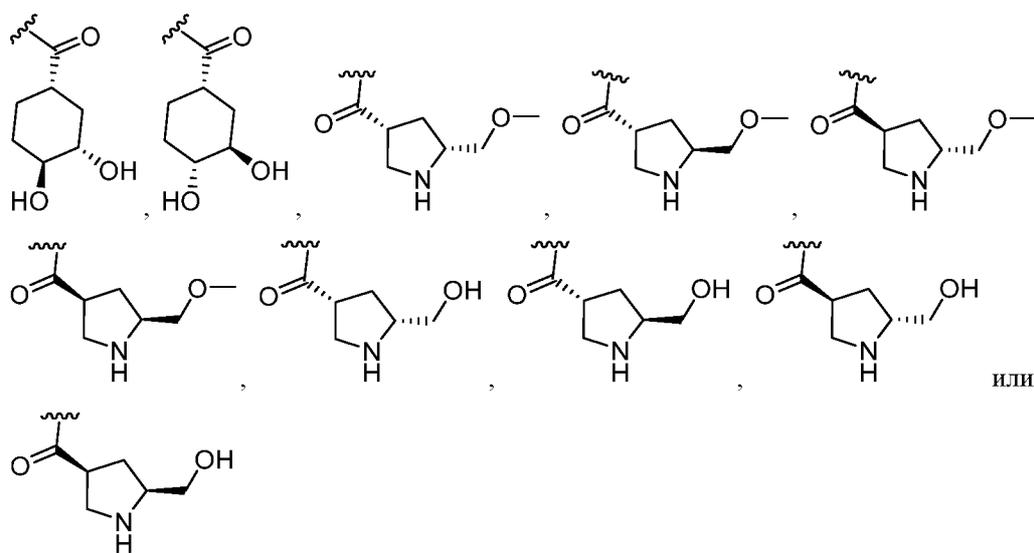




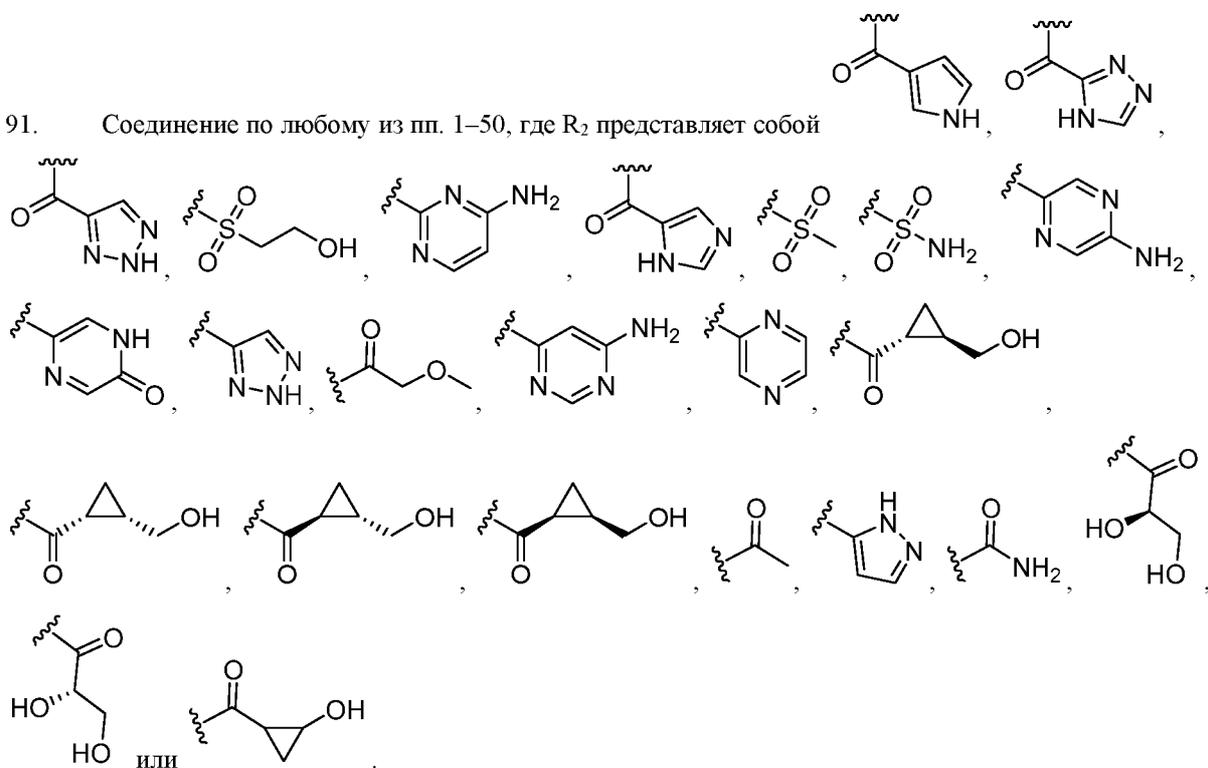


90. Соединение по п. 89, в котором R₂ представляет собой





91. Соединение по любому из пп. 1–50, где R₂ представляет собой



92. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из соединений 1–159, как показано в таблице 1.

93. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп. 1–92 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

94. Способ лечения патологического состояния у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–92 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 93, причем патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, иммунологического расстройства, расстройства центральной

нервной системы, воспалительного расстройства, гастроэнтерологического расстройства, метаболического расстройства, сердечно-сосудистого расстройства и болезни почек.

95. Способ по п. 94, в котором иммунологическое расстройство представляет собой отторжение трансплантата или аутоиммунное заболевание.
96. Способ по п. 94, в котором аутоиммунное заболевание представляет собой ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системную красную волчанку или сахарный диабет 1-го типа.
97. Способ по п. 94, в котором расстройство центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.
98. Способ по п. 94, в котором воспалительное расстройство представляет собой воспалительную кожную патологию, артрит, псориаз, спондилит, пародонтит или воспалительную нейропатию.
99. Способ по п. 94, в котором гастроэнтерологическое расстройство представляет собой воспалительное заболевание кишечника.
100. Способ по п. 94, в котором метаболическое расстройство представляет собой ожирение или сахарный диабет 2-го типа.
101. Способ по п. 94, в котором сердечно-сосудистое расстройство представляет собой ишемический инсульт.
102. Способ по п. 94, в котором болезнь почек представляет собой хроническое заболевание почек, нефрит или хроническую почечную недостаточность.
103. Способ по п. 94, в котором патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из рака, отторжения трансплантата, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, системной красной волчанки, сахарного диабета 1-го типа, болезни Альцгеймера, воспалительной кожной патологии, воспалительной нейропатии, псориаза, спондилита, пародонтита, болезни Крона, язвенного колита, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ишемического инсульта, хронического заболевания почек, нефрита, хронической почечной недостаточности и их комбинации.
104. Способ по п. 94, в котором видом млекопитающих является человек.
105. Способ блокирования калиевого канала Kv1.3 у видов млекопитающих, нуждающихся в этом, включающий введение видам млекопитающих терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1–92 или его фармацевтически приемлемой соли, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п. 93.
106. Способ по п. 105, в котором видом млекопитающих является человек.