



(51) МПК
C07D 223/08 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
C07D 223/12 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 223/08 (2019.08); *C07D 223/12* (2019.08); *C07D 451/04* (2019.08); *C07D 451/06* (2019.08); *C07D 205/04* (2019.08); *C07D 207/12* (2019.08); *C07D 207/14* (2019.08); *C07D 211/46* (2019.08); *C07D 211/58* (2019.08); *A61K 31/40* (2019.08); *A61K 31/44* (2019.08); *A61K 31/4409* (2019.08); *A61K 31/46* (2019.08); *A61K 31/55* (2019.08); *A61P 25/00* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2018103753, 01.07.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2016Дата регистрации:
12.05.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.07.2015 US 62/188,139

(43) Дата публикации заявки: 02.08.2019 Бюл. № 22

(45) Опубликовано: 12.05.2020 Бюл. № 14

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.02.2018(86) Заявка РСТ:
US 2016/040705 (01.07.2016)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/004522 (05.01.2017)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

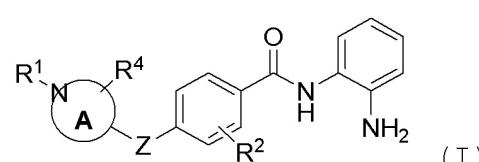
БХАГВАТ Шрипад (US),
ЛЮДТКЕ Грегори (US),
БРИДЖЕС Александр (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙОМАРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНК. (US)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2008109994 A1, 18.09.2008. WO
2009002534 A1, 31.12.2008. RU 2453536 C2,
20.06.2012. Raeppe, S., Zhou, N., Gaudette, F.,
Leit, S., Paquin, I., Larouche, G. Vaisburg, A.
(2009). SAR and biological evaluation of
analogues of a small molecule histone deacetylase
inhibitor N-(2-aminophenyl)-4-((4-(pyridin-3-
yl)pyrimidin-2-ylamino)methyl)benzamide (см.
прод.)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы (I), или его фармацевтически
приемлемой солигде кольцо А представляет собой 4-7-членное
гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один

R U 2 7 2 0 6 7 8 C 2

кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O, NR³, S или SO₂; R¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила); R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил, а также к фармацевтической композиции, способу лечения и способам ингибирования ферментов гистондеацетилазы («HDAC») (например, HDAC1, HDAC2 и HDAC3) с использованием соединений формулы (1). 4 н. и 94 з.п. ф-лы, 2 табл.

(56) (продолжение):
 (MGCD0103). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(3), 644-649. doi:10.1016/j.bmcl.2008.12.048.

RU 2720678 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 720 678⁽¹³⁾ C2

- (51) Int. Cl.
C07D 223/08 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
C07D 223/12 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 451/04 (2006.01) *A61K 31/4409* (2006.01)
C07D 451/06 (2006.01) *A61K 31/46* (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 223/08 (2019.08); *C07D 223/12* (2019.08); *C07D 451/04* (2019.08); *C07D 451/06* (2019.08); *C07D 205/04* (2019.08); *C07D 207/12* (2019.08); *C07D 207/14* (2019.08); *C07D 211/46* (2019.08); *C07D 211/58* (2019.08); *A61K 31/40* (2019.08); *A61K 31/44* (2019.08); *A61K 31/4409* (2019.08); *A61K 31/46* (2019.08); *A61K 31/55* (2019.08); *A61P 25/00* (2019.08)

(21)(22) Application: 2018103753, 01.07.2016

(24) Effective date for property rights:
01.07.2016Registration date:
12.05.2020

Priority:

(30) Convention priority:
02.07.2015 US 62/188,139

(43) Application published: 02.08.2019 Bull. № 22

(45) Date of publication: 12.05.2020 Bull. № 14

(85) Commencement of national phase: 02.02.2018

(86) PCT application:
US 2016/040705 (01.07.2016)(87) PCT publication:
WO 2017/004522 (05.01.2017)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij
Partnery"

(72) Inventor(s):

BHAGWAT, Shripad (US),
LUEDTKE, Gregory (US),
BRIDGES, Alexander (US)

(73) Proprietor(s):

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC. (US)

R U 2 7 2 0 6 7 8 C 2

(54) HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof



where ring A is 4-7 membered heterocycloalkyl ring, containing one ring nitrogen atom, or 7-9-member bicyclic heterocycloalkyl ring containing one ring

R U 2 7 2 0 6 7 8 C 2

nitrogen atom; Z is O, NR³, S or SO₂; R¹ is H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C(O)C₁₋₆alkyl, C₀₋₃alkylene-C₃₋₁₀cycloalkyl or C₀₋₃alkylene-C₂₋₅heterocycloalkyl containing 1 or 2 heteroatoms selected from O, S, N and N (C₁₋₄alkyl); R² denotes H, F, Cl or CH₃; R³ is H, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆haloalkyl, C₀₋₃alkylene-C₃₋₇cycloalkyl, C

(O)C₁₋₆alkyl or C(O)C₀₋₃alkylene-C₃₋₇cycloalkyl; and R⁴ is H or C₁₋₃alkyl, as well as a pharmaceutical composition, a method of treating and methods of inhibiting histone deacetylase ("HDAC") enzymes (e.g., HDAC1, HDAC2 and HDAC3) using compounds of formula (1).

EFFECT: disclosed are histone deacetylase inhibitors.

98 cl, 2 tbl

R U 2 7 2 0 6 7 8 C 2

Область техники, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] В данном документе предложены соединения и способы ингибирования ферментов гистондеацетилазы («HDAC») (например, HDAC1, HDAC2 и HDAC3).

Уровень техники

[0002] В настоящее время у людей идентифицированы 18 ферментов HDAC, и появляется все больше данных, что эти 18 ферментов HDAC у людей не выполняют дублирующие функции. Ферменты HDAC классифицируют на три основные группы на основании их гомологии к дрожжевым белкам. Класс I включает HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8 и обладает гомологией к дрожжевому RPD3. HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC9 принадлежат к классу IIa и обладают гомологией к дрожжевому HDAC1. HDAC6 и HDAC10 содержат два каталитических сайта, и их классифицируют как класс IIb, тогда как HDAC11 содержит консервативные остатки в каталитическом центре, которые являются общими для деацетилаз класса I и класса II, и она относится к классу IV. Указанные ферменты HDAC содержат в каталитическом сайте цинк и ингибируются соединениями типа трихостатина A (TSA) и вориностата [субериоланилд гидроксамовой кислоты (SAHA)]. Ферменты HDAC класса III известны как сиртуины. Они обладают гомологией к дрожжевому Sir2, нуждаются в NAD⁺ в качестве кофактора и не содержат цинка в каталитическом сайте. Обычно ингибиторы HDAC цинк-зависимых ферментов HDAC содержат Zn-связывающую группу, а также поверхностный распознающий домен.

[0003] Ферменты HDAC участвуют в регуляции множества клеточных процессов. Гистонацетилтрансферазы (HAT) и ферменты HDAC ацетилируют и деацетилируют лизиновые остатки на N-концах гистоновых белков, влияя на транскрипционную активность. Было также показано, что они регулируют посттрансляционное ацетилирование по меньшей мере 50 не гистоновых белков, таких как α -тубулин (см., например, Kahn, N *et al* Biochem J 409 (2008) 581, Dokmanovic, M., *et al* Mol Cancer Res 5 (2007) 981).

[0004] Изменение генной экспрессии за счет модификации хроматина может быть осуществлено посредством ингибирования ферментов HDAC. Существуют данные, что ацетилирование и деацетилирование гистона представляют собой механизмы, посредством которых происходит транскрипционная регуляция в клетке - главное событие для дифференцировки, пролиферации и апоптоза клетки. Выдвинута гипотеза, что указанные эффекты возникают вследствие изменений в структуре хроматина посредством изменения аффинности гистоновых белков к спиральной ДНК в нуклеосоме. Гипоацетилирование гистоновых белков предположительно увеличивает взаимодействие гистона с фосфатным скелетом ДНК. Более прочное связывание между гистоновым белком и ДНК может обеспечивать недоступность ДНК для транскрипционных регулирующих элементов и механизмов. Показано, что ферменты HDAC катализируют отщепление ацетильных групп от ϵ -аминогрупп лизиновых остатков, находящихся в N-концевом удлиняющем сегменте коровых гистонов, что приводит к гипоацетилированию гистонов и блокированию транскрипционного механизма и регулирующих элементов.

[0005] Таким образом, ингибирование HDAC может приводить к транскрипционной дерепрессии генов-супрессоров опухоли, опосредованной гистондеацетилазой. Например, клетки, обработанные в культуре ингибиторами HDAC, демонстрировали стабильную индукцию ингибитора киназы p21, который играет важную роль в остановке клеточного цикла. Ингибиторы HDAC предположительно увеличивают скорость транскрипции p21 посредством распространения гиперацетилированного состояния

гистонов в области гена p21, в результате ген становится доступным для транскрипционного механизма. Кроме того, не гистоновые белки, участвующие в регуляции клеточной гибели и клеточного цикла, также подвергаются ацетилированию и деацетилированию лизина ферментами HDAC и гистонацетилтрансферазой (НАТ).

5 [0006] Приведенные данные подтверждают применение ингибиторов HDAC при лечении различных типов рака. Например, вориностат (субериоланилид гидроксамовой кислоты (SAHA)) одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) для лечения кожной Т-клеточной лимфомы, и его исследовали для лечения солидных и гематологических опухолей. Кроме того, на 10 стадии разработки находятся другие ингибиторы HDAC для лечения острого миелогенного лейкоза, болезни Ходжкина, миелодиспластических синдромов и раковых заболеваний с солидными опухолями.

[0007] Было также показано, что ингибиторы HDAC подавляют провоспалительные цитокины, которые участвуют в аутоиммунных и воспалительных расстройствах 15 (например, TNF- α). Например, было показано, что ингибитор HDAC MS275 замедляет прогрессирование заболевания и разрушение суставов в моделях коллаген-индуцированного артрита у крыс и мышей. Было показано, что другие ингибиторы HDAC эффективны при лечении или облегчении воспалительных расстройств или патологических состояний в *in vivo* моделях или испытаниях таких расстройств, как 20 болезнь Крона, колит, воспаление дыхательных путей и гиперчувствительность. Было также показано, что ингибиторы HDAC облегчают воспаление спинного мозга, демиелинизацию и нейронную и аксонную потерю в экспериментальной модели аутоиммунного энцефаломиелита (см., например, Wanf, L., *et al*, Nat Rev Drug Disc 8 (2009) 969).

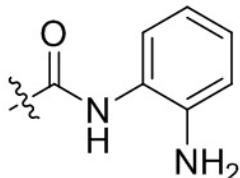
25 [0008] Экспансия триплетных повторов в геномной ДНК связана со многими неврологическими патологическими состояниями (например, нейродегенеративными и нейромышечными заболеваниями), включая миотоническую дистрофию, спинальную мышечную атрофию, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спиноцеребеллярную атаксию, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Кеннеди, 30 спинальную и бульбарную мышечную атрофию, атаксию Фридриха и болезнь Альцгеймера. Экспансия триплетных повторов может вызывать заболевание вследствие изменения генной экспрессии. Например, при болезни Хантингтона, спиноцеребеллярной атаксии, синдроме ломкой X-хромосомы и миотонической дистрофии расширенные повторы приводят к сайленсингу генов. При атаксии Фридриха патология ДНК, 35 обнаруженная у 98% пациентов с FRDA, представляет собой нестабильную гиперэкспансию триплетного повтора GAA в первом инtronе гена фратаксина (см. Campuzano, et al., Science 271:1423 (1996)), которая приводит к недостаточности фратаксина с результатирующей прогрессирующей спиноцеребеллярной нейродегенерацией. Поскольку они могут влиять на транскрипцию и потенциально 40 корректировать транскрипционную дисрегуляцию, ингибиторы HDAC изучали в испытаниях, и было показано, что они положительно влияют на нейродегенеративные заболевания (см. Herman, D., *et al*, Nat Chem Bio 2 551 (2006) для атаксии Фридриха, Thomas, E.A., *et al*, Proc Natl Acad Sci USA 105 15564 (2008) для болезни Хантингтона).

[0009] Ингибиторы HDAC также могут играть роль при патологических состояниях 45 и заболеваниях, связанных с познавательной способностью. Действительно, появляется все больше данных, что транскрипция вероятно является главным элементом для процессов долговременной памяти (Alberini, C.M., Physiol Rev 89 121 (2009)), подчеркивая еще одну роль ингибиторов HDAC, проникающих в ЦНС. Несмотря на то, что в

исследованиях показано, что лечение неспецифическими ингибиторами HDAC, такими как бутират натрия, может приводить к формированию долговременной памяти (Stefanko, D.P., *et al*, Proc Natl Acad Sci USA 106 9447 (2009)), существует мало данных о роли специфических изоформ. В ограниченном количестве исследований показано, что в пределах класса I ферментов HDAC, которые являются основной мишенью бутирата натрия, прототипичного ингибитора, используемого в исследованиях познавательной функции, HDAC2 (Guan, J-S., *et al*, Nature 459 55 (2009)) и HDAC3 (McQuown, S.C., *et al*, J Neurosci 31 764 (2011)) регулируют процессы запоминания и, следовательно, представляют собой перспективные мишени для улучшения или торможения памяти при патологических состояниях, поражающих память, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство или наркотическая зависимость.

[0010] Ингибиторы HDAC также могут быть пригодны для лечения инфекционных заболеваний, таких как вирусные инфекции. Например, лечение ВИЧ-инфицированных клеток ингибиторами HDAC и анти-ретровирусными лекарствами может уничтожать вирус в обработанных клетках (Blazkova, J., *et al* J Infect Dis. 2012 Sep 1;206(5):765-9; Archin, N.M., *et al* Nature 2012 Jul 25, 487(7408):482-5).

[0011] Некоторые ранее описанные ингибиторы HDAC содержат фрагмент



, который может метаболизироваться в физиологических условиях с

образованием метаболита OPD (ортого-фенилендиамина) . OPD является

токсичным веществом. Таким образом, существует потребность в ингибиторах HDAC,

содержащих фрагмент , который в физиологических условиях образует

меньшее количество или по существу не образует OPD.

Сущность изобретения

[0012] В настоящем документе предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, а также способы применения соединений формулы (I), например, для ингибирования HDAC (например, одного или более из HDAC1, HDAC2

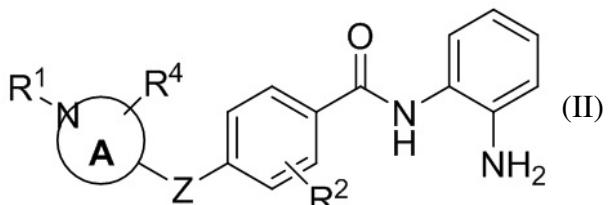
и HDAC3): (I), где кольцо А представляет собой

4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂; R¹ представляет

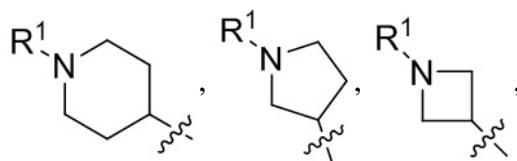
собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила); R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил.

[0013] В настоящем документе дополнительно предложены соединения формулы (II)

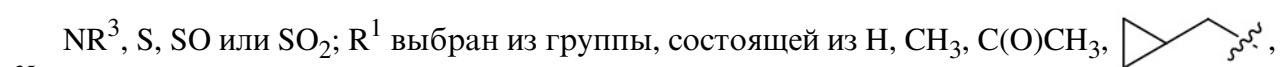
или их фармацевтически приемлемые соли:



где кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



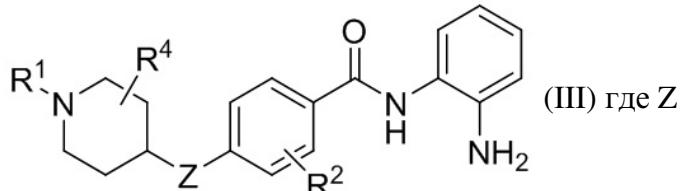
и R¹-N-Cyclohexyl-C-NH-C-N(R¹); Z представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂; R¹ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, C(O)CH₃,



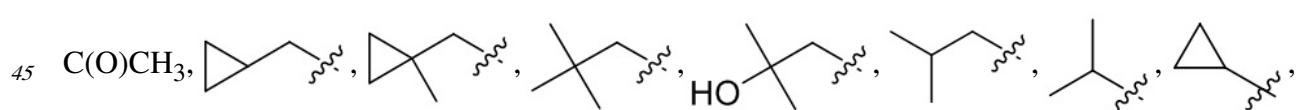
и R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H и C₁₋₃алкил.

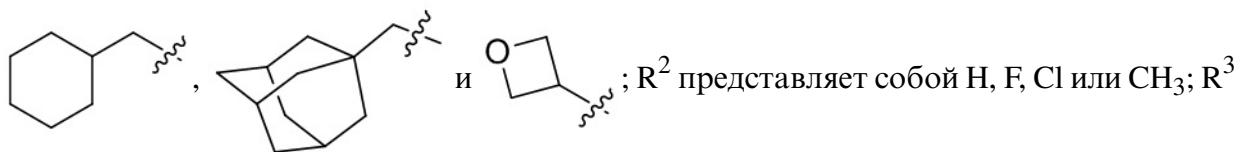
[0014] В настоящем документе также предложены соединения формулы (III) или их

фармацевтически приемлемые соли:



представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂; R¹ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, C(O)CH₃,





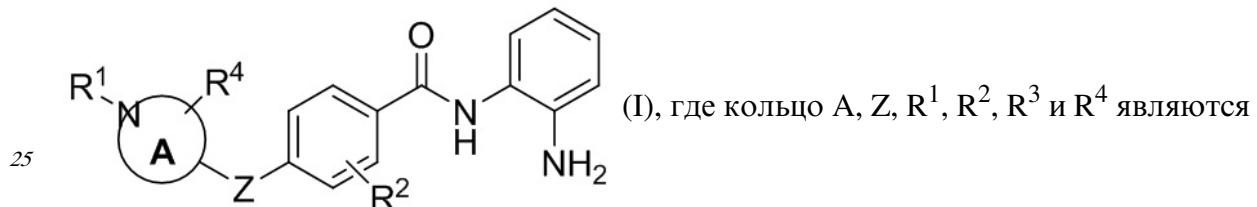
⁵ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил.

¹⁰ [0015] В настоящем документе предложены также фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

¹⁵ [0016] Дополнительно предложены способы применения соединений, описанных в настоящем документе, для ингибирования HDAC (например, одного или более из HDAC1, HDAC2 и HDAC3) и способы лечения патологических состояний, связанных с аберрантной активностью HDAC, посредством введения соединения, описанного в настоящем документе, субъекту, страдающему от такого патологического состояния.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

²⁰ [0017] В данном документе предложены соединения формулы (I), их фармацевтические композиции и способы применения соединений формулы (I), например, для ингибирования HDAC (например, одного или более из HDAC1, HDAC2 и HDAC3):



такими, как описано в настоящем документе.

²⁵ [0018] Соединения, предложенные в настоящем документе, могут образовывать небольшие количества OPD при физиологических условиях (например, при pH около 7,2 и 37 °C). Физиологические условия, описанные в настоящем документе, включают температуру около 35-40 °C и pH около 7,0-7,4, и более конкретно включают pH от 7,2 до 7,4 и температуру от 36 до 38 °C в водной среде. Под «небольшим количеством» OPD в данном контексте понимают, что соединения, описанные в настоящем документе, при физиологических условиях в течение 24 часов образуют OPD в количестве 30% или менее. В некоторых вариантах реализации количество OPD, образованного при физиологических условиях в течение 24 часов, составляет 25% или менее, или 20% или менее, или 15% или менее, или 10% или менее, или 5% или менее, или 1% или менее. Количество образованного OPD можно измерять косвенно, измеряя количество образованной кислоты в результате гидролиза амидной связи в соединении. В некоторых вариантах реализации измерение образованного OPD можно осуществлять посредством введения соединения, описанного в настоящем документе, субъекту, сбора образцов плазмы в течение 24 часов и определения количества OPD и/или релевантной кислоты в течение указанных 24 часов.

Определения

⁴⁵ [0019] Использованы следующие определения, если не указано иное. Конкретные и общие значения, перечисленные ниже для радикалов, заместителей и диапазонов, представлены лишь для иллюстрации; они не исключают другие определенные значения или другие значения в пределах определенных интервалов для указанных радикалов

и заместителей.

[0020] В данном контексте термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть неразветвленной или разветвленной. В некоторых вариантах реализации, алкильная

5 группа содержит от 1 до 12, от 1 до 8 или от 1 до 6 атомов углерода.

[0021] В данном контексте термин «алкилен», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двухвалентному радикалу, полученному удалением атома водорода от алкила.

[0022] В некоторых вариантах реализации алкил включает метил, этил, н--ропил,

10 изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил, н-гептил, н-октил и т.п. В некоторых вариантах реализации алкильный фрагмент представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил или 2,4,4-триметилпентил.

15 [0023] В данном контексте термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенному циклическому углеводородному фрагменту, содержащему от 3 до 10 атомов углерода. Циклоалкил включает насыщенные или частично ненасыщенные кольца, но не содержит

ароматическое кольцо. Циклоалкил включает конденсированные, мостиковые и

20 спирокольца. В некоторых вариантах реализации циклоалкильная группа содержит от 3 до 7 или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил включает циклопропил, циклопентил и циклогексил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил включает

25 циклопропил; или включает циклопентил; или включает циклогексил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил включает бициклическую кольцевую систему, содержащую от 8 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалкил включает мостиковую кольцевую систему, содержащую от 7 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные группы включают пиненил,

30 адамантанил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил.

[0024] В данном контексте термин «галогеналкил» и подобные термины, используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере один атом галогена. В некоторых вариантах реализации атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах реализации

35 галогеналкил представляет собой CH_2CF_3 .

[0025] В данном контексте термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной кольцевой системе, которая содержит кольцевые атомы углерода и по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода (выбранные независимо при наличии

40 более одного), если не указано иное. Гетероциклоалкил включает насыщенные или частично ненасыщенные кольца, но не содержит ароматическое кольцо.

Гетероциклоалкил включает конденсированные, мостиковые и спирокольца. Если

гетероциклоалкильная группа содержит более одного гетероатома, то гетероатомы

могут быть одинаковыми или различными. Гетероциклоалкильные группы могут

45 включать моно- или бициклические (например, содержащие 2 конденсированных кольца) кольцевые системы. Гетероциклоалкильные группы также могут содержать

гетероциклоалкильные группы в голове моста. В данном контексте

«гетероциклоалкильная группа в голове моста» относится к гетероциклоалкильному

фрагменту, содержащему по меньшей мере один гетероатом в голове моста (например, атом азота или углерода). Фрагмент « C_{2-5} гетероциклоалкил» и подобные термины относятся к гетероциклоалкильным кольцам, содержащим по меньшей мере 2-5 кольцевых атомов углерода в дополнение к по меньшей мере 1 гетероатому. Например, C_2 гетероциклоалкил может представлять собой трехчленное кольцо с 1 гетероатомом в кольце и 2 кольцевыми атомами углерода, или четырехчленное кольцо, в котором находятся 2 кольцевых атома углерода и 2 гетероатома в кольце, или пятичленное кольцо, в котором находятся 2 кольцевых атома углерода и 3 гетероатома в кольце.

[0026] В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил включает 10 моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил включает бициклическую кольцевую систему, содержащую от 8 до 10 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил включает мостиковую кольцевую систему, содержащую от 7 до 10 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит 15 1, 2 или 3 кольцевых атома азота; или 1 или 2 кольцевых атома азота; или 1 кольцевой атом азота. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит 1 или 2 кольцевых атома азота и 1 кольцевой атом кислорода; или 1 кольцевой атом азота и 1 кольцевой атом кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит 20 1 или 2 кольцевых атома кислорода (где 2 атома кислорода не являются смежными в указанном кольце); или 1 кольцевой атом кислорода; или 1 или 2 кольцевых атома серы (где 2 атома серы не являются смежными в указанном кольце); или 1 кольцевой атом серы.

[0027] В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил содержит азетидинил, 25 пирролидинил, 2 оксопирролидинил, 2,5-дигидро-1*H*-пирролинил, 2,5-диоксо-1*H*-пирролил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5 дигидро-1*H*-пирролил, пиперидинил, 2-оксопиперидинил, 4 пиперидонил, морфолинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, диоксопиперазинил, пиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,3 диоксиил, 1,3 диоксанил, 1,4 диоксиил, 1,4 диоксанил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 30 пергидроазепинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 2,4-диоксоимидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, оксазолинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, хинуклидинил, изотиазолидинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, декагидроизохинолил, тетрагидрофурил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 7-азабицикло[2.2.1]гептанил и 8-азабицикло[3.2.1]октанил.

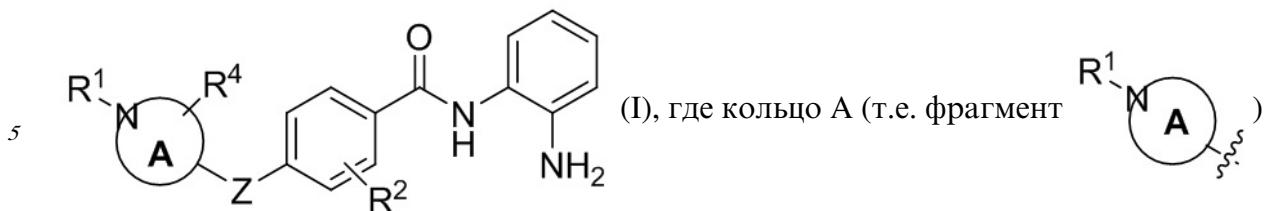
[0028] В данном контексте термин «гидроксиалкил» и подобные термины, используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну гидрокси-группу.

[0029] Термин «субъект» относится к млекопитающему, такому как мышь, морская свинка, крыса, собака или человек. В некоторых вариантах реализации субъектом является человек; или субъектом является взрослый человек; или субъектом является ребенок.

[0030] Хотя в практическом осуществлении или испытании могут быть использованы такие же или эквивалентные способы и материалы, как описано в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. В случае противоречий следует руководствоваться настоящим описанием, включая определения.

Соединения формулы (I)

[0031] В настоящем документе предложены соединения формулы (I):



представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо,
10 содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂;
R¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила); R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³
15 представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 4-7-членное
20 гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-8-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O или NR³; R¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил,
25 содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₆алкила); R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил,
C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴
30 представляет собой H или C₁₋₃алкил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂;
R¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил или
35 C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил; R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил. В некоторых
40 вариантах реализации соединения формулы (I) включают также соединения, в которых кольцо А представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂; R¹ представляет собой C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или
45 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила); R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил,

C_{0-3} алкилен- C_{3-7} циклоалкил, $C(O)C_{1-6}$ алкил или $C(O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-7} циклоалкил; и R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил.

[0032] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представляют собой соединения, в которых кольцо А представляет собой 4-7-членное

гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота;

Z представляет собой O , NR^3 , S или SO_2 ; R^1 представляет собой C_{1-6} алкил,

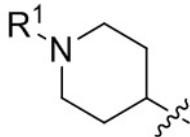
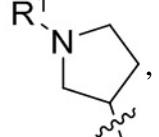
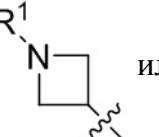
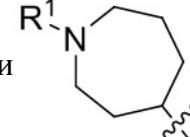
C_{1-6} гидроксиалкил или C_{0-3} алкилен- C_{3-7} циклоалкил; R^2 представляет собой H , F , Cl или CH_3 ; R^3 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-3} алкилен- C_{3-7} циклоалкил,

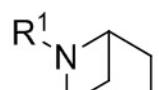
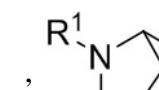
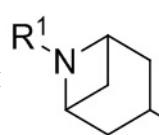
$C(O)C_{1-6}$ алкил или $C(O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-7} циклоалкил; и R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) включают также

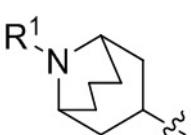
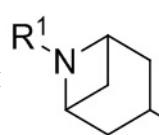
соединения, в которых кольцо А представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O , NR^3 , S , SO или SO_2 ; R^1 представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{2-5} гетероциклоалкил,

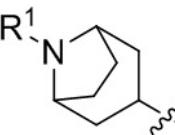
содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O , S , N и $N(C_{1-4}$ алкила); R^2 представляет собой H , F , Cl или CH_3 ; R^3 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил,

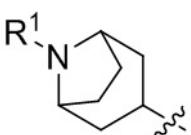
C_{0-3} алкилен- C_{3-7} циклоалкил, $C(O)C_{1-6}$ алкил или $C(O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-7} циклоалкил; и R^4 представляет собой H или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации кольцо А

представляет собой  ,  ,  или  . В других

вариантах реализации кольцо А представляет собой  ,  или 

 . В других вариантах реализации кольцо А представляет собой 

или  . В других вариантах реализации кольцо А представляет собой



[0033] В различных вариантах реализации Z представляет собой O или NR^3 . В некоторых вариантах реализации Z представляет собой O . В некоторых вариантах

реализации Z представляет собой S, SO или SO₂. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой S. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой SO. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой SO₂. В некоторых вариантах

реализации Z представляет собой NR³. В некоторых вариантах реализации R³ может представлять собой H, C₁₋₆алкил или C₀₋₃алкилен-C₃₋₆циклоалкил. В некоторых

вариантах реализации R³ может представлять собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил.

В некоторых вариантах реализации R³ может представлять собой H, C₁₋₆алкил или

C₁₋₃алкилен-C₃₋₆циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R³ может представлять собой H. В некоторых вариантах реализации R³ может представлять собой C₁₋₆алкил;

или R³ может представлять собой метил, этил или пропил; или R³ может представлять

собой метил или этил; или R³ может представлять собой метил. В некоторых вариантах реализации R³ может представлять собой H, метил, этил или CH₂циклогексил. В

некоторых вариантах реализации R³ может представлять собой H, метил или

CH₂циклогексил. В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой

C_{1-C₆}галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой

C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, например, C₀алкилен-C₃₋₇циклоалкил (т.е. C₃₋₇циклоалкил)

или C₁₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил. В различных вариантах реализации циклоалкильная

группа представляет собой циклопропил, циклобутил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой циклопропил; или R³ представляет собой

CH₂циклогексил. В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой C

(O)C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах реализации R³ представляет собой C

(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, например, C(O)C₀алкилен-C₃₋₇циклоалкил (т.е. C

(O)C₃₋₇циклоалкил) или C(O)C₁₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил.

[0034] В различных вариантах реализации R¹ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C₁₋₆алкил или более конкретно может

представлять собой метил, изопропил, втор-бутил или CH₂C(CH₃)₃; или R¹ представляет собой изопропил, втор-бутил или CH₂C(CH₃)₃. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C₁₋₆гидроксиалкил. В некоторых вариантах реализации R¹

представляет собой HO  . В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

собой C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил или более конкретно R¹ представляет собой

C₀алкилен-C₃₋₇циклоалкил (т.е. C₃₋₇циклоалкил) или представляет собой

CH₂-C₃₋₇циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

циклогексил, циклобутил или циклогексил. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет

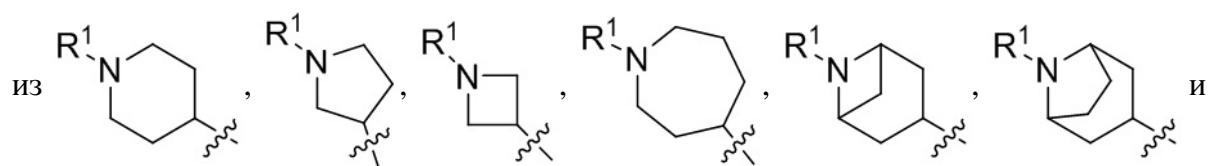
собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой

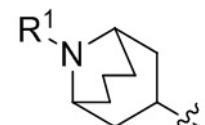
собой CH_2 циклогексил, CH_2 циклогексил или CH_2 циклогексил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой CH_2 циклогексил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{10} циклоалкил или более конкретно R^1 представляет собой C_0 алкилен- C_{10} циклоалкил (т.е. C_{10} циклоалкил) или представляет собой $\text{CH}_2\text{-C}_{10}$ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{0-3} алкилен-адамантанил или более конкретно R^1 представляет собой C_0 алкилен-адамантанил (т.е. адамантанил) или представляет собой CH_2 -адамантанил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{0-3} алкилен- C_{2-5} гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) или более конкретно R^1 представляет собой C_0 алкилен- C_{2-5} гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и $\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкила) (т.е. (C_{2-5} гетероциклоалкил)) или представляет собой $\text{CH}_2\text{-C}_{2-5}$ гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации C_{2-5} гетероциклоалкил представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиран или морфолинил. В некоторых вариантах реализации C_{2-5} гетероциклоалкил представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил. В некоторых вариантах реализации C_{2-5} гетероциклоалкил представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиран. В некоторых вариантах реализации C_{2-5} гетероциклоалкил представляет собой оксетанил.

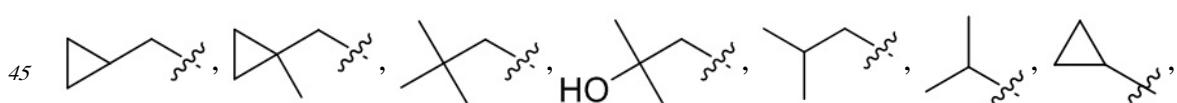
[0035] В различных вариантах реализации R^4 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации, R^4 представляет собой метил.

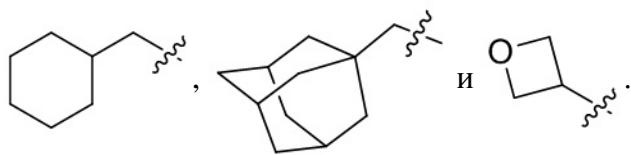
[0036] В различных вариантах реализации R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой F. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой CH_3 .

[0037] В различных вариантах реализации кольцо A выбрано из группы, состоящей

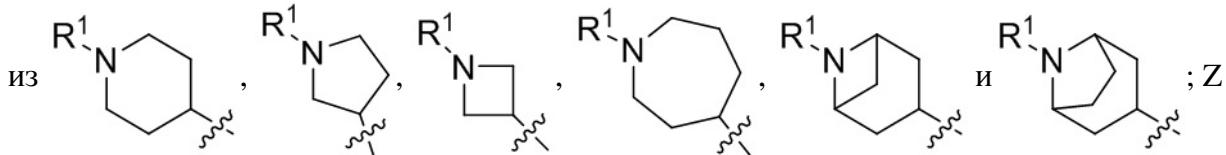


 ; Z представляет собой O или NR^3 ; и R^1 выбран из группы, состоящей из

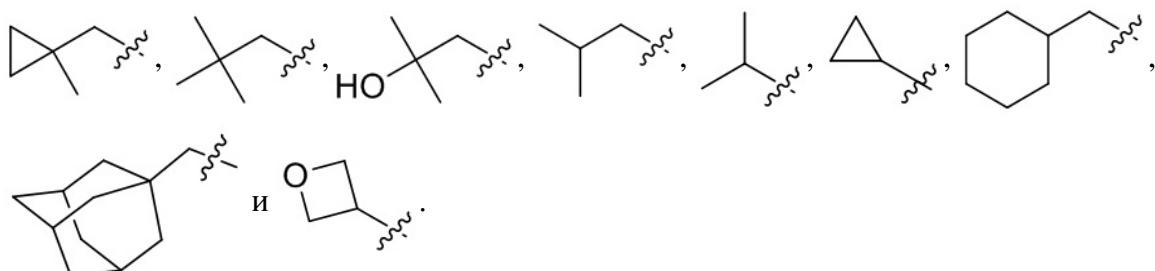




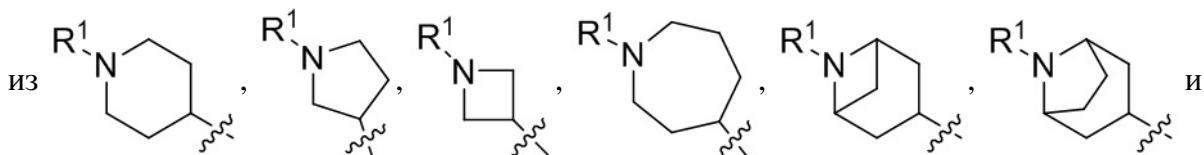
5 [0038] В различных вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей



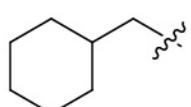
15 представляет собой O или NR³; и R¹ выбран из группы, состоящей из ,



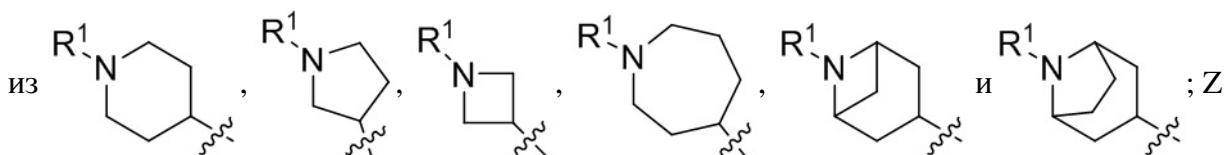
20 [0039] В различных вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей



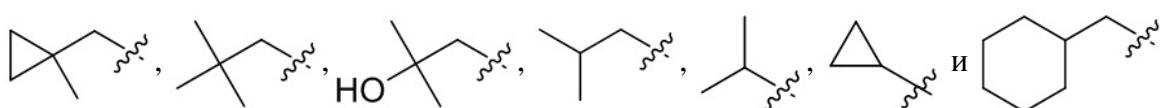
30 ; Z представляет собой O, NR³, S или SO₂; и R¹ выбран из группы, состоящей из , , , , , и



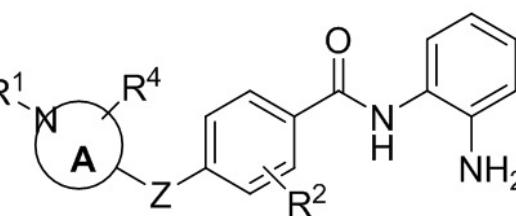
30 [0040] В различных вариантах реализации кольцо А выбрано из группы, состоящей



45 представляет собой O или NR³; и R¹ выбран из группы, состоящей из ,

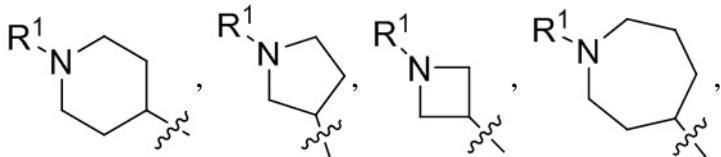


40 [0041] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой

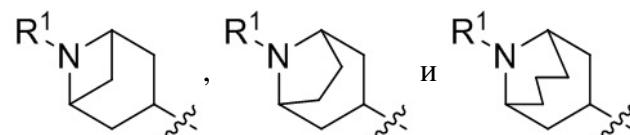
соединение формулы (II):  (II) где кольцо А

5

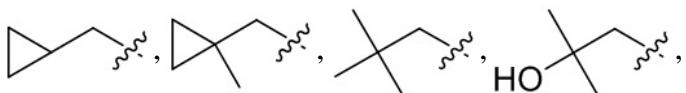
выбрано из группы, состоящей из



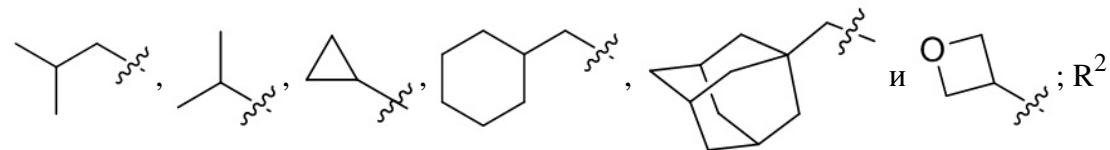
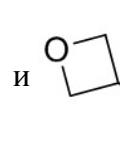
10

 и ; Z представляет собой O, NR³, S, SO или

15



20

 и ; R²

25

представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C

25

(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил. Других вариантах реализации R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или

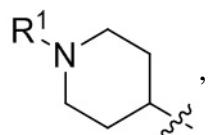
30

C₀₋₃алкилен-C₃₋₆циклоалкил; и R⁴ представляет собой H. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или CH₂(C₃₋₆циклоалкил); и R⁴ представляет собой H. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или CH₂ (циклогексил); и R⁴ представляет собой H.

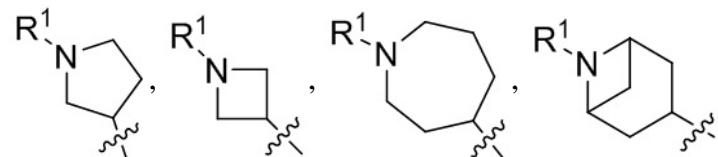
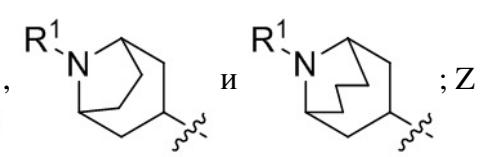
35

[0042] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет

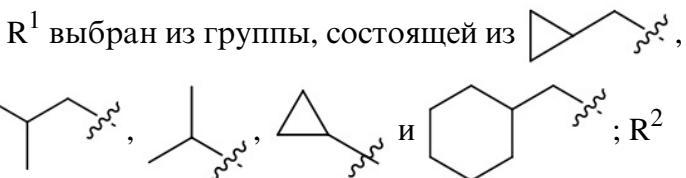
собой соединение, в котором кольцо А выбрано из группы, состоящей из



40

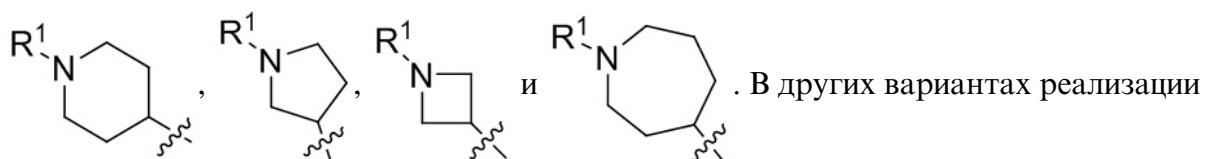
 и ; Z

45

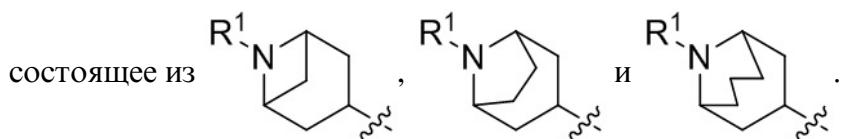
представляет собой O, NR³, S или SO₂; R¹ выбран из группы, состоящей из 

представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил. Других вариантах реализации R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₀₋₃алкилен-C₃₋₆циклоалкил; и R⁴ представляет собой H. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или CH₂(C₃₋₆циклогалкил); и R⁴ представляет собой H. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или CH₂(циклогорил); и R⁴ представляет собой H.

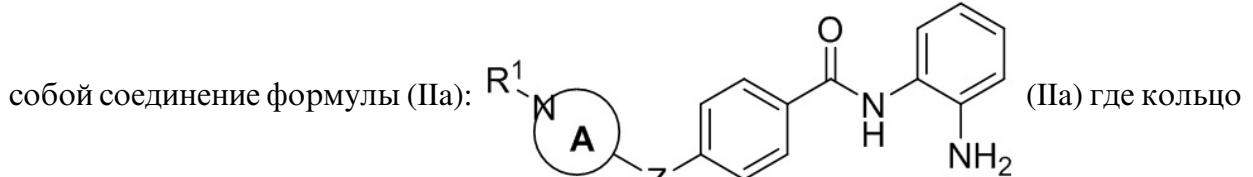
[0043] В некоторых вариантах реализации для соединений формулы (II) кольцо A представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, состоящее из



20 кольцо A представляет собой 7-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо,

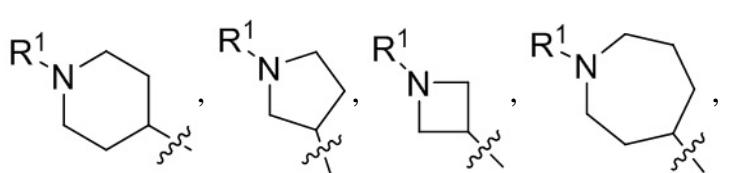


25 [0044] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет



30

А выбрано из группы, состоящей из



35

; Z представляет собой O, NR³, S, SO или SO₂; R¹ выбран

40

из группы, состоящей из H, CH₃, C(O)CH₃, , , ,

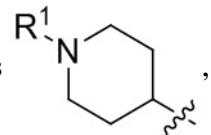
45

и R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил,

С(О)С₁₋₆алкил или С(О)С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, С₁₋₆алкил или С₀₋₃алкилен-С₃₋₆циклоалкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или СН₂(С₃₋₆циклоалкил). В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или СН₂(циклогексил).

[0045] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (Па) представляет

собой соединение, в котором кольцо А выбрано из группы, состоящей из



и R¹-N-

О или NR³; R¹ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₃C(О),

и

и R³ представляет собой H, С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил,

С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил, С(О)С₁₋₆алкил или С(О)С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, С₁₋₆алкил или С₀₋₃алкилен-С₃₋₆циклоалкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или СН₂(С₃₋₆циклоалкил). В других вариантах реализации R³ представляет собой H, метил, этил или СН₂(циклогексил).

[0046] В различных вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой

соединение формулы (III):

и R³ представляет собой O, NR³, S или SO₂; R¹ выбран из группы, состоящей из

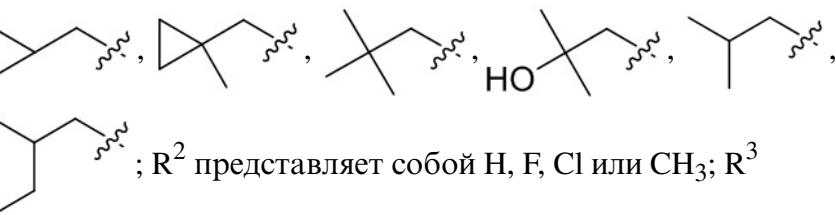
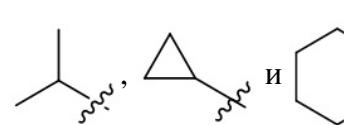
и

С₁₋₆галогеналкил, С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил, С(О)С₁₋₆алкил или С(О)С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой Н или С₁₋₃алкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой Н, С₁₋₆алкил или

5 С₀₋₃алкилен-С₃₋₆циклоалкил; и R⁴ представляет собой Н. В других вариантах реализации R³ представляет собой Н, метил, этил или СН₂(С₃₋₆циклоалкил); и R⁴ представляет собой Н. В других вариантах реализации R³ представляет собой Н, метил, этил или СН₂

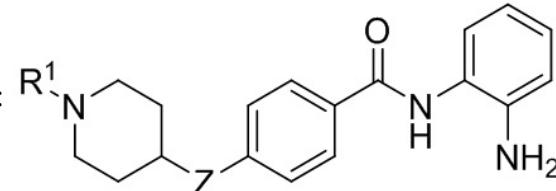
10 (циклогексил); и R⁴ представляет собой Н.

[0047] В различных вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение, в котором Z представляет собой О, NR³, S или SO₂; R¹ выбран из

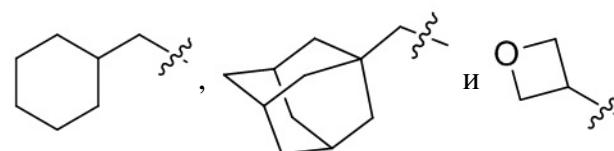
15 группы, состоящей из ; R² представляет собой Н, F, Cl или CH₃; R³ 

20 представляет собой Н, С₁₋₆алкил, С₁₋₆галогеналкил, С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил, С(О)С₁₋₆алкил или С(О)С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой Н или С₁₋₃алкил.

[0048] В различных вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой

25 соединение формулы (IIIa):  (IIIa) где Z

30 представляет собой О или NR³; R¹ выбран из группы, состоящей из Н, CH₃, C(О)CH₃, 

35 ; и R³ представляет собой Н, С₁₋₆алкил,

С₁₋₆галогеналкил, С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил, С(О)С₁₋₆алкил или С

40 (О)С₀₋₃алкилен-С₃₋₇циклоалкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой Н, С₁₋₆алкил или С₀₋₃алкилен-С₃₋₆циклоалкил. В других вариантах реализации R³ представляет собой Н, метил, этил или СН₂(С₃₋₆циклоалкил). В других вариантах реализации R³ представляет собой Н, метил, этил или СН₂(циклогексил).

[0049] Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, могут содержать один или более асимметричных центров и, следовательно, представлены в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, отдельных диастереомеров

и диастереомерных смесей. Безотносительно к стереохимии, показанной на формуле (I), настоящее описание включает такие оптические изомеры (энантиомеры) и диастереомеры; а также рацемические и выделенные, энантиомерно чистые R и S стереоизомеры; а также другие смеси R и S стереоизомеров и их фармацевтически приемлемые соли. Применение указанных соединений включает рацемическую смесь или любой из хиральных энантиомеров.

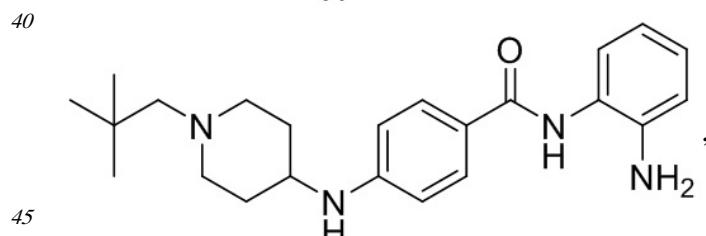
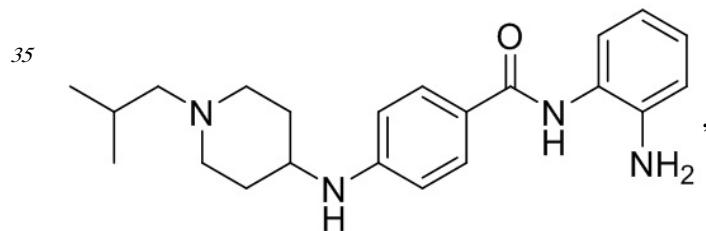
[0050] Специалистам в данной области техники понятно также, что могут существовать таутомеры соединений, описанных в настоящем документе. Настоящее описание включает все такие таутомеры, даже если они не показаны на формулах, приведенных в настоящем документе. Все такие изомерные формы указанных соединений в явном виде включены в настоящее описание.

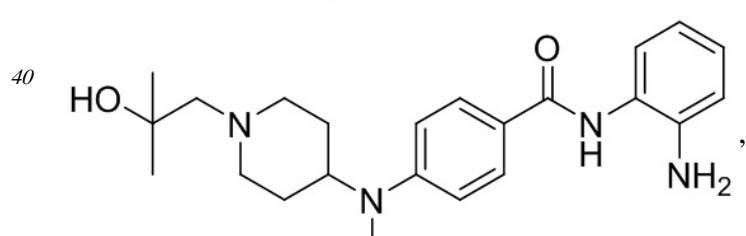
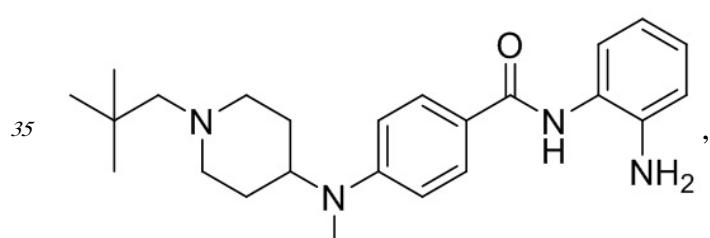
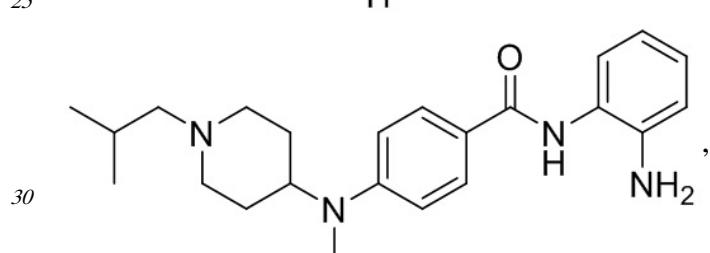
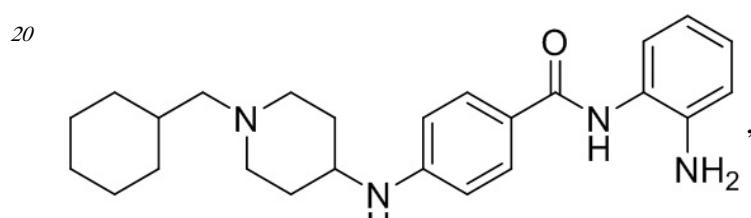
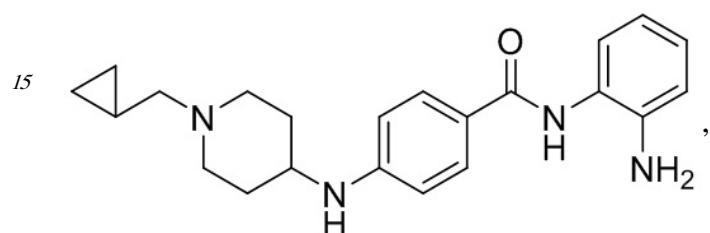
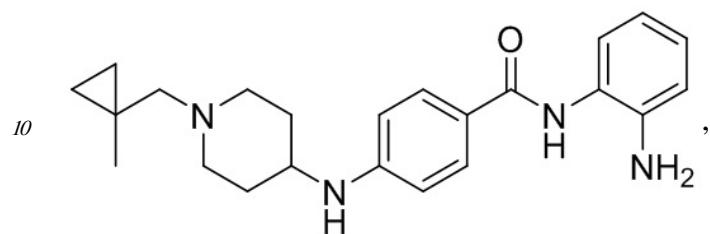
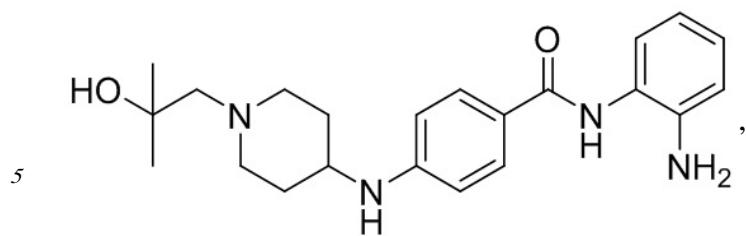
[0051] Оптические изомеры могут быть получены в чистой форме стандартными методиками, известными специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, получение диастереомерной соли, кинетическое разделение и асимметричный синтез. См., например, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Нью-Йорк, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, Нью-Йорк, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* c. 268 (E.L. Eliel, ред., Univ. of Notre Dame Press, Нотр-Дам, штат Индиана, 1972), полное содержание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки. Следует также понимать, что настоящее описание включает все возможные региоизомеры и их смеси, которые могут быть получены в чистой форме стандартными приемами разделения, известными специалистам в данной области техники, включая, но не ограничиваясь ими, колоночную хроматографию, тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

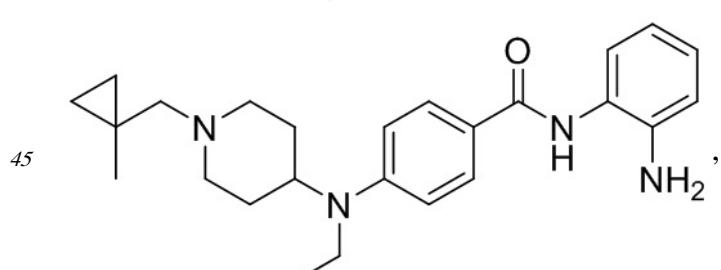
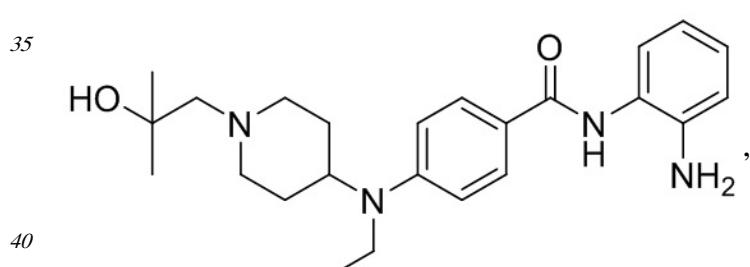
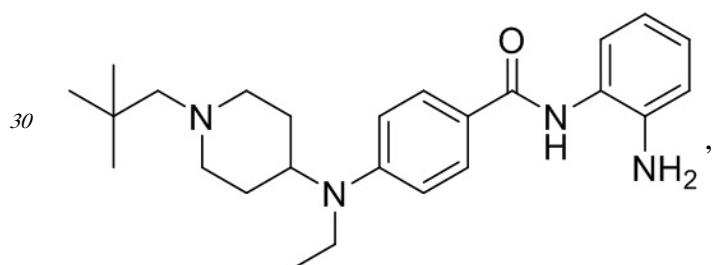
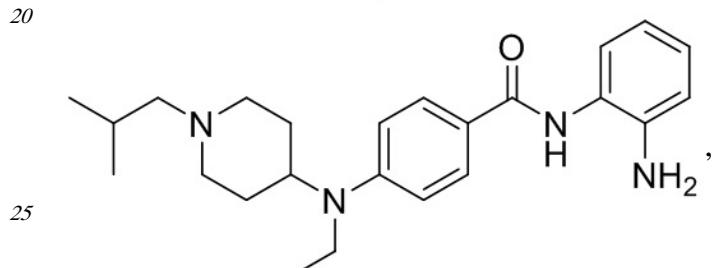
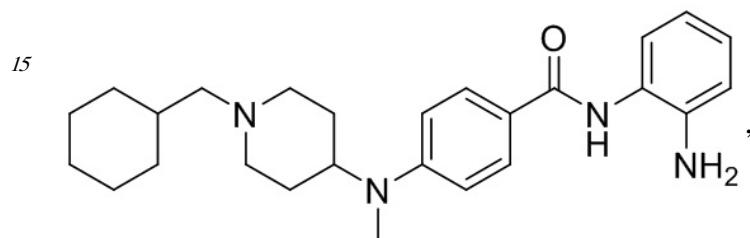
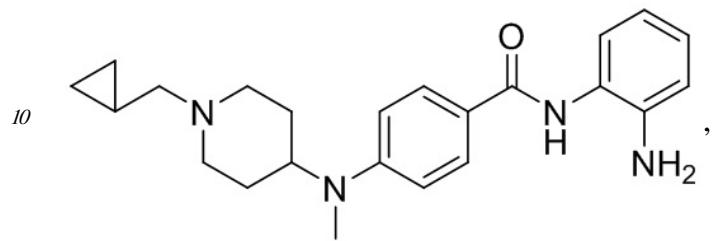
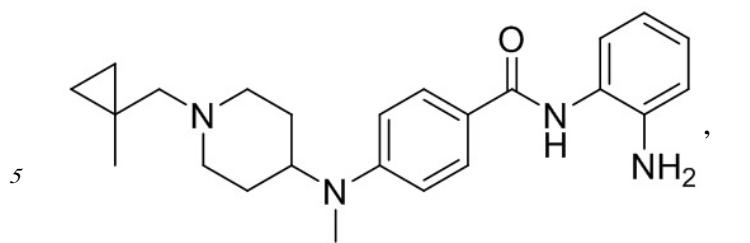
[0052] Соединения, описанные в настоящем документе, включают также различные гидратные и сольватные формы указанных соединений.

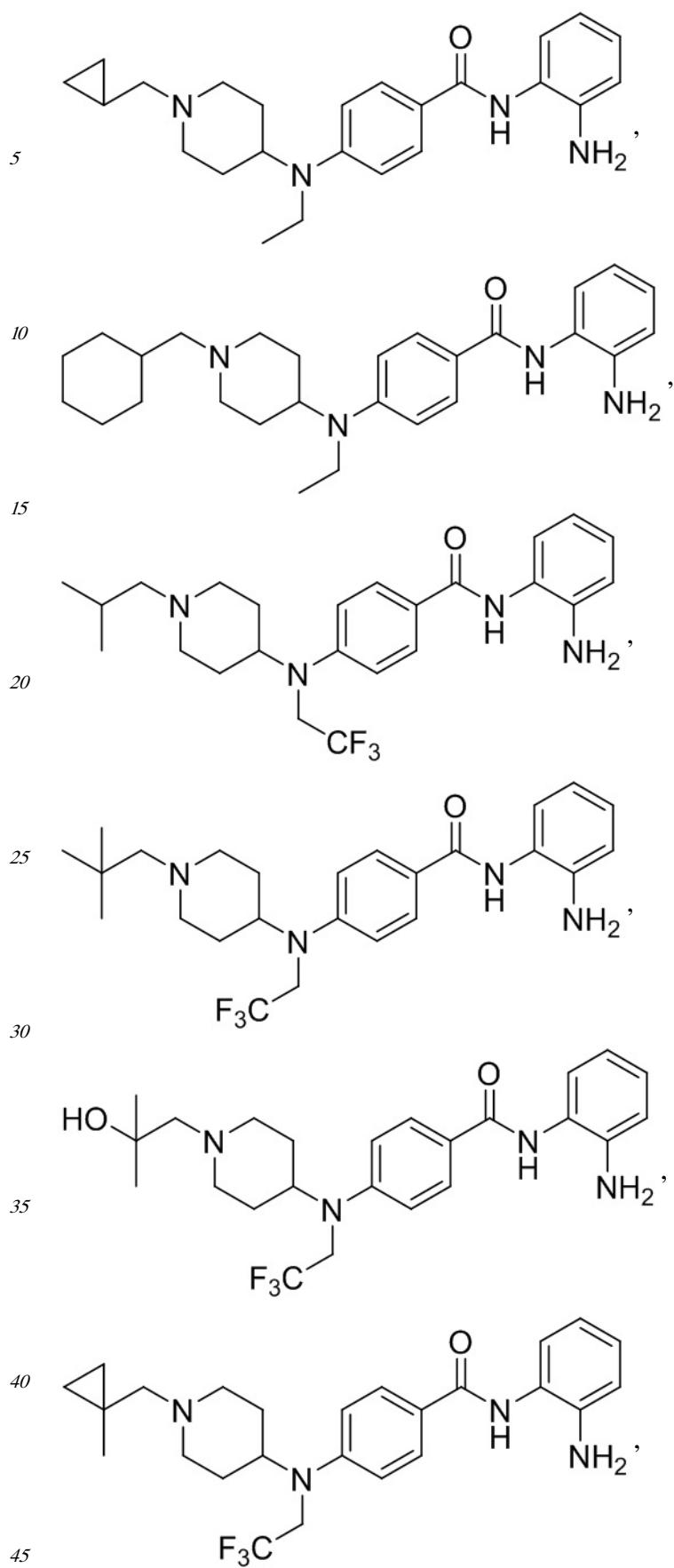
[0053] Соединения, описанные в настоящем документе, также могут содержать все изотопы атомов, находящихся в промежуточных соединениях или конечных продуктах. Изотопы включают те атомы, которые имеют такой же атомный номер, но другое массовое число. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий, предпочтительно дейтерий.

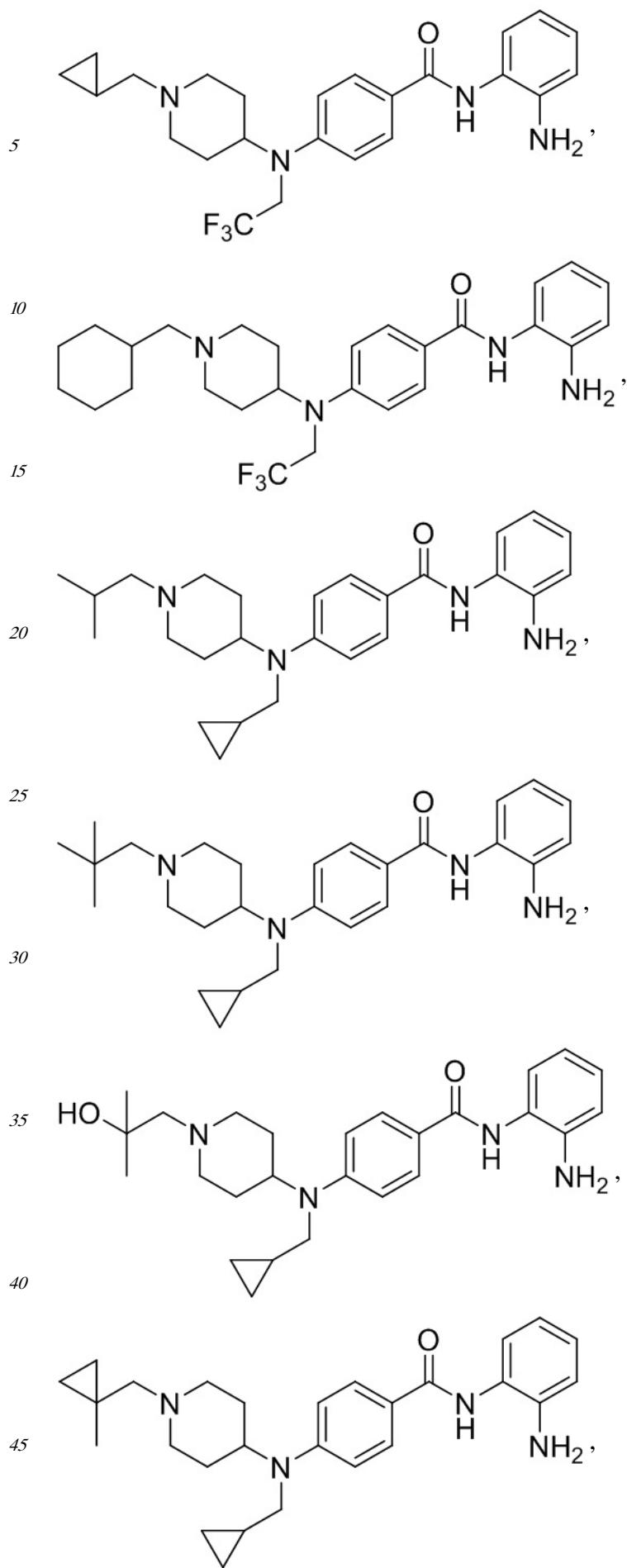
[0054] Конкретные предусмотренные соединения включают:

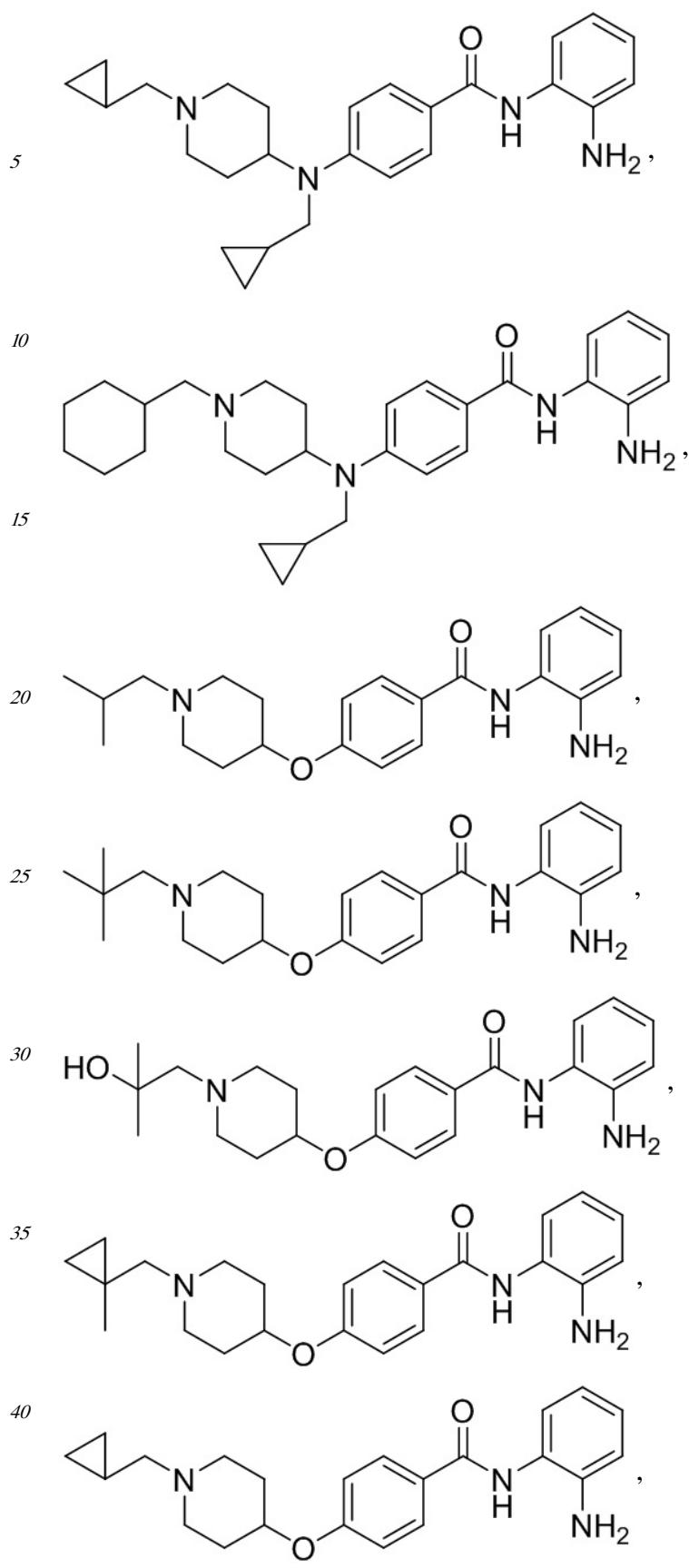


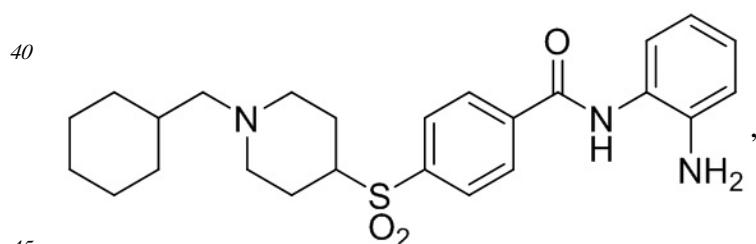
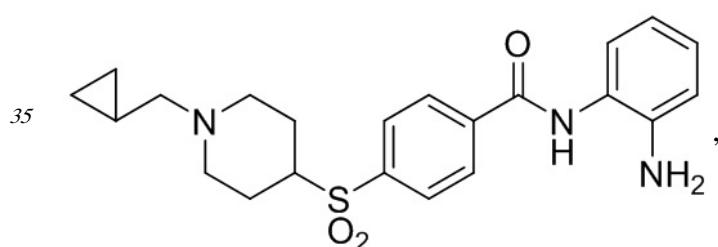
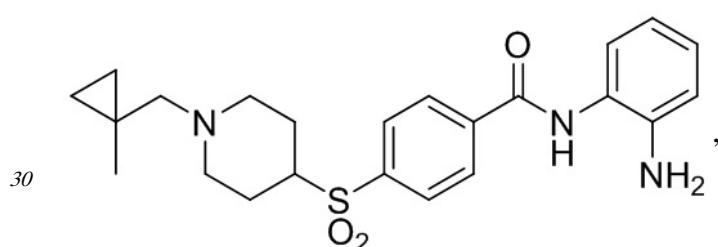
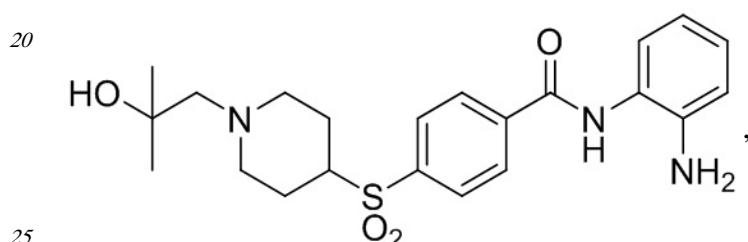
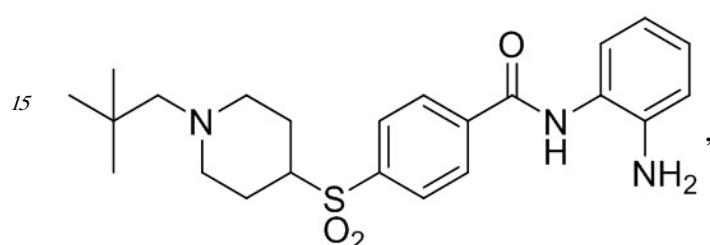
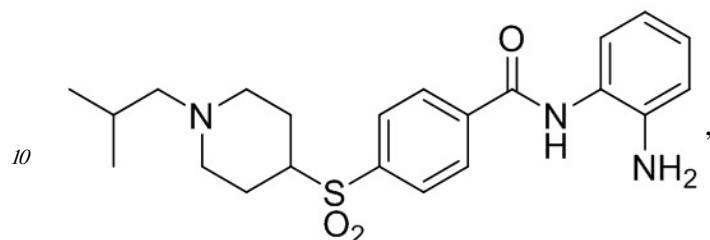
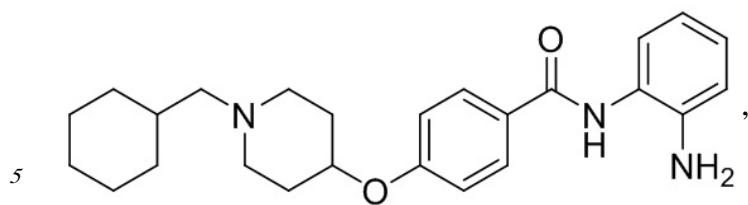


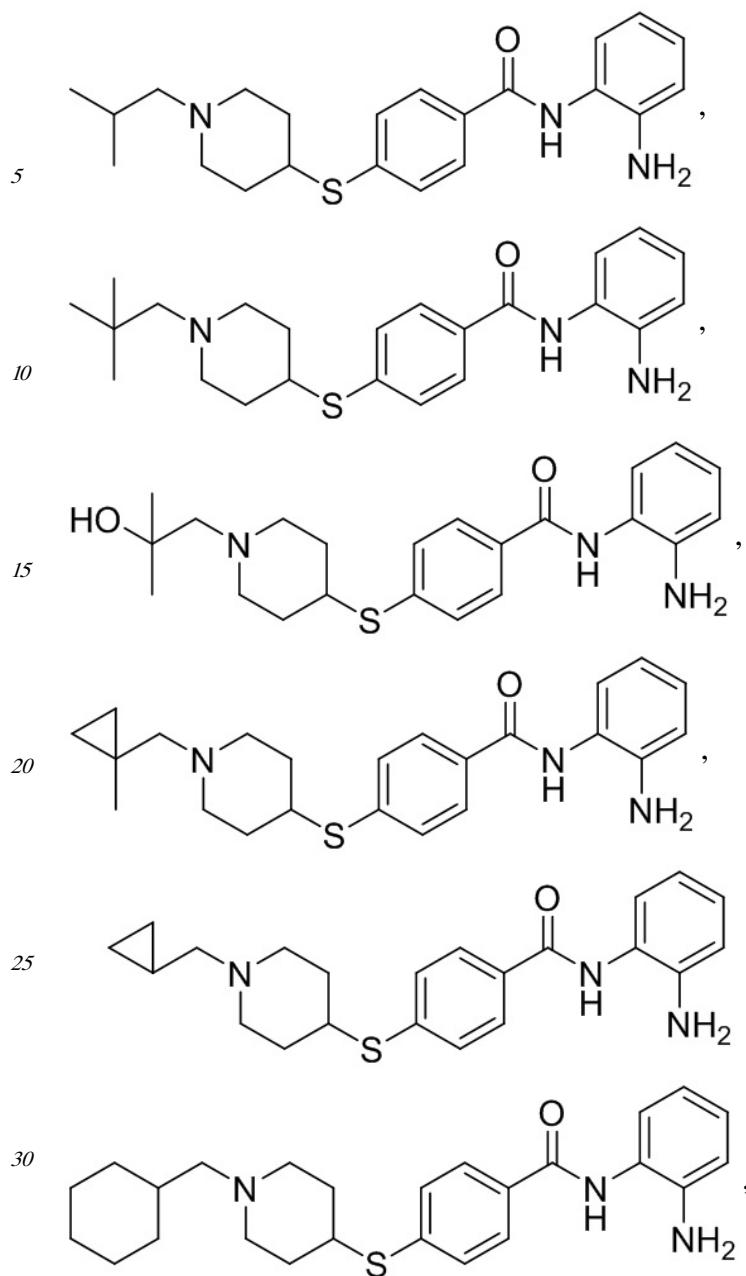








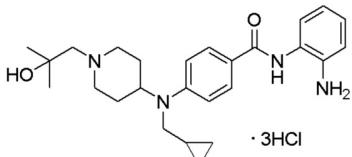
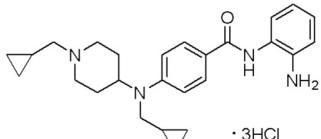
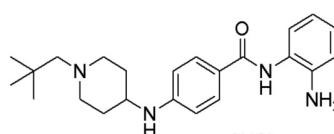
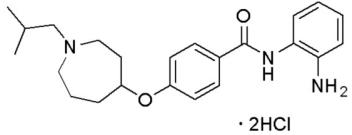
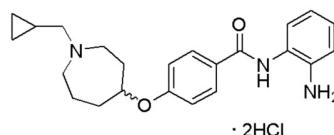
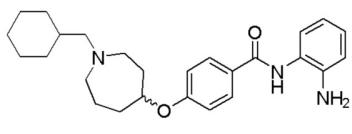
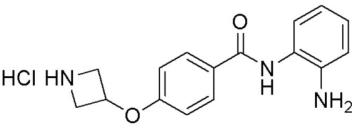
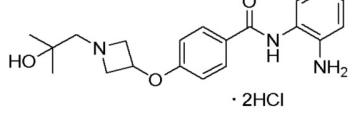




или их фармацевтически приемлемые соли.

35 [0055] Другие предусмотренные конкретные соединения включают соединения, перечисленные в следующей таблице.

№ примера	Структура	Название
5 1		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензамид
10 2		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)окси)бензамид
15 3		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамид
20 4		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамид
25 5		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамид
30 6		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамид
35 26		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(этил)амино)бензамида тригидрохлорид
40 27		<i>N</i> -(2-аминофенил)-4-(этил(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид

5	29		N-(2-аминофенил)-4-((циклогексилметил)(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
10	28		N-(2-аминофенил)-4-((циклогексилметил)(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
15	30		N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
20	35		N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
25	38		N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
30	40		N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
35	41		N-(2-аминофенил)-4-(азетидин-3-илокси)бензамида гидрохлорид
40	44		N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид

5	46		N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
10	48		N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
15	49		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((пирролидин-3-илокси)бензамида гидрохлорид
20	51		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(изобутилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
25	52		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
30	54		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
35	33		N-(2-аминофенил)-4-((азепан-4-илокси)бензамида гидрохлорид
40	36		N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид

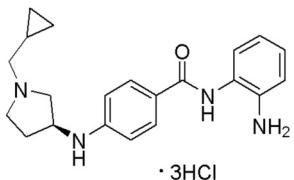
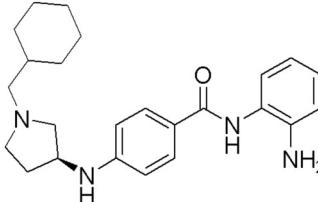
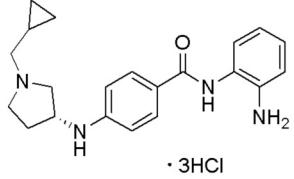
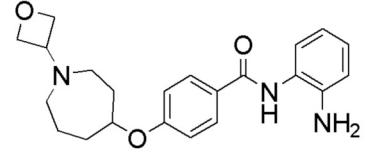
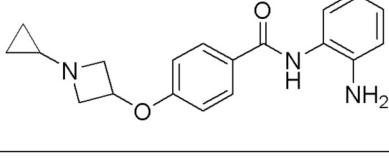
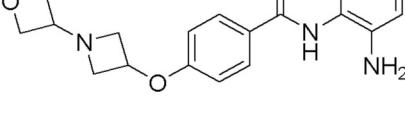
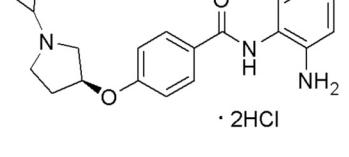
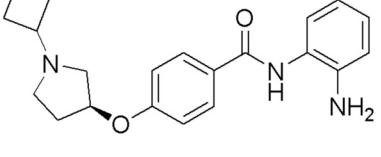
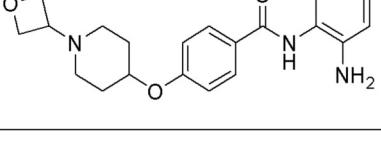
5	43		N- (2-аминофенил) -4- ((1-изобутилазетидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
10	64		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-циклогексилметил) пирролидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
15	62		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-циклопропилметил) пирролидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
20	58		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-метилпирролидин-3-ил) окси) бензамид
25	59		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-изобутилпирролидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
30	60		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1- (2-гидрокси-2-метилпропил) пирролидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
35	56		(S)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-циклогексилметил) пирролидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
40	57		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-пирролидин-3-илокси) бензамида гидрохлорид

5	42		N-(2-аминофенил)-4-(1-метилазетидин-3-ил)окси)бензамид
10	50		(S)-N-(2-аминофенил)-4-(1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
15	65		N-(2-аминофенил)-4-(пиперидин-4-илокси)бензамида гидрохлорид
20	66		N-(2-аминофенил)-4-(1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
25	69		N-(2-аминофенил)-4-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
30	89		N-(2-аминофенил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил)амино)бензамид
35	67		N-(2-аминофенил)-4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
40	75		N-(2-аминофенил)-4-(8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
45	72		N-(2-аминофенил)-4-(8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
	70		4-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-N-(2-аминофенил)бензамида гидрохлорид

5	71		N-(2-аминофенил)-4-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси) бензамида дигидрохлорид
10	73		N-(2-аминофенил)-4-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси) бензамида дигидрохлорид
15	86		N-(2-аминофенил)-4-(азетидин-3-иламино) бензамида тригидрохлорид
20	91		N-(2-аминофенил)-4-(1-(циклогексилметил)азетидин-3-ил)амино) бензамида тригидрохлорид
25	110		N-(2-аминофенил)-4-(1-метилпиперидин-4-ил)амино) бензамида дигидрохлорид
30	112		N-(2-аминофенил)-4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)амино) бензамида тригидрохлорид
35	34		N-(2-аминофенил)-4-(1-метилазепан-4-ил)окси) бензамида бис(2,2,2-трифторацетат)
40	77		N-(2-аминофенил)-4-(циклогексилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси) бензамида дигидрохлорид
45	78		N-(2-аминофенил)-4-(азепан-4-иламино) бензамида трис(2,2,2-трифторацетат)

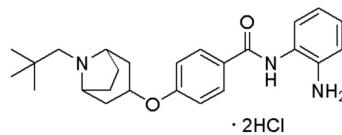
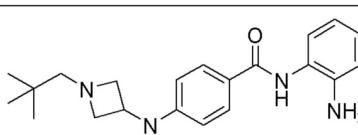
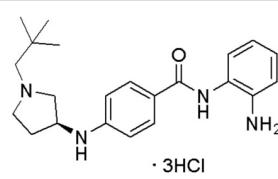
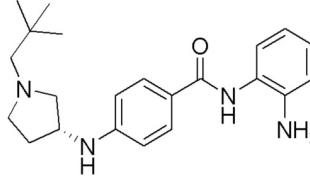
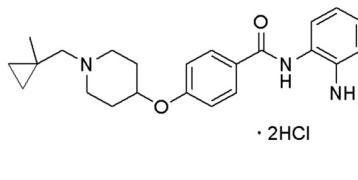
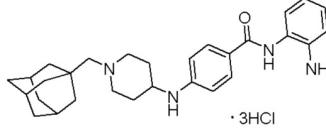
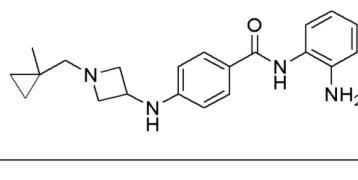
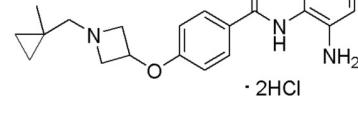
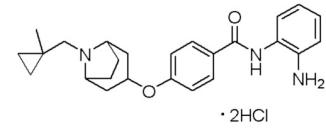
5	85		N- (2-аминофенил) -4- ((1- (циклогексилметил) азепан-4- ил) амино) бензамид
10	88		N- (2-аминофенил) -4- ((1- изобутилазетидин-3- ил) амино) бензамида тригидрохлорид
15	93		N- (2-аминофенил) -4- ((1- (циклогексилметил) азетидин-3- ил) амино) бензамид
20	94		(S)-N- (2-аминофенил) -4- ((1- (пирролидин-3-иламино) бензамида тригидрохлорид
25	111		N- (2-аминофенил) -4- ((1- метилпиперидин-4- ил) амино) бензамид
30	114		N- (2-аминофенил) -4- ((1- (циклогексилметил) пиперидин-4- ил) амино) бензамид
35	123		N- (2-аминофенил) -4- ((1- циклопропилазепан-4- ил) окси) бензамид бензамида дигидрохлорид
40	40A		Стереохимия не установлена N- (2-аминофенил) -4- ((1- (циклогексилметил) азепан-4- ил) окси) бензамида дигидрохлорид
45	40B		Стереохимия не установлена N- (2-аминофенил) -4- ((1- (циклогексилметил) азепан-4- ил) окси) бензамида дигидрохлорид

5	129		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилпирролидин-3-ил)окси)бензамид
10	136		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилпирролидин-3-ил)амино)бензамид
15	87		N-(2-аминофенил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)бензамида три(2,2,2-трифтороацетат)
20	97		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)амино)бензамид
25	134		N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилазетидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
30	140		N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилпирролидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
35	131		N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилпирролидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
40	81		N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азепан-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
45	95		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)бензамид

5	99	 · 3HCl	(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
10	101		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамид
15	107	 · 3HCl	(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
20	124		N-(2-аминофенил)-4-((1-оксетан-3-ил)азепан-4-ил)окси)бензамид
25	125		N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилазетидин-3-ил)окси)бензамид
30	126		N-(2-аминофенил)-4-((1-оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)окси)бензамид
35	127	 · 2HCl	(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
40	128		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)бензамид
45	132		N-(2-аминофенил)-4-((1-оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)бензамид

5	138		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклопропилпирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
10	80		N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазепан-4-ил)амино)бензамид
15	83		N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)азепан-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
20	96		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпирролидин-3-ил)амино)бензамид
25	105		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
30	109		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамид
35	130		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)бензамид
40	141		N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)бензамид

5	170		4-((1-ацетил-азетидин-3-ил) амино) -N- (2-аминофенил) бензамид
10	102		(R)-N- (2-аминофенил) -4- (пирролидин-3-иламино) бензамида тригидрохлорид
15	103		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-метилпирролидин-3-ил) амино) бензамид
20	104		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-изобутилпирролидин-3-ил) амино) бензамида тригидрохлорид
25	135		N- (2-аминофенил) -4- ((1-оксетан-3-ил) азетидин-3-ил) амино) бензамид
30	137		(S)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-оксетан-3-ил) пирролидин-3-ил) амино) бензамид
35	139		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-оксетан-3-ил) пирролидин-3-ил) амино) бензамида трис(2,2,2-трифторацетат)
40	45		N- (2-аминофенил) -4- ((1-изобутилазетидин-3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
45	53		(S)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-неопентилпирролидин-3-ил) окси) бензамид
	61		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1-неопентилпирролидин-3-ил) окси) бензамид

5	74		N- (2-аминофенил) -4- ((8- неопентил-8- азабицикло [3.2.1] октан-3- ил) окси) бензамида дигидрохлорид
10	90		N- (2-аминофенил) -4- ((1- неопентилазетидин-3- ил) амино) бензамид
15	98		(S)-N- (2-аминофенил) -4- ((1- неопентилазетидин-3- ил) амино) бензамида тригидрохлорид
20	106		(R)-N- (2-аминофенил) -4- ((1- неопентилазетидин-3- ил) амино) бензамид
25	68		N- (2-аминофенил) -4- ((1- ((1- метилциклоизопропил) метил) пипериди- н-4-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
30	142		4- ((1- (((3r,5r,7r)-адамантан-1- ил) метил) пиперидин-4-ил) амино) - N- (2-аминофенил) бензамида тригидрохлорид
35	92		N- (2-аминофенил) -4- ((1- ((1- метилциклоизопропил) метил) азетидин- 3-ил) амино) бензамид
40	47		N- (2-аминофенил) -4- ((1- ((1- метилциклоизопропил) метил) азетидин- 3-ил) окси) бензамида дигидрохлорид
45	76		N- (2-аминофенил) -4- ((8- ((1- метилциклоизопропил) метил) -8- азабицикло [3.2.1] октан-3- ил) окси) бензамида дигидрохлорид

5	133		4-((1-((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-N-(2-аминофенил)бензамида дигидрохлорид
10	100		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(1-метилциклопропил)метил)пирролидин-3-ил)амино)бензамид
15	113		N-(2-аминофенил)-4-((1-(1-метилциклопропил)метил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
20	63		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(1-метилциклопропил)метил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
25	37		N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилазепан-4-ил)окси)бензамид
30	39		N-(2-аминофенил)-4-((1-(1-метилциклопропил)метил)азепан-4-ил)окси)бензамид
35	55		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(1-метилциклопропил)метил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорид
40	108		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(1-метилциклопропил)метил)пирролидин-3-ил)амино)бензамид
45	120		N-(2-аминофенил)-4-((8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид

5	38A		(S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклоопропилметил)азепан-4-ил)окси)бензамид
10	38B		(R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклоопропилметил)азепан-4-ил)окси)бензамид
15	116		N-(2-аминофенил)-4-((8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорид
20	117		N-(2-аминофенил)-4-((8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамид
25	118		N-(2-аминофенил)-4-((8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамид
30	122		N-(2-аминофенил)-4-((8-(циклогексилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамид
35	115		4-((8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-N-(2-аминофенил)бензамид
40	119		N-(2-аминофенил)-4-((8-неопентил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамид
45	369		N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилцикlopентил)амино)бензамид

5	363		N-(2-аминофенил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил) окси) бензамид
10	375		N-(2-аминофенил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил) пиперидин-4-ил) тио) бензамид
15	362		N-(2-аминофенил)-4-(1-(циклогексилмethyl)-2,2-диметилпиперидин-4-ил) окси) бензамид
20	368		N-(2-аминофенил)-4-(1-(циклогексилмethyl)-2,2-диметилпиперидин-4-ил) амино) бензамид

[0056] Соединения, описанные в настоящем документе, также включают

25 фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, образованной присоединением фармацевтически приемлемой кислоты или основания к соединению, описанному в настоящем документе. В данном контексте выражение «фармацевтически приемлемое» относится к веществу, которое приемлемо для

30 применения в фармацевтике с токсикологической точки зрения ни не вступает в нежелательные реакции с активным ингредиентом. Фармацевтически приемлемые соли, включая моно- и би- соли, включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из органических и неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь ими, уксусная, молочная, лимонная, коричная, винная, янтарная, фумаровая, малеиновая, малоновая,

35 миндальная, яблочная, щавелевая, пропионовая, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, серная, гликоловая, пировиноградная, метансульфоновая, этансульфоновая, толуолсульфоновая, салициловая, бензойная кислота и подобные известные приемлемые кислоты. Списки подходящих солей представлены в публикациях Remington, Pharmaceutical Sciences, 17ое изд., Mack Publishing

40 Company, Истон, штат Пенсильвания, 1985, с. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); и "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (ред.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8], полное содержание каждой из которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

45 Способы применения

[0057] В настоящем документе предложены способы ингибирования одного или более ферментов HDAC (например, HDAC1 или HDAC2; например, HDAC3) или более чем одного HDAC (например, HDAC1 и HDAC2; например, HDAC1 и HDAC3; например,

5 HDAC2 или HDAC3; например, HDAC1, HDAC2 и HDAC3) с применением соединения или его соли, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации указанные способы могут включать приведение в контакт одного или более ферментов HDAC (например, HDAC1 или HDAC2; например, HDAC3) в образце с соединением или его солью, описанными в настоящем документе. В других вариантах реализации указанные способы могут включать введение соединение или его соли, описанных в настоящем документе, субъекту (например, млекопитающему, такому как человек).

10 [0058] Гистондеацетилаза (HDAC), описанная в настоящем документе, может представлять собой любой полипептид, имеющий признаки, характерные для полипептидов, которые катализируют отщепление ацетильной группы (деацетилирование) от ацетилированных белков-мишеней. Признаки, характерные для ферментов HDAC, известны в данной области техники (см., например, Finnin et al., 1999, Nature, 401:188). Так, фермент HDAC может представлять собой полипептид, который подавляет генную транскрипцию посредством деацетилирования ϵ -аминогрупп 15 консервативных лизиновых остатков, расположенных на N-концах гистонов, например, H3, H4, H2A и H2B, которые образуют нуклеосому. Ферменты HDAC также деацетилируют другие белки, такие как p53, E2F, α -тубулин и MyoD (см., например, Annemiek et al., 2003, Biochem. J., 370:737). Ферменты HDAC также могут быть локализованы в ядре, и некоторые ферменты HDAC могут находиться в ядре, а также 20 в цитоплазме.

25 [0059] Соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, например, соединения формулы (II) или соединения формулы (III) могут взаимодействовать с любым ферментом HDAC. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), описанные в настоящем документе, имеют по меньшей мере примерно в 2 раза (например, по меньшей мере примерно в 5 раз, 10 раз, 15 раз или 20 раз) более высокую активность в отношении ингибирования одного или более ферментов HDAC I класса (например, HDAC1, HDAC2 или HDAC3) по сравнению с одним или более другими ферментами HDAC (например, одним или более ферментами HDAC IIa, IIb или IV класса).

30 [0060] В некоторых вариантах реализации соединение или его соль, описанные в настоящем документе, селективно ингибируют HDAC3, например, селективно ингибируют HDAC3 по сравнению с HDAC1 или HDAC2 (например, демонстрируют в 5 раз или выше более высокую селективность, например, демонстрируют в 25 раз или выше более высокую селективность). Не ограничиваясь теорией, полагают, что HDAC3-селективные ингибиторы могут повышать экспрессию фратаксина и, следовательно, 35 могут быть пригодны при лечении неврологических патологических состояний (например, неврологических патологических состояний, связанных со сниженной экспрессией фратаксина, таких как атаксия Фридриха). Полагают также, что ингибирование HDAC3 играет важную роль для укрепления памяти (McQuown SC et al., J Neurosci 31 764 (2011)). Селективные ингибиторы HDAC3 обеспечивают преимущество 40 при лечении неврологических патологических состояний по сравнению с применением ингибиторов HDAC широкого спектра действия, посредством снижения токсичности, связанной с ингибированием других ферментов HDAC. Такие специфические ингибиторы HDAC3 могут обеспечивать более высокий терапевтический индекс, что приводит к улучшенной переносимости у пациентов при хроническом или долговременном лечении.

45 [0061] В некоторых дополнительных вариантах реализации соединения селективно ингибируют HDAC1 и/или HDAC2 (например, демонстрируя в 5 раз или выше более высокую селективность, например, демонстрируя в 25 раз или выше более высокую селективность). Ингибирование HDAC1 и/или 2 может быть применимо при лечении

рака или другого заболевания, описанного в настоящем документе.

[0062] В некоторых вариантах реализации соединение или его соль, описанные в настоящем документе, демонстрируют улучшенное проникновение в головной мозг. Например, наблюдали отношения содержания в головном мозге/плазме более чем

5 около 0,25 (например, более чем около 0,50, более чем около 1,0, более чем около 1,5 или более чем около 2,0) при введении доз некоторых соединений, описанных в настоящем документе, крысам, мышам, собакам или обезьянам. В некоторых вариантах реализации соединение или его соль, описанные в настоящем документе, селективно ингибируют HDAC3, например, селективно ингибируют HDAC3 по сравнению с HDAC1

10 или HDAC2 (например, демонстрируют в 5 раз или выше более высокую селективность, например, демонстрируют в 25 раз или выше более высокую селективность) и демонстрирует улучшенное проникновение в головной мозг. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, селективно ингибирует HDAC1 и/или HDAC2, например, селективно ингибирует HDAC1 и/или HDAC2 по

15 сравнению с HDAC3 (например, демонстрирует в 5 раз или выше более высокую селективность, например, демонстрирует в 25 раз или выше более высокую селективность) и демонстрирует улучшенное проникновение в головной мозг.

[0063] Соединения с повышенным проникновением в головной мозг применимы для терапии, направленной на головной мозг (например, при неврологических состояниях, 20 таких как атаксия Фридриха, миотоническая дистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спиноцеребеллярная атаксия, болезнь Кеннеди, амиотрофический латеральный склероз, спинальная и бульбарная мышечная атрофия и болезнь Альцгеймера; при патологическом ухудшении памяти, лобно-височной деменции; при посттравматических стрессовых расстройствах; при 25 наркотической зависимости).

[0064] В настоящем документе предложены способы лечения заболевания или расстройства, опосредованного HDAC, у субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом, которые включают введение указанному субъекту соединения или его соли, описанных в настоящем документе.

30 [0065] В настоящем документе дополнительно предложены способы предупреждения заболевания или расстройства, опосредованного HDAC, у субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом. Предупреждение может включать отсрочку возникновение или снижение риска развития заболевания, расстройства или патологического состояния, или его симптомов.

35 [0066] В настоящем описании дополнительно предложен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC, описанного в настоящем документе, или его соли. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль, неоплазму, карциному, саркому, лейкоз или лимфому. В некоторых вариантах реализации лейкозы 40 включают острые лейкозы и хронические лейкозы, такие как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML) и лейкоз ворсистых клеток; лимфомы, таких как кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с человеческим Т-клеточным лимфотрофическим 45 вирусом (fTTLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL), болезнь Ходжкина и неходжкинские лимфомы, крупноклеточные лимфомы, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL); лимфому Беркитта; первичную лимфому центральной нервной системы (ЦНС); множественную миелому; детские солидные

- опухоли, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса, костные опухоли и саркомы мягких тканей, обычные солидные опухоли взрослых, такие как рак головы и шеи (например, рта, гортани и пищевода), рак мочеполовой системы (например, предстательной железы, мочевого пузыря, почек, 5 матки, яичников, яичек, прямой и толстой кишок), рак легких, рак молочной железы.
- [0067] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак (а) сердца: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; (б) легких: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная 10 крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиоллярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; (с) желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (дуктальная аденокарцинома, инсулинома, 15 глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, виллома), тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстого кишечника (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); (д) мочеполовой системы: почек (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нейробластома], лимфома, лейкоз), 20 мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, транзиторно-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), семенников (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); (е) печени: гепатома 25 (гепатоцеллюлярная карцинома), холангикарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; (ф) костей: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикуло-клеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, 30 остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; (г) нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоз), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитома, медулобластома, глиома, эпендимома, герминома, 35 [пинеалома], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); (и) гинекологических органов: матки (эндометриальная карцинома), шейки матки (цервикальная карцинома, предопухолевая цервикальная дисплазия), яичников (карцинома яичников, серозная цистаденокарцинома, муцинозная 40 цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома, гранулоза-текально-клеточные опухоли, опухоли из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интрапителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (паренхиматозно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома); (и) гематологического 45 происхождения: крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь

Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественна лимфома); (j) кожи: злокачественная меланома, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и (k) надпочечников: нейробластомные

5 патологические состояния.

[0068] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения воспалительного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)), описанного в настоящем документе, или его соли. В некоторых

10 вариантах реализации воспалительное расстройство представляет собой острое и хроническое воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, аллергическое заболевание, заболевание, связанное с окислительным стрессом, и заболевания, характеризующиеся клеточной гиперпролиферацией. Неограничивающие примеры представляют собой воспалительные состояния суставов, включая ревматоидные артрит

15 (RA) и псориатический артрит; воспалительные болезни кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермию; псориаз (включая опосредованный Т-клетками псориаз) и воспалительные дерматозы, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, уртикария; васкулиты (например, некротизирующий, кожный и лейкоцитокластический васкулит);

20 эозинофильный миозит, эозинофильный фасциит; раковые заболевания с инфильтрацией лейкоцитов кожи или органов, ишемическое повреждение, включая церебральную ишемию (например, повреждение головного мозга в результате травмы, эпилепсии, кровоизлияния или инсульта, каждый из которых может приводить к нейродегенерации); ВИЧ, сердечную недостаточность, хроническое, острое или злокачественное заболевание

25 печени, аутоиммунный тиреоидит; системную красную волчанку, синдром Шегрена, болезни легких (например, ARDS); острый панкреатит; амиотрофический латеральный склероз (ALS); болезнь Альцгеймера; кахексию/анорексию; астму, атеросклероз; синдром хронической усталости, лихорадку; диабеты (например, инсулинозависимый диабет или ювенильный диабет); гломерулонефрит; отторжение «трансплантат против хозяина»

30 (например, при трансплантации); геморрагический шок; гипералгезию; воспалительную болезнь кишечника; рассеянный склероз; миопатию (например, метаболизм мышечного белка, особенно при сепсисе); остеоартрит; остеопороз; болезнь Паркинсона; боль; преждевременные роды; псориаз; реперфузионное повреждение; цитокин-индукционную токсичность (например, септический шок, эндотоксический шок);

35 побочные эффекты при лучевой терапии, заболевание височно-нижнечелюстного сустава, метастазы опухоли; или воспалительное состояние, вызванное растяжением, вывихом, повреждением хряща, травмой, такой как ожог, ортопедической хирургической операцией, инфекцией или другими болезненными процессами.

[0069] Аллергические заболевания и патологические состояния включают, но не

40 ограничиваются ими, респираторные аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит, болезнь гиперчувствительности легких, пневмонит гиперчувствительности, эозинофильную пневмонию (например, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония), гиперчувствительность замедленного типа, интерстициальные болезни легких (ILD) (например, идиопатический фиброз легких или

45 ILD, связанные с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом, системным склерозом, синдромом Шегрена, полимиозитом или дерматомиозитом); системную анафилаксию или реакции гиперчувствительности, аллергию на лекарственные препараты (например, на

пенициллин, цефалоспорины), аллергию на укусы насекомых и т.п.

[0070] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ предупреждения или лечения расстройства памяти у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например,

5 формулы (II) или формулы (III)), или его соли, описанных в настоящем документе.

Соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)) могут быть использованы для лечения пациентов с ухудшением памяти, связанным с прямыми когнитивными расстройствами, такими как амнезия, деменция и делирий, лобно-височная деменция; с тревожными расстройствами, такими как фобии, панические расстройства,

10 психологический стресс (например, наблюдаемый при массовых несчастных случаях, катастрофах или у жертв насилия), обсессивно-компульсивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство; с нарушениями настроения, такими как депрессия и биполярное расстройство; и с психотическими расстройствами, такими как шизофрения и бредовое

15 расстройство. Нарушение памяти, которое является признаком нейродегенеративных заболеваний, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), спинально-церебеллярная атаксия, а также старения, также можно лечить с применением соединений формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)) или и их солей.

20 Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения наркотической зависимости посредством подавления поведения поиска наркотика.

[0071] Ингибиторы HDAC, например, селективные ингибиторы HDAC1 и/или HDAC2, также могут быть пригодны для лечения серповидноклеточного заболевания (SCD) и

25 β-талассемии (bT). Они также могут быть пригодны при лечении расстройств настроения или расстройств головного мозга с измененной хроматин-опосредованной нейропластичностью (Schoreder, et al., PLoS ONE 8(8): e71323 (2013)).

[0072] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ предупреждения или лечения гемоглобинового расстройства у пациента, нуждающегося в этом,

30 включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)), описанного в настоящем документе, или его соли. Соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)) могут быть использованы для лечения пациентов с серповидноклеточной анемией или β-талассемией. В различных вариантах реализации соединение является селективным

35 ингибитором HDAC1 и/или HDAC2, и его используют для предупреждения или лечения гемоглобинового расстройства (например, серповидноклеточной анемии или β-талассемии).

[0073] Дополнительно предложен способ предупреждения или лечения расстройств настроения или расстройств головного мозга с измененной хроматин-опосредованной

40 нейропластичностью у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)), описанного в настоящем документе, или его соли. Соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)) могут быть использованы для лечения пациентов с расстройством настроения.

45 [0074] В дополнительном аспекте настоящей заявки предложены способы лечения неврологического состояния (например, атаксии Фридриха (FRDA), миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического

латерального склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, болезни Альцгеймера или шизофрении, биполярного расстройства и родственных заболеваний), которые включают введение соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)), описанного в настоящем

5 документе, или его соли пациенту, страдающему от неврологического состояния.

[0075] В другом аспекте в настоящем документе предложено применение соединения формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)), описанного в настоящем документе, или его соли при получении лекарственного средства для лечения или предупреждения неврологического состояния (например, атаксии Фридриха,

10 миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии или болезни Альцгеймера); патологического состояния или заболевания, ухудшающего память, рака; или

15 воспалительного расстройства, или инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии).

[0076] В настоящем документе дополнительно предложен способ применения соединения или соли, описанных в настоящем документе, для ингибирования гистондеацетилаз I класса, где указанное ингибирование приводит к *in vitro* повышению экспрессии мРНК фратаксина в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС)

20 пациентов с атаксией Фридриха. В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, ингибируют *in vitro* пролиферацию клеток рака толстой и прямой кишки дозозависимым образом. В дополнительных вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, усиливают долговременную память *in vivo* с применением теста на распознавание новых объектов.

25 [0077] В дополнительном аспекте в настоящем документе предложен набор для лечения или предупреждения расстройства, выбранного из неврологического расстройства (например, атаксии Фридриха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза,

30 спинальной и бульбарной мышечной атрофии или болезни Альцгеймера), патологического состояния или заболевания, ухудшающего память, рака, воспалительного расстройства или инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии), у пациента, нуждающегося в этом, содержащий (i) соединение формулы (I) (например, формулы (II) или формулы (III)), описанное в настоящем документе, или его соль; и (ii)

35 инструкции, содержащие указания по введению указанного соединения указанному пациенту.

[0078] В другом аспекте предложены способы лечения неврологического состояния (например, атаксии Фридриха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-

40 церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, спинальной и бульбарной мышечной атрофии или болезни Альцгеймера), которые включают осуществление любого из вышеописанных способов, составление потенциально подходящего соединения в фармацевтическую композицию и введение указанной фармацевтической композиции пациенту, страдающему от неврологического состояния.

[0079] Показано, что ингибиторы HDAC обладают противомалярийным действием (Andrews, et al., 2000, *Int. J. Parasitol.*, 30:761-768; Andrews, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52:1454-61). В настоящем описании предложены способы лечения инфекции

Plasmodium falciparum (например, малярии) у пациента, нуждающегося в этом.

[0080] Ингибиторы HDAC также могут быть пригодны для лечения инфекционных заболеваний, таких как вирусные инфекции. Например, лечение ВИЧ-инфицированных клеток ингибиторами HDAC и анти-ретровирусными лекарствами может уничтожать вирус в обработанных клетках (Blazkova, J., et al J Infect Dis. 2012 Sep 1;206(5):765-9; Archin, N.M., et al Nature 2012 Jul 25, 487(7408):482-5). В настоящем описании предложены способы лечения ВИЧ инфекции у пациента, нуждающегося в этом.

Фармацевтические композиции

[0081] Ингибиторы HDAC, описанные в настоящем документе, могут быть введены

10 в чистом виде или могут быть составлены в фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции содержат соответствующее количество ингибитора HDAC в комбинации с подходящим носителем и необязательно другими применимыми ингредиентами.

[0082] Так, в настоящем документе предложены фармацевтические композиции,

15 содержащие соединение, описанное в настоящем документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Фармацевтические композиции вводят субъекту, нуждающемуся в этом, любым способом, который обеспечивает биодоступность соединения. В одном варианте реализации композиция представляет собой твердую лекарственную форму, адаптированную для перорального введения. В

20 другом варианте реализации композиция представляет собой таблетку, порошок или капсулу; или композиция представляет собой таблетку. В одном варианте реализации композиция представляет собой жидкую лекарственную форму, адаптированную для перорального введения. В одном варианте реализации композиция представляет собой жидкую лекарственную форму, адаптированную для парентерального введения. В

25 другом варианте реализации композиция представляет собой раствор, суспензию или эмульсию; или композиция представляет собой раствор. В другом варианте реализации композиции в твердой форме могут быть переведены, незадолго до применения, в композиции в жидкой форме для перорального или парентерального введения.

Указанные конкретные композиции в твердой форме представлены в единичной 30 лекарственной форме и, следовательно, их используют для обеспечения разовой жидкой лекарственной формы. Эти и другие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D. B. Troy, ред., 21ое издание, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

35 [0083] Дозы могут варьироваться в зависимости от требований пациента, тяжести патологического состояния, подлежащего лечению, и конкретного используемого соединения. Опытный специалист в области медицины может определить надлежащую дозу для конкретной ситуации. Общая суточная доза может быть разделена и введена по частям в течение дня или с помощью устройств, обеспечивающих непрерывную 40 доставку.

[0084] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены изначально в подходящей дозе, которую можно при необходимости регулировать, в зависимости от требуемого клинического ответа. В некоторых вариантах реализации соединения вводят субъекту в суточной дозе от 0,01 до около 50 мг/кг массы 45 тела. В других вариантах реализации доза составляет от 1 до 1000 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации суточная доза составляет от 1 до 750 мг/сутки; или от 10 до 500 мг/сутки.

[0085] В другом варианте реализации фармацевтическая композиция представлена в

единичной лекарственной форме. Композиция может быть разделена на единичные дозы, содержащие подходящее количество активного компонента(-ов). Единичная лекарственная форма может представлять собой таблетку, капсулу или порошок во флаконе или ампуле, или она может представлять собой подходящее количество любых 5 указанных форм в упаковке. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованную форму, при этом указанная упаковка содержит дискретные количества композиции, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Количество активного соединения(-ий) в единичной дозе 10 композиции может варьироваться или может быть подобрано от около 1 мг до около 100 мг, или от около 1 мг до около 50 мг, или от около 1 мг до около 25 мг, в соответствии с конкретным применением.

Общий синтез соединений формулы (I)

[0086] Соединения согласно настоящему описанию могут быть удобно получены в соответствии со способами, представленными в разделе «Примеры», из имеющихся в 15 продаже исходных материалов, соединений, известных в литературных источниках, или легко получаемых промежуточных соединений, с применением стандартных способов синтеза и методик, известных специалистам в данной области техники. Стандартные способы и методики синтеза для получения органических молекул и 20 преобразований функциональных групп и работы с ними могут быть легко найдены в соответствующей научной литературе или в общих учебниках, известных в данной области техники. Следует понимать, что при указании типичных или предпочтительных 25 условий процесса (т.е. температуры реакции, времени, молярных отношений реагентов, растворителей, давления и т.д.), могут быть использованы также другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие 30 условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных приемов оптимизации. Специалистам в области органического синтеза понятно, что сущность и порядок выполнения приведенных стадий синтеза могут варьироваться для оптимизации образования соединений, описанных в настоящем документе.

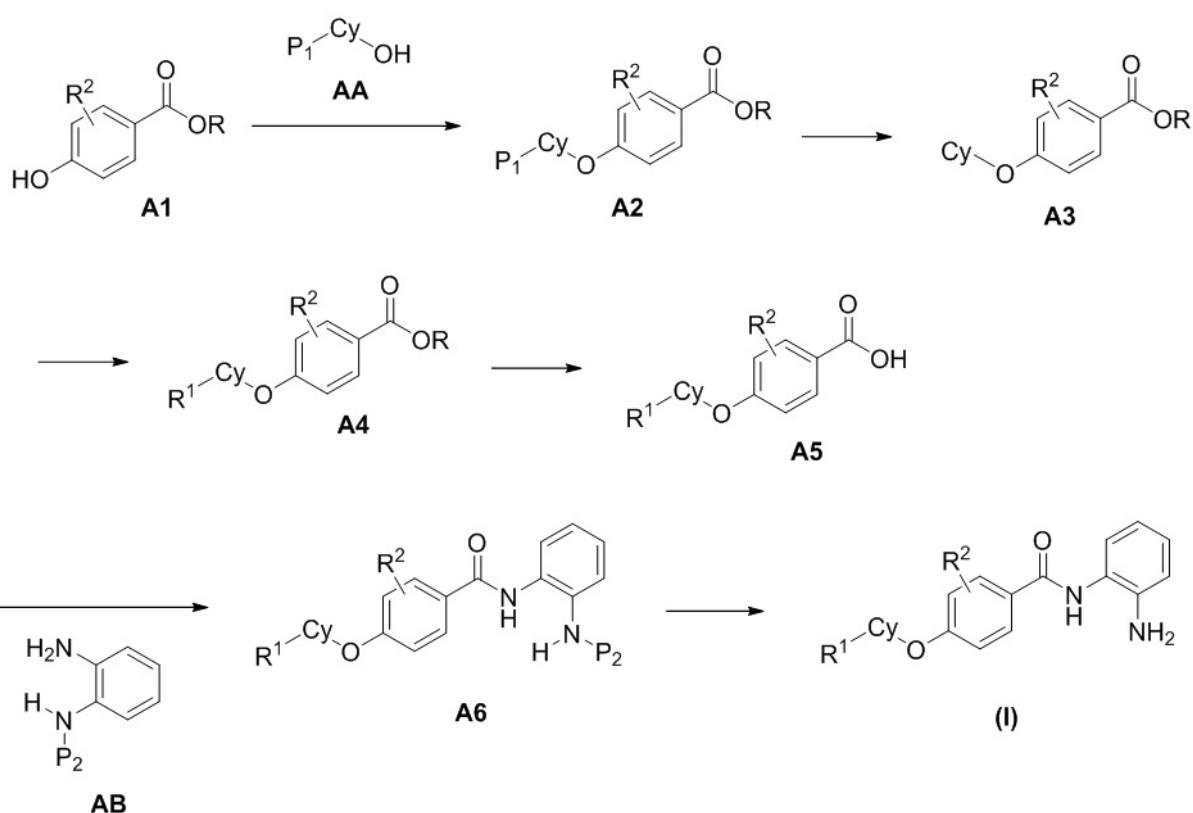
[0087] Сокращения, использованные в настоящем документе, включают следующие:

Сокращение	Значение
водн.	водный
Вос	трет-бутиксикарбонил
BSA	бис(триметилсилил)ацетамид
СВz	бензилоксикарбонил
конц.	концентрированный
ДХМ	дихлорметан
DEAD	диэтил-азодикарбоксилат
DIPEA	дизопропилэтиламин
ДМФА	диметилформамид
40 DMP	периодинан Десс-Мартина
ДМСО	диметилсульфоксид
экв. или эквив.	эквивалент
г	грамм
ч.	часы
45 НАТУ	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат
HCl	хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	изопропанол
кг	килограмм

5	ЖХ-МС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
10	м.	минута
15	MCPBA	мета-хлорпероксибензойная кислота
20	MeOH	метанол
25	мг	миллиграмм
30	мГц	мегагерц
35	мин.	минута
40	мл	миллилитр
45	мкл	микролитр
	мкМ	микромоль
	ммоль	миллимоль
	МС	масс-спектрометрия
	МТБЭ	метил- <i>тетр</i> -бутиловый эфир
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	OAc	ацетат
	м.д.	миллионные доли
	RT или комн. т-ра	комнатная температура
	нас.	насыщенный
	TBDMS	<i>тетр</i> -бутилдиметилсилил
	TEA	триэтиламин
	TES	триэтилсилан
	ТФКА	трифтормуксусный ангидрид
	ТГФ	тетрагидрофуран
	TCX	тонкослойная хроматография
	УФ	ультрафиолет

[0088] Соединения формулы (I), где Z=O, могут быть получены в соответствии со стадиями, описанными на Схеме А.

Схема А



[0089] Промежуточное соединение AA (P₁-Cy-OH, где Cy представляет собой кольцо

A, необязательно замещенное группой R⁴, и P₁ представляет собой азотзащитную

группу, связанную с кольцевым атомом азота кольца A) может быть приобретено у коммерческих поставщиков или может быть получено посредством защиты соответствующего гетероциклоалкилового спирта (Су-ОН) азотзащитной группой с помощью различных способов. Промежуточное соединение AA может быть связано с

5 промежуточным соединением A1 (где R представляет собой алкил) известными способами, такими как сочетание Мицунобу, с получением промежуточного соединения A2. Защитная группа P₁ в промежуточном соединении A2 может быть удалена с

10 получением промежуточного соединения A3. Азотзащитные группы P₁ и P₂, и способы их добавления и снятия хорошо известны специалистам в данной области техники и

15 описаны, например, в публикации P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, четвертое издание, John Wiley & Sons, Inc., Хобокен, штат Нью-Джерси, США. Кольцевой атом азота в промежуточном соединении A3 может

быть дериватизован присоединением заместителей R¹ с получением промежуточного 20 соединения A4 с применением таких общеизвестных способов, как ацилирование, алкилирование, восстановительное аминирование или реакции замещения. Омыление

бензоатного сложноэфирного промежуточного соединения A4 может приводить к получению соответствующего кислотного промежуточного соединения A5, которое может быть приведено во взаимодействие с промежуточным соединением AB с

25 получением промежуточного соединения A6. Альтернативно, промежуточное соединение A4 может быть приведено во взаимодействие напрямую с промежуточным соединением AB с получением промежуточного соединения A6. Кроме того, промежуточное

соединение AB может быть использовано в незащищенной форме, в виде свободного амина, где P₂ замещен атомом водорода, с получением промежуточного соединения

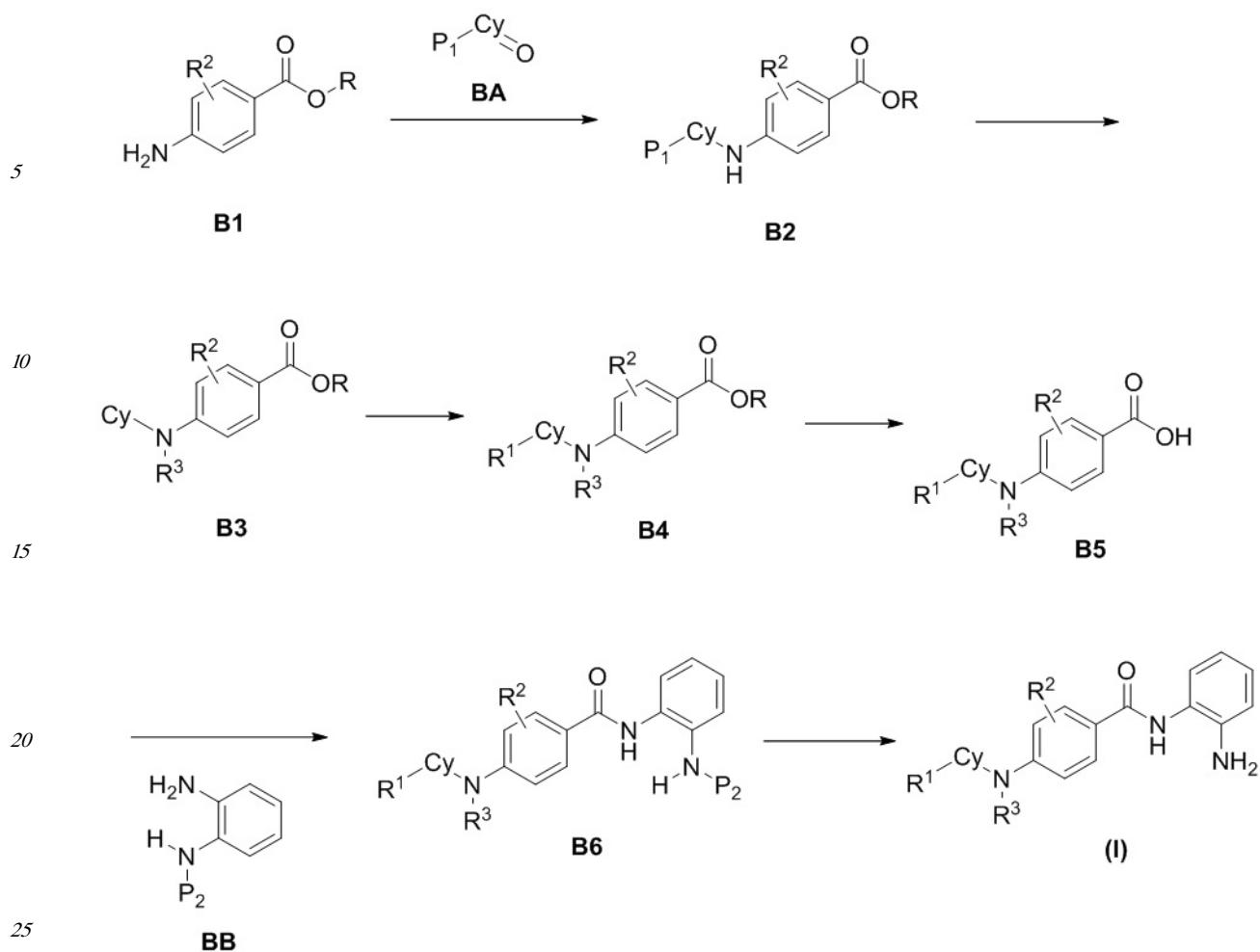
30 A6 с соответствующей незащищенной аминогруппой. Связывание промежуточного соединения AB с соответствующим фениловым сложным эфиром может быть осуществлено на любой более ранее стадии синтеза. Защита с промежуточного соединения A6 может быть снята общеизвестными способами с получением соединений формулы (I).

35 [0090] Соединения формулы (I), где Z=NR³, могут быть получены в соответствии со стадиями, описанными на Схеме В.

Схема В

40

45



[0091] Промежуточное соединение ВА (Р₁-Су=О, где Су представляет собой кольцо

А, необязательно замещенное группой R^4 , и карбонилом у одного из кольцевых атомов углерода, и P_1 представляет собой азотзащитную группу, связанную с кольцевым

30 атомом азота в кольце А) может быть приобретено у коммерческих поставщиков или может быть получено способами, известными специалистам в данной области техники. Промежуточное соединение ВА может быть связано с ароматическим аминным промежуточным соединением В1 (где R представляет собой алкил) различными известными способами, такими как восстановительное аминирование, с получением 35 различного промежуточного соединения В2. Защищая группу R, в промежуточном

известными способами, такими как восстановительное аминирование, с получением защищенного промежуточного соединения **B2**. Защитная группа P_1 в промежуточном соединении **B2** может быть удалена с получением промежуточного соединения **B3**. Азотзащитные группы P_1 и P_2 , и способы их добавления и снятия хорошо известны

специалистам в данной области техники и описаны, например, в публикации P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, четвертое издание, John Wiley & Sons, Inc., Хобокен, штат Нью-Джерси, США. Кольцевой атом

издание, Йонн Уайт & Сын, Inc., Аббокен, штат Нью-Джерси, США. Кольцевой атом азота в промежуточном соединении **B3** может быть дериватизован присоединением заместителей R^1 с получением промежуточного соединения **B4** с применением таких общеизвестных способов, как ацилирование, алкилирование, восстановительное

45 аминирование или реакции замещения. Промежуточное соединение **B2** может быть функционализировано по анилиновому атому азота с помощью заместителей R^3 с получением промежуточного соединения **B3** (где $Z=NR^3$) с применением известных

способов, таких как ацилирование, алкилирование, восстановительное аминирование и замещение, с последующим снятием защиты с промежуточного соединения **B2** на стадии 2. Омыление бензоатного сложноэфирного промежуточного соединения **B4** может приводить к получению соответствующего кислотного промежуточного соединения **B5**, которое может быть приведено во взаимодействие с промежуточным соединением **BB** с получением промежуточного соединения **B6**. Альтернативно, промежуточное соединение **B4** может быть приведено во взаимодействие напрямую с промежуточным соединением **BB** с получением промежуточного соединения **B6**. Кроме того, промежуточное соединение **BB** может быть использовано в незащищенной форме, 10 в виде свободного амина, где P_2 замещен атомом водорода, с получением промежуточного соединения **B6** с соответствующей незащищенной аминогруппой. Связывание промежуточного соединения **BB** с соответствующим фениловым сложным эфиром может быть осуществлено на любой более ранее стадии синтеза. Защита с промежуточного соединения **B6** может быть снята общезвестными способами с 15 получением соединений формулы (I).

ПРИМЕРЫ

20 [0092] Общие способы для соединений 1-6: Общий способ снятия защиты Вос: К перемешанному раствору соединения, защищенному Вос (трет-бутоксикарбонилом) (1 экв.), в смеси диоксана: метанола (4:1, 5 об.) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (3 об.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали досуха (в случае выпадения соединения в осадок его отфильтровывали, а затем очищали). Неочищенный продукт растирали с эфиром/пентаном/МТБЭ или очищали 25 препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.

25 [0093] Общий способ N-алкилирования: Способ А: К перемешанному раствору аминного субстрата (1 экв.) и карбоната цезия/карбоната калия (3 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли соответствующий алкилгалогенид (1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение от 5 часов до 30 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и 30 экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

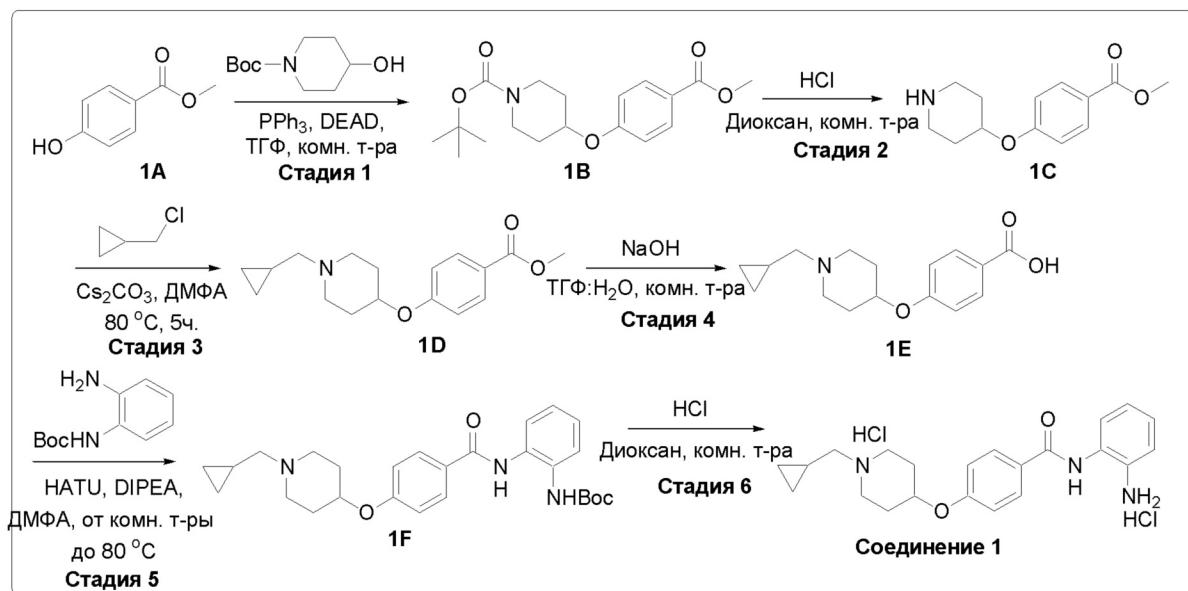
35 [0094] Способ В: К раствору аминного субстрата (1 экв.) в 5 об. этанола добавляли TEA (3 экв.), затем 2,2-диметилоксиран (2,5 экв.) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при 90 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остывать, а затем 40 концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали хроматографией CombiFlash/хроматографией на силикагеле.

40 [0095] Общий способ гидролиза сложного эфира: К перемешанному раствору сложного эфира (1 экв.) в смеси метанола: воды (1:1) добавляли смесь LiOH/NaOH (2 экв.) в минимальном количестве воды и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре (для некоторых соединений необходимо нагревание до кипения с обратным холодильником). Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения 45 реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом и отделяли водный слой. Водный слой подкисляли 1 н. раствором HCl и фильтровали полученное твердое вещество, и сушили с получением требуемой кислоты. Неочищенный кислотный продукт использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0096] **Общий способ амидного связывания:** Способ A: К смеси кислотного соединения (1 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) в ДМФА добавляли DIPEA (2,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Медленно добавляли соответствующий амин (1,2 экв.) и дополнительно перемешивали реакционную смесь в течение от 2 часов до 30 часов при требуемой температуре от комнатной температуры до 80 °C. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией/препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

[0097] Способ B: К смеси кислотного соединения (1 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) в ацетонитриле добавляли пиридин (10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Медленно добавляли соответствующий амин (1,2 экв.) и дополнительно перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем нагревали при 80 °C в течение ночи. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции ацетонитрил удаляли под вакуумом и добавляли к остатку воду, и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией/препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида (Соединение 1):



[0098] Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)фенокси)пиперидин-1-карбоксилата (1В) К раствору соединения 1А (22 г, 144 ммоль, 1 экв.) в 1 л безводного ТГФ добавляли трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (29 г, 144 ммоль, 1 экв.), затем трифенилфосфин (56 г, 213 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °C и медленно (по каплям) добавляли DEAD (34 мл, 217 ммоль, 1,5 экв.) в течение 1 часа, а затем продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции летучие вещества удаляли под вакуумом и добавляли 500 мл диэтилового эфира, и оставляли суспензию перемешиваться при 0 °C в течение 1-2 часов. Полученную

реакционную смесь затем фильтровали через целин, фильтрат концентрировали и очищали неочищенное соединение колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения 1В. **ЖХМС (m/z):** 321,05 (M-15)⁺ и 236,05 (M-100)⁺.

[0099] Стадия 2: Синтез метил-4-(пиперидин-4-илокси)бензоата (1С) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,09 (с, 1Н), 7,89 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 7,10 (д, *J*=8,8 Гц, 2Н), 4,81-4,77 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 3,25-3,19 (м, 2Н), 3,09-3,03 (м, 2Н), 2,16-2,11 (м, 2Н), 1,91-1,82 (м, 2Н).

[00100] Стадия 3: Синтез метил-4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензоата (1Д) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для *N*-алкилирования. **ЖХМС (m/z):** 290,15 (M+1)⁺.

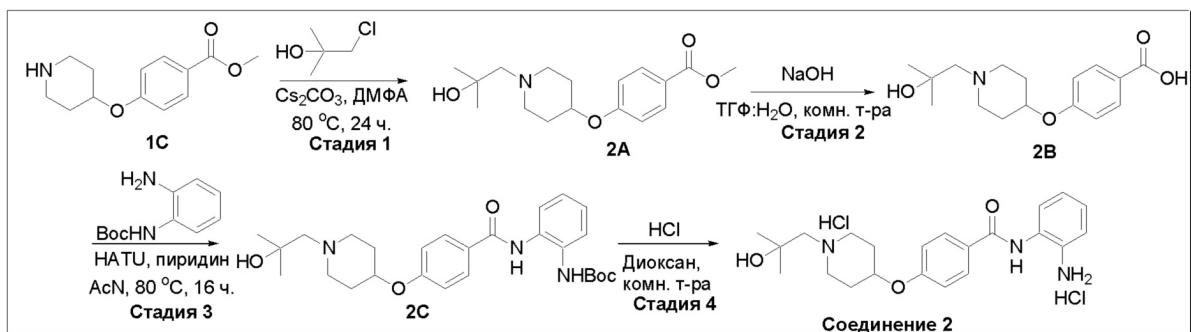
[00101] Стадия 4: Синтез 4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензойной кислоты (1Е) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира (в качестве основания использовали NaOH). Неочищенный материал использовали напрямую на следующей стадии. **ЖХМС (m/z):** 275,95 (M+1)⁺.

[00102] Стадия 5: Синтез трет-бутил-(2-(4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензамидо)фенил)карбамата (1F) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу В, описанному выше для амидного связывания. **ЖХМС (m/z):** 466,35 (M+1)⁺.

[00103] Стадия 6: Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 1) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. ¹Н NMR (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,90-10,35 (м, 2Н), 8,11-8,08 (м, 2Н), 7,52-7,15 (м, 6Н), 4,93-4,69 (м, 1Н), 3,63-3,44 (м, 2Н), 3,19-2,98 (м, 4Н), 2,31-1,94 (м, 4Н), 1,15-1,12 (м, 1Н), 0,68-0,63 (м, 2Н), 0,42-0,41 (м, 2Н); **ЖХМС** Рассчитано для свободного основания C₂₂H₂₇N₃O₂: 365,21;

Найдено (m/z): 366,15 (M+1)⁺.

Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 2):



[00104] Стадия 1: Синтез метил-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)окси)бензоата (2А) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу А, описанному выше для *N*-алкилирования, с использованием соединения 1С. **ЖХМС (m/z):** 308,15 (M+1)⁺.

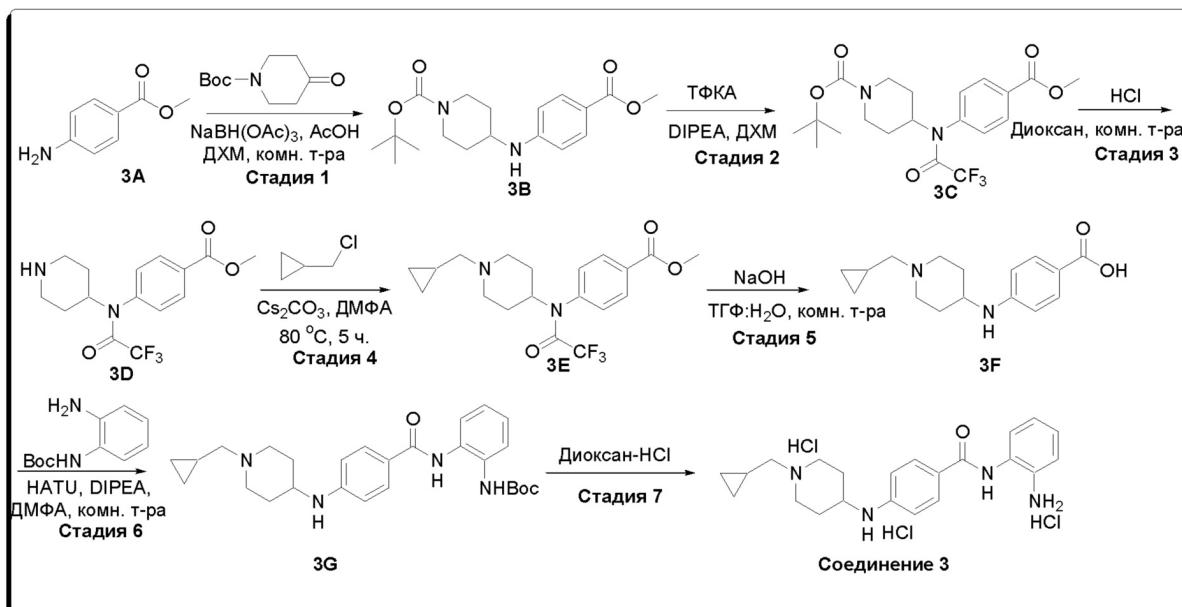
[00105] Стадия 2: Синтез 4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензойной кислоты (2В) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира (использовали

NaOH). Неочищенный материал использовали напрямую на следующей стадии; ЖХМС (*m/z*): 294,10 (M+1)⁺.

[00106] **Стадия 3:** Синтез *трет*-бутил-(2-(4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамидо)фенил)карбамата (2С) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу В, описанному выше для амидного связывания. ЖХМС (*m/z*): 484,25 (M+1)⁺.

[00107] **Стадия 4:** Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 2) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. ¹Н ЯМР (400 МГц, $\text{ДМСО}-d_6$): δ 10,32 (с, 1H), 9,45 (шс, 1H), 8,11-8,09 (м, 2H), 7,51-7,13 (м, 6H), 4,88-4,74 (м, 1H), 3,68-3,47 (м, 3H), 3,29-3,15 (м, 4H), 2,36-1,99 (м, 4H), 1,28 (с, 6H); ЖХМС Рассчитано для свободного основания $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$: 383,22; Найдено (*m/z*): 384,05 (M+1)⁺.

Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 3):



[00108] **Стадия 1:** Синтез *трет*-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (3В) К раствору *трет*-бутил-4-оксо-1-пиперидинкарбоксилата (29,6 г, 148,8 ммоль, 0,9 экв.) и метил-4-аминобензоата (3А) (25 г, 165,3 ммоль, 1 экв.) в 250 мл ДХМ добавляли уксусную кислоту (56,67 мл, 991,8 ммоль, 6 экв.) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли NaBH(OAc)₃ (104,9 г, 495 ммоль, 3 экв.) и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ/ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия при 0 °C и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения 3В, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (*m/z*): 375,10 (M+41)⁺.

[00109] **Стадия 2:** Синтез *трет*-бутил-4-(2,2,2-трифтор-*N*-(4-(метоксикарбонил)фенил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (3С) К раствору соединения 3В (34 г, 101,6 ммоль,

1 экв.) в 450 мл ДХМ добавляли DIPEA (52,80 мл, 304,8 ммоль, 3 экв.), затем ТФКА (21,64 мл, 152,5 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остывать; добавляли воду и экстрагировали реакционную смесь ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали фланш-хроматографией на силикагеле (7% этилацетата в гексане) с получением соединения 3С. ЖХМС (m/z): 330,70 (M-Вос)⁺.

[00110] Стадия 3: Синтез метил-4-(2,2,2-трифторм-*N*-(пиперидин-4-ил)ацетамидо)бензоата (3D) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. Неочищенный материал использовали напрямую на следующей стадии. ЖХМС (m/z): 330,90 (M+1)⁺.

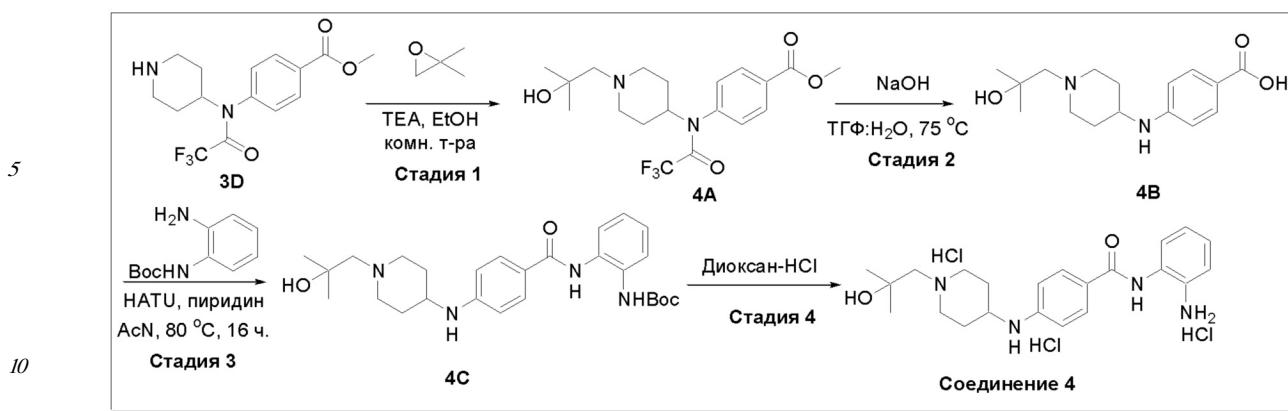
[00111] Стадия 4: Синтез метил-4-(*N*-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2,2,2-трифторметамида)бензоата (3E) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу А, описанному выше для *N*-алкилирования. ЖХМС (m/z): 385,15 (M+1)⁺.

[00112] Стадия 5: Синтез 4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензойной кислоты (3F) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира (использовали NaOH и нагревали реакционную смесь при 75 °C). Неочищенный материал использовали напрямую для следующей реакции. ЖХМС (m/z): 275,10 (M+1)⁺.

[00113] Стадия 6: Синтез трет-бутил-(2-(4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида)фенил)карбамата (3G) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу В, описанному выше для амидного связывания. ЖХМС (m/z): 465,25 (M+1)⁺.

[00114] Стадия 7: Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 3) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,46 (шс, 1H), 10,19 (с, 1H), 7,91 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,55-7,29 (м, 4H), 6,77-6,69 (м, 2H), 3,59-2,95 (м, 7H), 2,14-2,11 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,12-1,08 (м, 1H), 0,65-0,63 (м, 2H), 0,40-0,39 (м, 2H); ЖХМС Рассчитано для свободного основания $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$: 364,23; Найдено (m/z): 365,25 (M+1)⁺.

Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида(соединение 4):



[00115] Стадия 1: Синтез метил-4-(2,2,2-трифтор-*N*-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)ацетамида (4А) К раствору соединения 3Д (5,9 г, 13,6 ммоль, 1 экв.) в 25 мл этанола добавляли ТЕА (5,7 мл, 40,8 ммоль, 3 экв.), затем 2,2-

15 диметилоксиран (3,06 мл, 34 ммоль, 2,5 экв.) при комнатной температуре и оставляли реакционную смесь нагреваться при 90 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остывать. Затем реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью хроматографии Combiflash с получением 20 соединения 4А. ЖХМС (*m/z*): 403,15 (M+1)⁺.

[00116] Стадия 2: Синтез 4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензойной кислоты (4В) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира (использовали 25 NaOH). Реакционную смесь нагревали при 75 °C в течение 12 часов. Неочищенное соединение использовали напрямую на следующей стадии. ЖХМС (*m/z*): 293,15 (M+1)⁺.

[00117] Стадия 3: Синтез трет-бутил-(2-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамида (4С) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу В, описанному выше для амидного связывания. 30 ЖХМС (*m/z*): 483,30 (M+1)⁺.

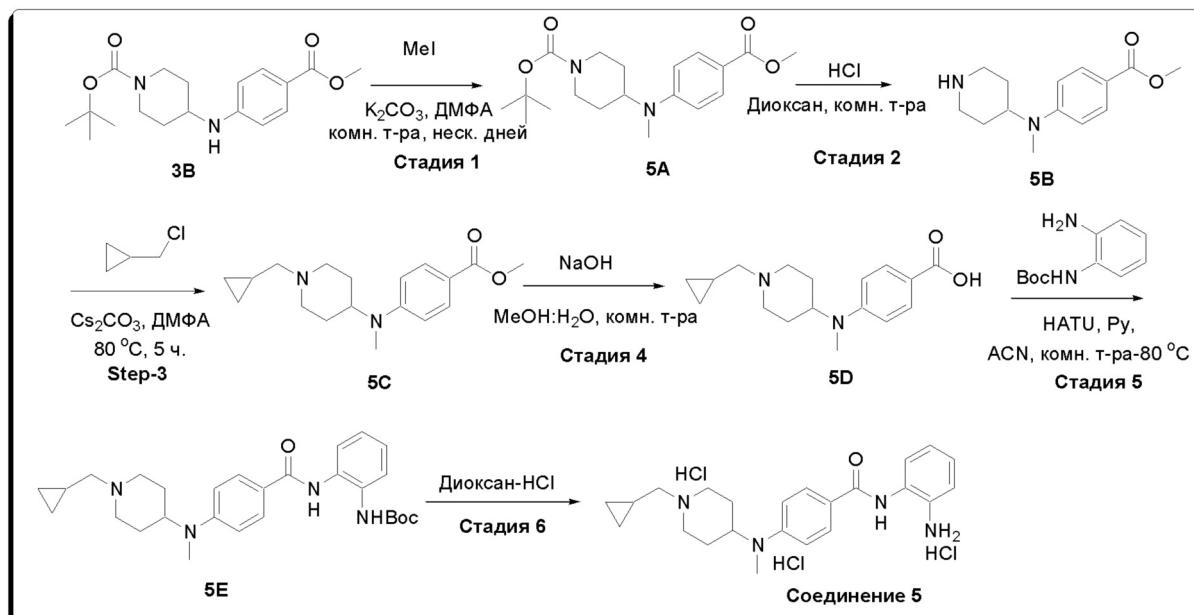
[00118] Стадия 4: Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 4) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. ¹Н ЯМР (400 МГц, 35 ДМСО-*d*₆): δ 10,07 (с, 1Н), 9,2 (шс, 1Н), 7,89 (д, *J*=6,8 Гц, 2Н), 7,47-7,29 (м, 4Н), 6,75-6,69 (м, 2Н), 3,75-3,10 (м, 8Н), 2,10-1,61 (м, 4Н), 1,28 (с, 6Н); ЖХМС Рассчитано для свободного основания C₂₂H₃₀N₄O₂: 382,24; Найдено (*m/z*): 383,20 (M+1)⁺.

Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамида (соединение 5):

5

10

15



[00119] Стадия 1: Синтез *трет*-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (5А) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу А, описанному выше для *N*-алкилирования, используя соединение 3В. ЖХМС (*m/z*): 349,30 (M+1)⁺.

[00120] Стадия 2: Синтез метил-4-(метил(пиперидин-4-ил)амино)бензоата (5В) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. Ход реакции контролировали по ТСХ, и неочищенное вещество выделяли и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

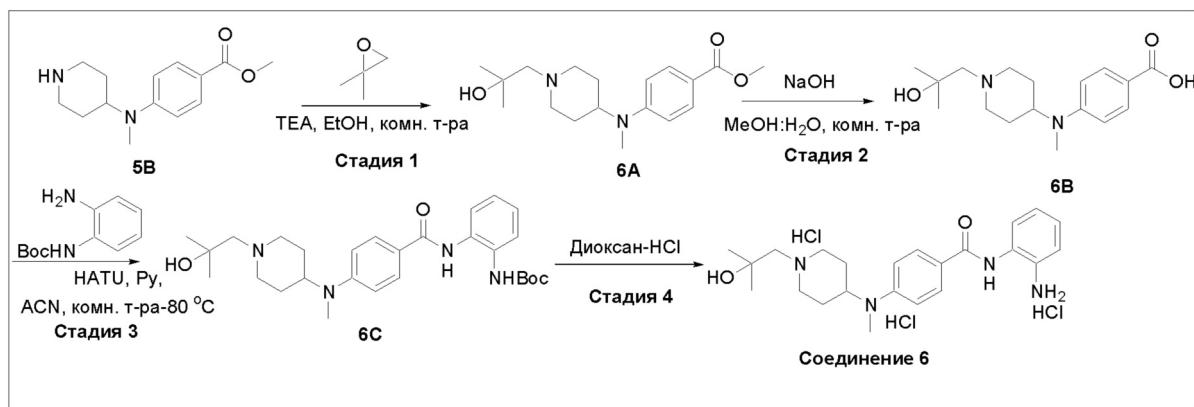
[00121] Стадия 3: Синтез метил-4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензоата (5С) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу А, описанному выше для *N*-алкилирования. ЖХМС (*m/z*): 303,34 (M+1)⁺.

[00122] Стадия 4: Синтез 4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензойной кислоты (5Д) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира (использовали NaOH). Неочищенное вещество выделяли и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (*m/z*): 289,20 (M+1)⁺.

[00123] Стадия 5: Синтез *трет*-бутил-2-(4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамидо)фенил)карбамата (5Е) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу В, описанному выше для амидного связывания. ЖХМС (*m/z*): 377,15 (M-Boc)⁺.

[00124] Стадия 6: Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамида (соединение 5) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. Конечное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,37 (с, 1H), 8,23 (м, 1H), 7,84 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,13 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,96-6,76 (м, 4H), 6,59 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 3,82-3,77 (м, 1H), 3,17 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,95-2,94 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,38-2,33 (м, 4H), 1,87-1,64 (м, 4H), 0,90-0,88 (м, 1H), 0,51-0,49 (м, 2H), 0,15-0,14 (м, 2H); ЖХМС Рассчитано для свободного основания C₂₃H₃₀N₄O: 378,24; Найдено (*m/z*): 379,21 (M+1)⁺.

Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамида(соединение 6):



[00125] Стадия 1: Синтез метил-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензоата(6А) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу

В, описанному выше для *N*-алкилирования, используя соединение 5В. ЖХМС (*m/z*): 320,95 (M+1)⁺.

[00126] Стадия 2: Синтез 4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензойной кислоты (6В) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира (использовали NaOH). Неочищенное соединение использовали напрямую на следующей стадии. ЖХМС (*m/z*): 307,33 (M+1)⁺.

[00127] Стадия 3: Синтез трет-бутил-(2-(4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамидо)фенил)карбамата (6С) Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу В, описанному выше для амидного связывания. ЖХМС (*m/z*): 497,40 (M+1)⁺.

[00128] Синтез *N*-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)(метил)амино)бензамида(соединение 6): Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Вос. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,18 (с, 1Н), 9,37-9,28 (м, 1Н), 7,99 (д, *J*=9,2 Гц, 2Н), 7,51 (д, *J*=7,6 Гц, 1Н), 7,40-7,26 (м, 3Н), 6,98-6,91 (м, 2Н), 4,23-4,18 (м, 2Н), 3,69-3,66 (м, 2Н), 3,47-3,22 (м, 3Н), 2,84 (3, 3Н), 2,44-2,14 (м, 3Н), 1,77-1,70 (м, 2Н), 1,29 (с, 6Н); ЖХМС Рассчитано для свободного основания C₂₃H₃₂N₄O₂: 396,25; Найдено (*m/z*): 397,25 (M+1)⁺.

Синтез соединений 33-77 и 123-133

[00129] Синтез соединений 33-77 и 12-133 в общих чертах описан на следующей схеме С:

Схема С

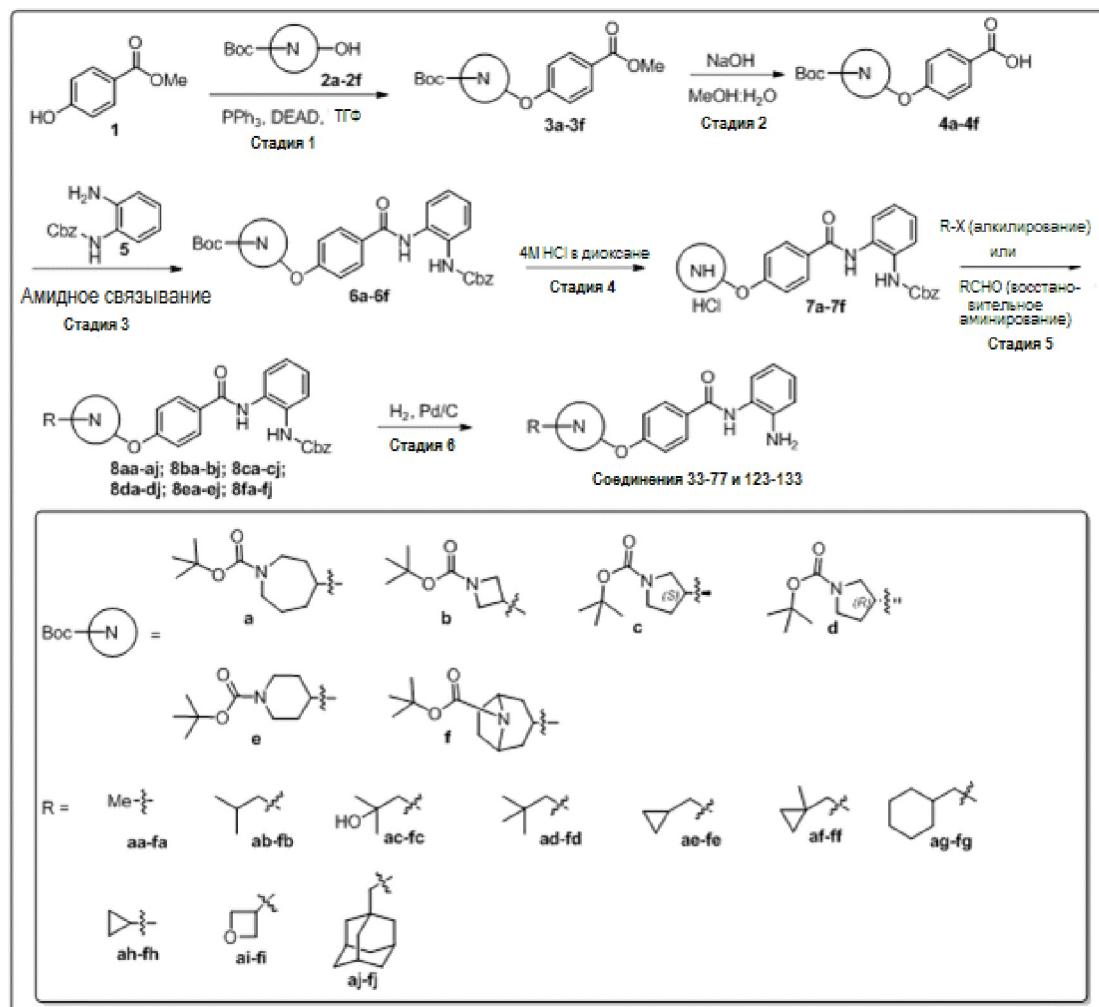
5

10

15

20

25



[00130] Общий способ проведения реакции Мицунобу: К раствору сложного эфира (1 экв.) в безводном ТГФ добавляли соответствующий Вос-защищенный спирт (1 экв.), затем трифенилфосфин (1,5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и медленно (по каплям) добавляли DEAD (1,5 экв.) в течение 1 часа и продолжали перемешивание при комнатной температуре еще 16 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции удаляли летучие вещества под вакуумом, добавляли диэтиловый эфир и оставляли суспензию перемешиваться при 0 °C в течение 1-2 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00131] Общий способ гидролиза сложного эфира: К перемешанному раствору сложного эфира в смеси метанола: воды (1:1) добавляли NaOH (1,5 экв.) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при 90 °C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток диэтиловым эфиром. Остаток разбавляли водой и подкисляли, используя 1 н. HCl при 0 °C, до pH 7, полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00132] Общий способ амидного связывания: *Способ А:* К перемешанному раствору кислоты (1 экв.) и соответствующего аминосоединения (1,1 экв.) в ACN добавляли пиридин (5 экв.) и HATU (1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания

реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов избытка амина, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00133] *Способ B:* К перемешанному раствору кислоты (1 экв.) и соответствующего аминосоединения (1,1 экв.) в ДМФА добавляли DIPEA (2 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали водой и 1% раствором HCl, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00134] *Общий способ снятия защиты Вос:* К перемешанному раствору Вос-защищенного соединения (1 экв.) в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в диоксане при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00135] *Общий способ восстановительного аминирования: Способ А:* К перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и соответствующего альдегида (1,2 экв.) в ДХМ добавляли уксусную кислоту (6 экв.) при комнатной температуре, затем триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения реакции реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. Органические слои отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00136] *Способ В:* К перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и соответствующего альдегида (1,2 экв.) в ДХЭ добавляли тетра-изопропоксид титана (Ti(O*i*Pr)₄) при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли STAB (3 экв.) и нагревали смесь при 60 °C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали полученную смесь через слой целита. Фильтрат концентрировали, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00137] *Общий способ N-алкилирования: Способ А:* К перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и карбоната цезия/карбоната калия (3 экв.) в ДМФА (10 об.) добавляли соответствующий алкилгалогенид (1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение от 5 часов до 30 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

[00138] *Способ В:* К раствору аминосоединения (1 экв.) в 5 об. этанола добавляли ТЕА (3 экв.), затем 2,2-диметилоксиран (2,5 экв.) при комнатной температуре и нагревали

реакционную смесь при 90 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали хроматографией Combiflash/колоночной фланш-хроматографией.

[00139] Общий способ снятия защиты Cbz: К перемешанному раствору бензильного соединения (1 экв.) в метаноле добавляли 10% Pd/C (10% мас./мас. субстрата) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 3 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и выпаривали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

[00140] Стадия 1: Синтез соединений 3a-3f: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному выше для реакции Мицунобу.

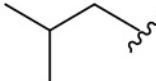
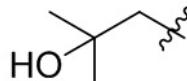
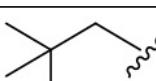
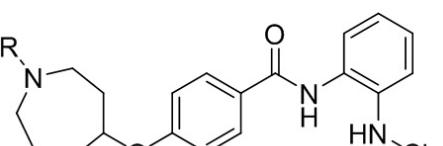
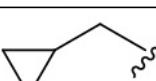
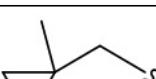
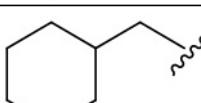
[00141] Стадия 2: Синтез соединений 4a-4f: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному выше для гидролиза сложного эфира.

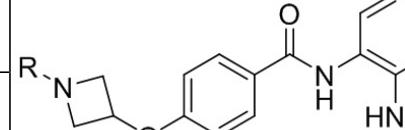
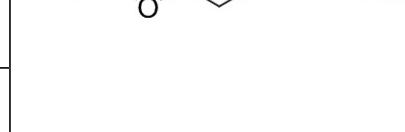
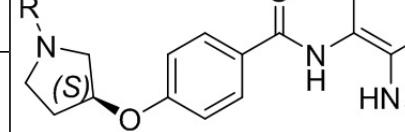
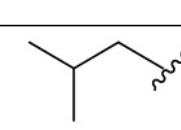
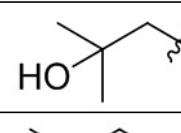
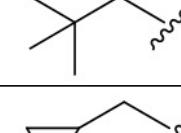
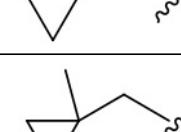
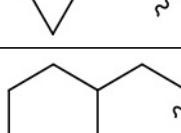
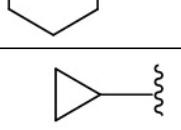
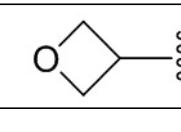
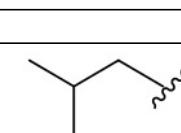
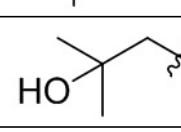
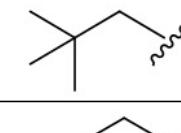
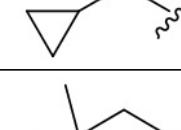
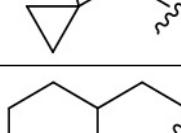
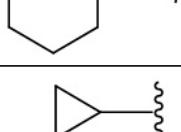
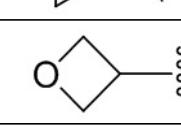
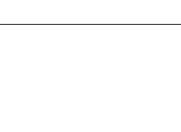
15 [00142] Стадия 3: Синтез соединений ба-6f: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному выше для амидного связывания.

[00143] Стадия 4: Синтез соединений 7a-7f: Указанные в заголовке соединения

[00144] Стадия 5: Синтез соединений 8aa-a-i, 8ba-b-i, 8ca-c-i, 8da-d-i, 8ea-e-i и 8fa-f-i; Указ

20 в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному выше для N-алкилирования или восстановительного аминирования.

№	Центральная структура	R
8aa		Me
8ab		
8ac		
8ad		
8ae		
8af		
8ag		
8ah		
8ai		
№	Центральная структура	R

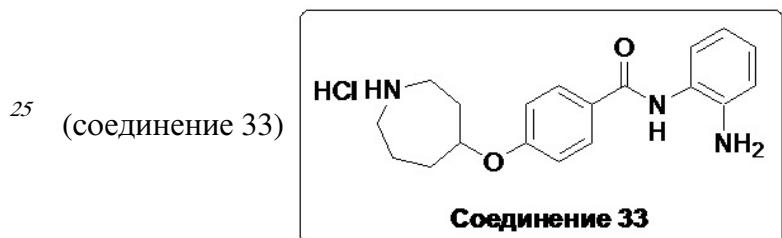
5	8ba		
8bb			
8bc			
8bd			
10	8be		
8bf			
15	8bg		
20	8bh		
25	8bi		
30	8ca	Центральная структура	
35	8cb		
40	8cc		
45	8cd		
	8ce		
	8cf		
	8cg		
	8ch		
	8ci		
	№	Центральная структура	R
	Me		
	HO		
			
			
			
			
			
			
	Me		
	HO		
			
			
			
			
			
			

	8da		
5	8db		
	8dc		
	8dd		
10	8de		
	8df		
15	8dg		
	8dh		
20	8di		
25	№	Центральная структура	R
	8ea		Me
	8eb		
30	8ef		
	8eg		
35	8eh		
	8ei		
40	8ej		
45	№	Центральная структура	R

5	8fa		
8fb			
8fc			
10	8fd		
8fe		Me	
15	8ff		
20	8fg		

[00145] Стадия 6: Синтез соединений 33-77 и 123-133: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz.

[00146] Синтез N-(2-аминофенил)-4-(азепан-4-илокси)бензамида гидрохлорида



30 [00147] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 7а. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,28 (с, 1H), 9,16-9,09 (м, 2H), 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,37-7,20 (м, 3H), 7,09 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,86-4,83 (м, 1H), 3,26-3,07 (м, 4H), 2,29-2,18 (м, 1H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 325,18; найдено: 326,20 ($\text{M}+1$)⁺.

35 [00148] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-метилазепан-4-ил)окси)бензамида бис(2,2,2-

40 трифторацетата) (соединение 34)



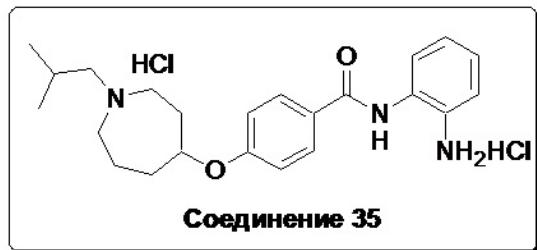
45 [00149] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8аа. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,68-9,65 (м, 1H), 8,01-7,89 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 4H), 6,92-6,74 (м, 2H), 4,88-4,84 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 3H), 3,17-3,13 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,20-2,15 (м,

2H), 2,04-1,85 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $C_{20}H_{25}N_3O_2$: 339,19; найдено: 340,14 ($M+1$)⁺.

[00150] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазепан-4-ил)окси)бензамида

5

дигидрохлорида (соединение 35)



10

[00151] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ab. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,10 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,03 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 3H), 4,89-4,78 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,50-3,26 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,99-2,95 (м, 2H), 2,27-2,16 (м, 1H), 2,21-1,86 (м, 4H), 1,83 -1,80 (м, 1H), 0,97 (д, $J=6,0$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $C_{23}H_{31}N_3O_2$: 381,24; найдено: 382,30 ($M+1$)⁺.

15

[00152] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 36)

20



25

[00153] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

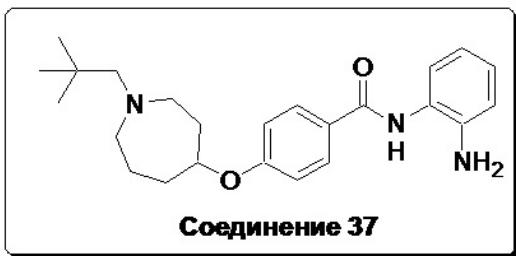
описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ac. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,09 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,31 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 7,12-7,07 (м, 3H), 4,86-4,83 (м, 1H), 3,69-3,32 (м, 3H), 3,19-3,11 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,07-1,93 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 2H), 1,29-1,15 (м, 6H); ЖХМС, рассчитано для $C_{23}H_{31}N_3O_3$: 397,24;

найдено: 398,30 ($M+1$)⁺.

30

[00154] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилазепан-4-ил)окси)бензамида (соединение 37)

40



35

[00155] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ad. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,49 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00-6,93 (м, 3H), 6,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,69-4,66 (м, 1H), 2,84-2,66 (м, 4H),

2,25 (с, 2H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,97-1,73 (м, 3H), 1,60-1,57(м, 1H), 0,85 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для C₂₄H₃₃N₃O₂: 395,26; найдено: 396,30 (M+1)⁺.

[00156] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 38)



[00157] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ae. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,09-9,99 (м, 2H), 8,02 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,18-7,03 (м, 5H), 4,92-4,80 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 1H), 3,43 -3,39 (м, 1H), 3,18-3,16 (м, 2H), 3,05-3,03 (м, 2H), 2,29-2,10 (м, 3H), 2,06-1,82 (м, 3H), 1,14 -1,12 (м, 1H), 0,65-0,63 (м, 2H), 0,42-0,39 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для C₂₃H₂₉N₃O₂: 379,23; найдено: 380,30 (M+1)⁺.

[00158] Отдельные энантиомеры соединения 38 разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ, используя колонку CHIRAL AMYLOSE SA, 250 мм*4,6 мм*5 мкм, с получением энантиомерных соединений 38-А и 38-В, со временем удерживания 10,57 и 12,07, соответственно.

[00159] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексил)метил)азепан-4-ил)окси)бензамида (соединение 39)



[00160] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8af. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,49 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,64-6,55 (м, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,71 -4,69 (м, 1H), 2,67-2,63 (м, 4H), 2,33-2,28 (м, 2H), 2,08-1,79 (м, 5H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 0,28-0,26 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для C₂₄H₃₁N₃O₂: 393,24; найдено: 393,85 (M+1)⁺.

[00161] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 40)



[00162] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ag. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,24-7,05 (м, 5H), 4,90-4,79 (м, 1H), 3,47-3,33 (м, 2H), 3,20-3,04 (м, 2H), 2,99-2,94 (м, 2H), 2,33-2,27 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 4H), 1,26-1,11 (м, 4H), 1,00-0,94 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$: 421,27; найдено: 422,35 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00163] Отдельные энантиомеры соединения 40 разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ, используя колонку CHIRALART CELLULOSE SC, 250 мм \times 4,6 мм, 5 мкм, с получением соединений 40-А и 40-В со временем удерживания 12,23 и 15,20, соответственно.

[00164] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексапирапан-4-ил)окси)бензамида

дигидрохлорида (соединение 123)



[00165] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ah. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,80 (шс, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,76-7,70 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,42-7,19 (м, 2H), 7,11-7,08 (м, 2H), 4,94-4,82 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 1H), 2,10-1,79 (м, 4H), 1,18-1,15 (м, 2H), 0,95-0,75 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 365,21; найдено: 366,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00166] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)азепан-4-ил)окси)бензамида (соединение 124)



[00167] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ai. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,51 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (дд, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,73-4,70 (м, 1H), 4,53 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,40-4,35 (м, 2H), 3,63 (п, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,46-2,36 (м, 4H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 3H), 1,64-1,58 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: 381,21; найдено: 382,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00168] Синтез N-(2-аминофенил)-4-(азетидин-3-илокси)бензамида гидрохлорида (соединение 41)



[00169] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 7b. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,60 (с, 1H), 9,15-9,17 (м, 2H), 7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 3H), 6,77 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,58 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,16-5,13 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,48-4,43 (м, 2H), 4,00-3,97 (м, 2H). ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: 283,13; найдено: 283,85 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 [00170] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 42)



20 [00171] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ba. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,93 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,00-6,88 (м, 2H), 6,77 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,92-4,81 (м, 2H), 4,63-4,60 (м, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,87-2,68 (м, 1H), 2,21 (с, 3H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 297,15; найдено: 298,15 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 [00172] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 43)



35 [00173] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bb. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,80 (шс, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 2H), 7,47 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,35-7,19 (м, 3H), 7,03-6,98 (м, 2H), 5,25-5,09 (м, 1H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 4,18-4,16 (м, 2H), 3,19-3,09 (м, 2H), 1,93-1,91 (м, 1H), 0,94 (д, $J=6,5$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 339,19; найдено: 340,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

40 [00174] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 44)



[00175] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bc. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35-10,25 (м, 1H), 10,13 (с, 1H), 8,08 -8,06 (м, 2H), 7,39 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,06-6,98 (м, 3H), 5,10 (п, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 2H), 4,63-4,61 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 2H), 1,19 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 355,19; найдено: 355,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00176] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 45)



[00177] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bd. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,15-8,10 (м, 2H), 7,52 -7,49 (м, 1H), 7,41-7,24 (м, 3H), 7,02-6,98 (м, 2H), 4,86-4,84 (м, 1H), 4,59-4,42 (м, 2H), 4,24-4,18 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 0,99 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 353,21; найдено: 353,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00178] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 46)



[00179] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8be. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89-10,82 (м, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,08 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,28-7,13 (м, 3H), 7,02 (т, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,22-5,09 (м, 1H), 4,70-4,68 (м, 1H), 4,53-4,50 (м, 1H), 4,27-4,09 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 2H), 1,02-1,00 (м, 1H), 0,55 (т, $J=8,1$ Гц, 2H), 0,39-0,37 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 337,18; найдено: 338,20 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00180] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклопропил)метил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 47)



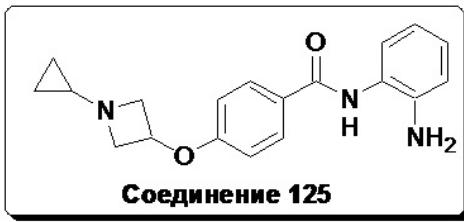
[00181] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bf. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,83 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,16-8,11 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 7,04-7,00 (м, 2H), 5,14-5,10 (м, 1H), 4,75-4,72 (м, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 1,14-1,10 (м, 3H), 0,62-0,60 (м, 2H), 0,43-0,33 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 351,19; найдено: 351,92 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00182] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азетидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 48)



[00183] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bg. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,66 -10,60 (м, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,10 (т, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32-7,15 (м, 3H), 7,01 (т, $J=9,1$ Гц, 2H), 5,25-5,23 (м, 1H), 5,09 (п, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 4,50-4,47 (м, 1H), 4,32-4,30 (м, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,14 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,77-1,56 (м, 6H), 1,27-1,05 (м, 2H), 0,95 (q, $J=12,4$ Гц, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 379,23; найдено: 380,30 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00184] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилазетидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 125)



[00185] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bh. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,51 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 3H), 6,75 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,84 (с, 3H), 3,74 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,14 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,93-1,91 (м, 1H), 0,35-0,34 (м, 2H), 0,24-0,22 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 323,16; найдено: 323,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00186] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 126)



[00187] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8bi. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,55 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 3H), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,99-4,95 (м, 1H), 4,60 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,39 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,90-3,87 (м, 2H), 3,32-3,27 (м, 3H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: 339,16; найдено: 340,15 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 [00188] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-(пирролидин-3-илокси)бензамида гидрохлорида (соединение 49)



[00189] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 7c. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,69 (с, 2H), 9,60-9,49 (м, 1H), 8,01 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,99 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,66 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,26 (с, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 4H), 2,26-2,16 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 297,15; найдено: 298,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 [00190] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 50)



[00191] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ca. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,90 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,37- 7,33 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,13-7,09 (м, 2H), 5,31- 5,25 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 2H), 2,88-2,85 (м, 3H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 311,16; найдено: 311,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 [00192] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 51)



[00193] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8cb. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,73 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31-7,06 (м, 5H), 5,27 (с, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 3H), 3,09-3,07 (м, 2H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,25-1,98 (м, 2H), 1,04-0,99 (м, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 353,21; найдено: 354,25 ($\text{M}+1$)⁺.

15 [00194] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 52)



[00195] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

25 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8cc. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,34 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,12 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,11 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,33-5,21 (м, 1H), 4,15-4,11 (м, 1H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,57-3,16 (м, 4H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,29-1,17 (м, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: 369,21; найдено: 370,15 ($\text{M}+1$)⁺.

30 [00196] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпирролидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 53)



40 [00197] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8cd. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,30-10,20 (м, 1H), 9,57 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,82-2,68 (м, 5H), 2,34-2,26 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,07-0,88 (м, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 367,23; найдено: 368,00 ($\text{M}+1$)⁺.

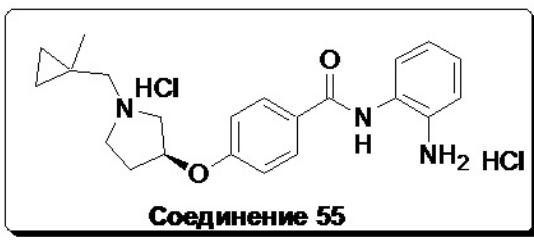
45 [00198] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 54)



[00199] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ce. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 11,04-10,66 (м, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,12-8,08 (м, 2H), 7,45 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 3H), 7,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,30-5,26 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,74-3,71 (м, 1H), 3,39-3,06 (м, 4H), 2,41-2,32 (м, 1H), 2,26-2,04 (м, 1H), 1,14-1,12 (м, 1H), 0,67-0,55 (м, 2H), 0,42-0,40 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 351,19; найдено: 352,20 ($\text{M}+1$) $^+$.

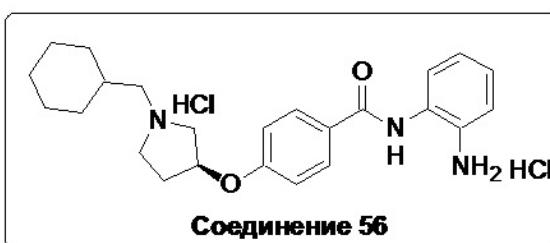
[00200] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклоопропил)метил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 55)



[00201] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

25 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8cf. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,89 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,14-8,11 (м, 2H), 7,51 -7,49 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,26-5,23 (м, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,73-3,60 (м, 3H), 3,27-3,12 (м, 4H), 2,21-2,16 (м, 1H), 1,22 (с, 3H), 0,66-0,58 (м, 2H), 0,45 -0,43 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 365,21; найдено: 365,85 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00202] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 56)



[00203] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

40 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8cg. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,70 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,11 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,78-5,45 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,78-3,66 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,31-3,14 (м, 2H), 3,12-2,98 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,91-1,58 (м, 6H), 1,35-1,03 (м, 3H), 0,98-0,94 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 393,24; найдено:

45 394,35 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00204] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклоопропилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 127)



[00205] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ch. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 11,61-11,15 (м, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,33-7,07 (м, 5H), 5,34-5,23 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 2H), 2,99-2,97 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 2H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,81-0,79 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 337,18; найдено: 337,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00206] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 128)



[00207] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ci. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,53 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04-6,91 (м, 2H), 6,77 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 5,06-5,03 (м, 1H), 4,92-4,87 (м, 2H), 4,59 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,49 (q, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,72-3,68 (м, 1H), 3,07-2,54 (м, 3H), 2,67-2,33 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 353,17; найдено: 354,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00208] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-(пирролидин-3-илокси)бензамида гидрохлорида (соединение 57)



[00209] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 7d. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,60 (с, 1H), 9,45 (с, 2H), 8,00 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,96 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,27-5,24 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 2H), 3,53-3,48 (м, 1H), 3,37-3,21 (м, 3H), 2,32-2,08 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 297,15; найдено: 298,15($\text{M}+1$) $^+$.

[00210] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 58)



[00211] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8da. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 3H), 6,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,43-2,25 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,79-1,75 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 311,16; найдено: 312,15 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 [00212] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 59)



[00213] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

25 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8db. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,85 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 2H), 7,13-7,11 (м, 2H), 5,28-5,25 (м, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,31-3,14 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 2H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,21-2,04 (м, 1H), 0,99 (д, $J=5,2$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 353,21; найдено:

30 354,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00214] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 60)



40 [00215] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8dc. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,23 (шс, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 5H), 7,05-7,01 (м, 1H), 5,26-5,23 (м, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 2H), 3,47-3,23 (м, 4H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,24-2,09 (м, 1H), 1,25 (д, $J=5,8$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: 369,21; найдено: 370,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

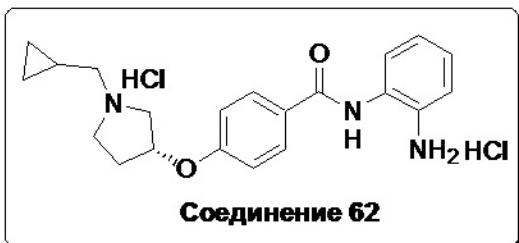
[00216] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпирролидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 61)



[00217] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8dd. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 9,52 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,08-3,03 (м, 1H), 2,86-2,68 (м, 2H), 2,61-2,59 (м, 1H), 2,34-2,20 (м, 3H), 1,86-1,73 (м, 1H), 0,88 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 367,23; найдено: 368,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 [00218] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 62)



[00219] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

20 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8de. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 11,28-10,86 (м, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,08 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 2H), 7,10 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07-7,00 (м, 1H), 5,29-5,27 (м, 1H), 4,05-4,01 (м, 1H), 3,70-3,66 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 2H), 3,33-3,00 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,16-1,09 (м, 1H), 0,63-0,58 (м, 2H), 0,44 -0,39 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 351,19; найдено: 352,19 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 [00220] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексилметил)метил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 63)



35 [00221] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8df. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,87 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,13-8,09 (м, 2H), 7,51-7,42 (м, 1H), 7,34-7,06 (м, 5H), 5,26-5,24 (м, 1H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,73-3,58 (м, 3H), 3,30-3,12 (м, 3H), 2,33-2,16 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 0,69-0,52 (м, 2H), 0,50-0,38 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 365,21; найдено: 366,34 ($\text{M}+1$) $^+$.

40 [00222] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 64)



[00223] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8dg. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,87 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,13 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 2H), 5,27-5,25 (м, 1H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,58-3,56 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,08 -3,06 (м, 2H), 2,21-2,13 (м, 1H), 1,92-1,58 (м, 6H), 1,25-1,11 (м, 3H), 0,97-0,95 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 393,24; найдено: 394,35 ($\text{M}+1$) $^+$.

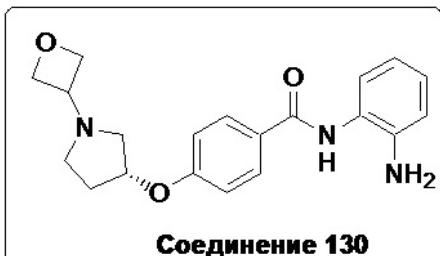
[00224] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилпирролидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 129)



[00225] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8dh. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10-6,91 (м, 3H), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63-6,54 (м, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,88-2,72 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 1H), 2,33-2,28 (м, 1H), 1,82-1,62 (м, 2H), 0,46-0,26 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 337,18; найдено: 338,05 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00226] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)бензамида (соединение 130)



[00227] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8di. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,15 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03-6,91 (м, 3H), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,02-4,98 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,57 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 4,49-4,43 (м, 2H), 3,63 (п, $J=6,2$ Гц, 1H), 2,90-2,86 (м, 1H), 2,76-2,60 (м, 2H), 2,49-2,26 (м, 2H), 1,84 -1,80 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 353,17; найдено: 354,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00228] Синтез N-(2-аминофенил)-4-(пиперидин-4-илокси)бензамида гидрохлорида

(соединение 65)



[00229] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 7e. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15-7,09 (м, 3H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,61-6,57 (м, 1H), 4,80-4,76 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,11-3,05 (м, 2H), 2,16-2,12 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: 311,16; 15 найдено: 311,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00230] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 66)



[00231] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

25 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ea. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,68 (с, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,01-7,99 (м, 2H), 7,20-7,07 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,82 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,64 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 2H), 2,80-2,69 (м, 3H), 2,21-2,02 (м, 3H), 1,96-1,92 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 325,18; найдено: 325,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00232] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 67)



[00233] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

40 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8eb. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,14 (с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,42 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 5H), 4,95-4,80 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,19-2,88 (м, 4H), 2,37-2,20 (м, 2H), 2,19-1,99 (м, 3H), 1,01-0,99 (м, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 367,23; 45 найдено: 368,23 ($\text{M}+1$) $^+$.

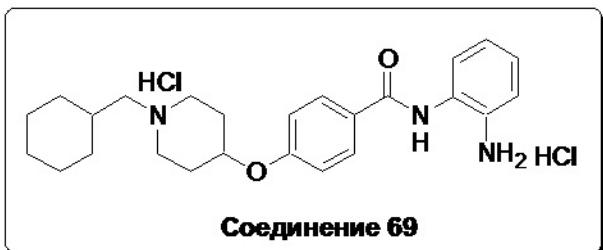
[00234] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 68)



[00235] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ef. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 -10,36 (м, 2H), 8,14-8,10 (м, 2H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 4,92-4,90 (м, 1H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,43-3,32 (м, 1H), 3,20-2,98 (м, 4H), 2,40-1,99 (м, 4H), 1,22 (с, 3H), 0,63-0,62 (м, 2H), 0,48 -0,46 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$: 379,23; найдено: 380,32 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 [00236] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 69)



[00237] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

25 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8eg. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,14-8,07 (м, 2H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 4,91-4,69 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,12-3,05 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,38-2,19 (м, 2H), 2,11-2,01 (м, 2H), 1,86-1,82 (м, 3H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,35-1,33 (м, 2H), 1,15-1,12 (м, 1H), 0,98-0,95 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$: 407,26; найдено: 408,24 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 [00238] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилпиперидин-4-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 131)



[00239] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

40 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8eh. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (с, 1H), 8,15-8,08 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,22-7,10 (м, 2H), 4,91 (с, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,37-3,27 (м, 3H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 2H), 1,18-1,15 (м, 2H), 0,83-0,76 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 351,19; найдено: 352,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 [00240] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 132)



[00241] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

10 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ei. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,52 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,96 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,88-4,86 (м, 2H), 4,56-4,52 (м, 3H), 4,43 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,44-3,42 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 2H), 2,13-2,14 (м, 2H), 2,04-1,88 (м, 2H), 1,70-1,65 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$: 367,19; найдено: 368 ($\text{M}+1$)⁺.

15 [00242] Синтез 4-((1-(((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)окси)-N-(2-аминофенил)бензамида дигидрохлорида (соединение 133)



[00243] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

25 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ej. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,34 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,30-7,06 (м, 4H), 4,90-4,82 (м, 1H), 4,364-3,47 (м, 1H), 3,46-3,33 (м, 1H), 3,28-3,10 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,33-2,16 (м, 3H), 1,98-1,96 (м, 5H), 1,76-1,63 (м, 14H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$: 459,29; найдено: 459,95 ($\text{M}+1$)⁺.

30 [00244] Синтез 4-((8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)-N-(2-аминофенил)бензамида гидрохлорида (соединение 70)



[00245] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

40 описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 7f. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,57 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 3H), 6,97 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,60 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,94-4,81 (м, 3H), 4,14-4,02 (м, 2H), 2,27-2,23 (м, 2H), 2,11-2,09 (м, 1H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,91-1,83 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 337,18; найдено: 338,14 ($\text{M}+1$)⁺.

45 [00246] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 71)



[00247] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8fa. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,89 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,40 -7,36 (м, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 7,16 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,95-4,90 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,34-2,12 (м, 8H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 351,19; найдено: 352,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00248] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 72)



[00249] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8fb. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,41 (с, 1H), 9,97-9,89 (м, 1H), 8,11 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,17 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,80 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,39-2,30 (м, 4H), 2,18-2,10 (м, 5H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 393,24; найдено: 392,20 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00250] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 73)



[00251] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8fc. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,34 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,16 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 4,95-4,92 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,00 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,44 (т, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,33-2,05 (м, 6H), 1,29 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: 409,24; найдено: 409,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00252] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-неопентил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 74)



[00253] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Сbz, используя соединение 8fd. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,12 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,42 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,96-4,92 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 2,89-2,87 (м, 2H), 2,31-2,13 (м, 8H), 1,11 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$: 407,26; найдено: 407,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00254] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-(циклопропилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 75)



[00255] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8fe. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,09 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,17 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,96-4,92 (м, 1H), 4,16-4,13 (м, 2H), 2,89-2,85 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 4H), 2,19-2,13 (м, 4H), 1,25-1,20 (м, 1H), 0,64-0,61 (м, 2H), 0,46-0,39 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для C₂₄H₂₉N₃O₂: 391,23; найдено: 392,20 (M+1)⁺.

[00256] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-((1-метилциклогексил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 76)



[00257] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу.

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8ff. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,30 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,37-7,22 (м, 3H), 7,21-7,13 (м, 2H), 5,06-4,91 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,91 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,41-2,11 (м, 8H), 1,22 (с, 3H), 0,69-0,57 (м, 2H), 0,46 -0,44 (м, 2H); ЖХМС , рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 405,24; найдено: 406,36 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 [00258] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-(циклогексилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)окси)бензамида дигидрохлорида (соединение 77)

5



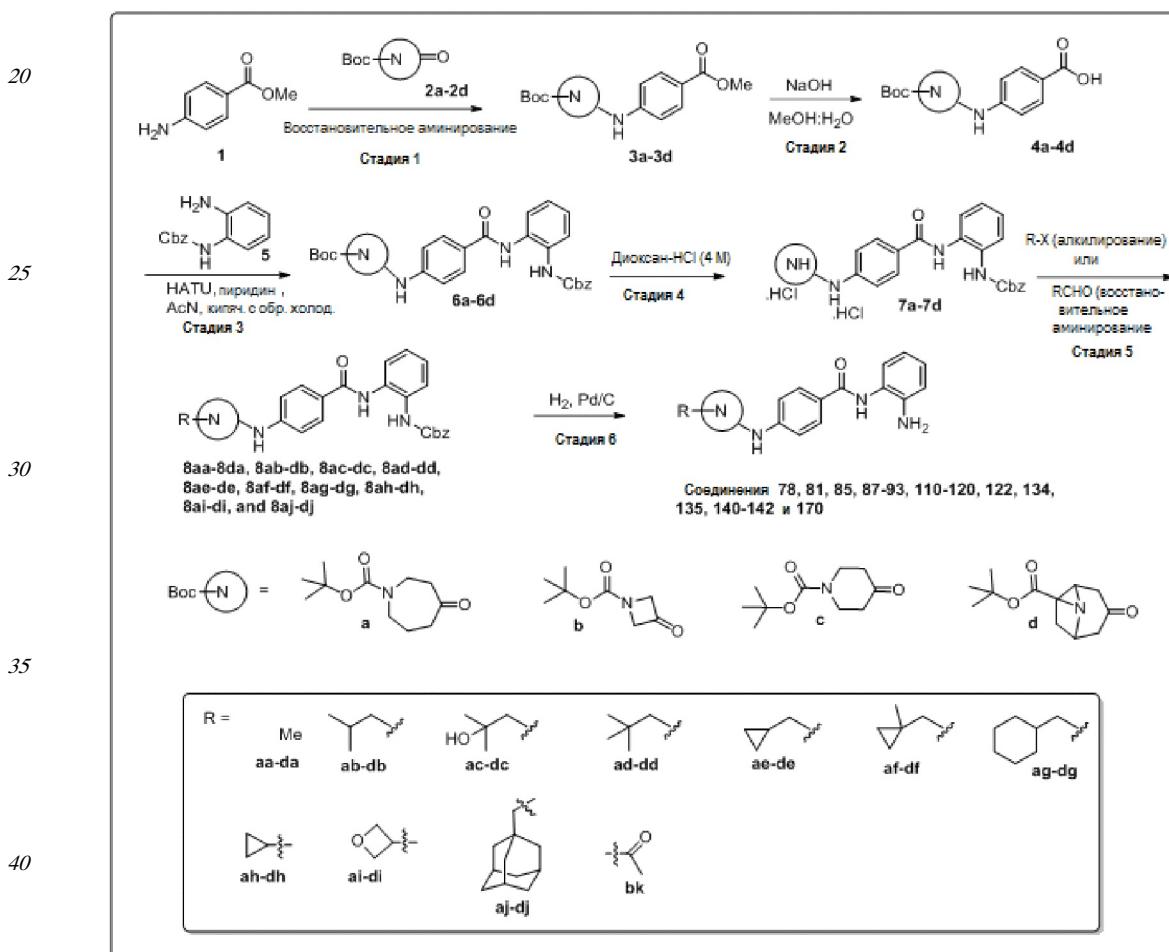
[00259] Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу,

описанному выше для снятия защиты Cbz, используя соединение 8fg. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,29 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 8,07 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,02-4,00 (м, 2H), 2,79-2,75 (м, 2H), 2,27-2,11 (м, 8H), 1,85-1,76 (м, 3H), 1,69-1,59 (м, 3H), 1,31-1,08 (м, 3H), 1,02-0,96 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$: 433,27; найдено: 434,45 ($\text{M}+1$)⁺.

Синтез соединений 78, 81, 85, 87-93, 110-120, 122, 134, 135, 140-142 и 170

[00260] Синтез соединений 78, 81, 85, 87-93, 110-120, 122, 134, 135, 140-142 и 170 в общих чертах описан на следующей схеме D:

Схема D



[00261] Общий способ восстановительного аминирования: Способ A: К

перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и соответствующего альдегида (1,2 экв.) в ДХМ добавляли уксусную кислоту (6 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (3 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой.

Органические слои отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

⁵ [00262] *Способ В:* К перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и соответствующего альдегида (1,2 экв.) в ДХЭ/ДХМ добавляли тетра-изопропоксид титана ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$) (1,5 экв.), AcOH (1,5 экв.) при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли STAB (1,5 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали полученную смесь через слой целита. Фильтрат концентрировали, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

¹⁰ [00263] *Общий способ гидролиза сложного эфира:* К перемешанному раствору сложноэфирного соединения в смеси метанола: воды (1:1) добавляли NaOH (1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную выше смесь нагревали до 90°C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток диэтиловым эфиром, затем обрабатывали водой. Водный слой нейтрализовали до $\text{pH}=7$, используя 1 н. HCl при 0°C . Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

¹⁵ [00264] *Общий способ амидного связывания:* К перемешанному раствору кислотного соединения (1 экв.) и соответствующего аминосоединения (1,1 экв.) в АСН добавляли пиридин (5 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80°C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

²⁰ [00265] *Общий способ снятия защиты Вос:* К перемешанному раствору Вос-соединения (1 экв.) в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в диоксане при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

²⁵ [00266] *Общий способ N-алкилирования:* *Способ А:* К перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и карбоната цезия/карбоната калия (3 экв.) в ДМФА/АСН (10 об.) добавляли соответствующий алкилгалогенид (1,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение от 5 часов до 30 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле.

³⁰ [00267] *Способ В:* К раствору аминосоединения (1 экв.) в 5 об. этанола добавляли ТЕА (3 экв.), затем 2,2-диметилоксиран (2,5 экв.) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при 90°C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остыивать, концентрировали

с получением неочищенного соединения, которое очищали хроматографией Combiflash/ колоночной хроматографией на силикагеле.

[00268] Общий способ снятия защиты Cbz: К перемешанному раствору Cbz-соединения (1 экв.) в метаноле/4 М HCl в MeOH добавляли 10% Pd/C (10% мас./мас. субстрата) и 5 перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 3 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и растирали полученный остаток с диэтиловым эфиром и н-пентаном, а затем сушили под вакуумом с получением указанного в 10 заголовке соединения. Некоторые конечные соединения очищали препаративной ВЭЖХ.

[00269] Стадия 1: Синтез соединений 3a-3d: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для реакции восстановительного аминирования, используя соединение 1 и соединения 2a-2d.

[00270] Стадия 2: Синтез соединений 4a-4d: Указанные в заголовке соединения 15 синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для гидролиза сложного эфира, используя соответствующие сложные эфиры 3a-3d.

[00271] Стадия 3: Синтез соединений 6a-6d: Указанные в заголовке соединения 6a-6d синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для амидного связывания, используя соединения 4a-4d и соединение 5.

[00272] Стадия 4: Синтез соединений 7a-7d: Указанные в заголовке соединения 7a-7d синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Bos, из 20 соединений 6a-6d.

[00273] Стадия 5: Синтез соединений 8aa-8da, 8ab-db, 8ac-dc, 8ad-dd, 8ae-de, 8af-df, 8ag-dg, 8ah-dh, 8ai-di и 8aj-dj: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему 25 способу, описанному на схеме D для N-алкилирования или восстановительного аминирования.

30

35

40

45

№	Структура	R
5	8ac	
	8ag	
10	8ba	Me
15	8bb	
20	8bc	
25	8bd	
	8be	
	8bf	
30	8bg	
35	8bh	
	8bi	
40	8bk	-COCH ₃

	№	Структура	R
5	8ca		Me
	8cb		
10	8cf		
	8cg		
15	8ch		
	8ci		
20	8cj		
25	№	Структура	R
	8da		Me
30	8db		
	8dc		
35	8dd		
	8de		
40	8dg		

[00274] Стадия 6: Синтез соединений 78, 81, 85, 87-93, 110-120, 122, 134, 135, 140-142 и 170:

Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz.

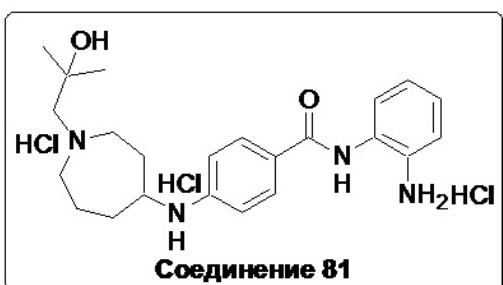
[00275] Синтез N-(2-аминофенил)-4-(азепан-4-иламино)бензамида три(2,2,2-трифторацетата) (соединение 78)



[00276] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 7a по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,59 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,11 -7,06 (м, 1H), 7,00 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,89 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,29-3,03 (м, 3H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,96-1,68 (м, 3H), 1,64-1,50 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: 324,20; найдено: 324,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 [00277] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азепан-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 81)



25 [00278] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ac по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (с, 1H), 9,49 (шс, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,54 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,24 (м, 3H), 6,67 (дд, $J=13,6, 8,5$ Гц, 2H), 3,47-3,43 (м, 1H), 3,63-3,39 (м, 3H), 3,33-3,03 (м, 4H), 2,07-1,96 (м, 5H), 1,58-1,55 (м, 1H), 1,26 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$: 396,25; найдено: 397,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00279] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)бензамида (соединение 85)



40 [00280] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ag по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61-6,57 (м, 3H), 6,20-6,15 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,62-3,58 (м, 1H), 2,96-2,93 (м, 2H), 2,33-1,91 (м, 4H), 1,77-1,62 (м, 11H), 1,22-0,93 (м, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$: 420,29; найдено: 420,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00281] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-метилазетидин-3-ил)амино)бензамида трис

(2,2,2-трифторацетата) (соединение 87)



[00282] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ba по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,98-9,86 (м, 1H), 9,54 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,07-6,82 (м, 3H), 6,76 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,64-6,54 (м, 2H), 4,68-4,52 (м, 2H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,23-4,20 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 2,93-2,88 (м, 3H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$: 296,16;15 найдено: 296,90 ($\text{M}+1$)⁺.

[00283] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазетидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 88)



[00284] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bb по общему

25 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) δ 10,63 (шс, 1H), 10,15 (с, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 6,65-6,62 (м, 1H), 4,59-4,52 (м, 2H), 4,41-4,31 (м, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,17-3,07 (м, 2H), 1,95-1,88 (м, 1H), 0,96-0,93 (м, 6H); ЖХМС, рассчитано30 для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: 338,21; найдено: 338,85 ($\text{M}+1$)⁺.

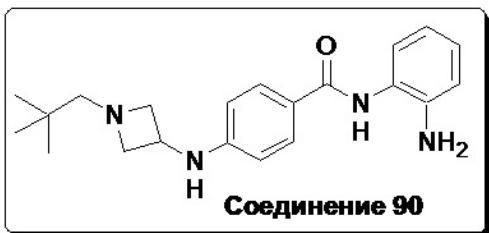
[00285] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)азетидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 89)



[00286] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bc по общему

40 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67-6,50 (м, 4H), 4,81 (с, 2H), 4,07-3,96 (м, 2H), 3,75 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,35 (с, 2H), 1,05 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$: 354,21;45 найдено: 354,90 ($\text{M}+1$)⁺.

[00287] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилазетидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 90)



[00288] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bd по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,63-6,51 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,75-3,73 (м, 2H), 2,91-2,89 (м, 2H), 2,21 (с, 2H), 0,84 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$: 352,23; найдено: 353,25 ($\text{M}+1$)⁺.

[00289] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азетидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 91)



[00290] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8be по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,92 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,67-6,62 (м, 2H), 4,60-4,49 (м, 2H), 4,47-4,24 (м, 2H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 2H), 1,02-1,00 (м, 1H), 0,62-0,50 (м, 2H), 0,41-0,37 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: 336,20; найдено: 336,95 ($\text{M}+1$)⁺.

[00291] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексил)метил)азетидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 92)



[00292] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bf по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,28 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,68-6,51 (м, 3H), 4,81 (с, 2H), 4,05-4,03 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,26-2,24 (м, 2H), 1,02 (с, 3H), 0,28-0,19 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: 350,21; найдено: 351,25 ($\text{M}+1$)⁺.

[00293] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азетидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 93)



[00294] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bg по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,25 (м, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,19-7,08 (м, 1H), 6,93-6,90 (м, 1H), 6,78-6,71 (м, 1H), 6,66-6,49 (м, 3H), 4,79 (с, 2H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,64-3,60 (м, 2H), 2,79-2,75 (м, 2H), 2,26-2,23 (м, 2H), 1,69-1,60 (м, 5H), 1,22-1,08 (м, 4H), 0,88-0,82 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 378,24; найдено: 378,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 [00295] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилазетидин-3-il)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 134)



[00296] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bh по общему

25 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,43 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,31 (с, 2H), 7,95 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,44-7,21 (м, 2H), 6,66-6,63 (м, 2H), 4,59-3,92 (м, 6H), 3,10-3,05 (м, 1H), 0,94-0,78 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 322,18; найдено: 323,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 [00297] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-il)амино)бензамида (соединение 135)



[00298] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bi по общему

40 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15-7,12 (м, 1H), 6,98-6,80 (м, 1H), 6,77-6,71 (м, 2H), 6,65-6,55 (м, 3H), 4,81 (с, 2H), 4,61-4,44 (м, 2H), 4,39 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,22-4,11 (м, 1H), 3,87-3,72 (м, 1H), 3,68 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,98 (т, $J=6,8$ Гц, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 338,17; найдено: 339 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 [00299] Синтез 4-((1-ацетил-азетидин-3-il)амино)-N-(2-аминофенил)бензамида (соединение 170)



[00300] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8bk** по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (с, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,15-7,12 (м, 1H), 6,98-6,83 (м, 2H), 6,77-6,75 (м, 1H), 6,63-6,55 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,55-4,48 (м, 1H), 4,35-4,23 (м, 2H), 3,89-3,86 (м, 1H), 3,74-3,64 (м, 1H), 1,77 (с, 3H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: 324,16; найдено: 325,05 (M+1) $^+$.

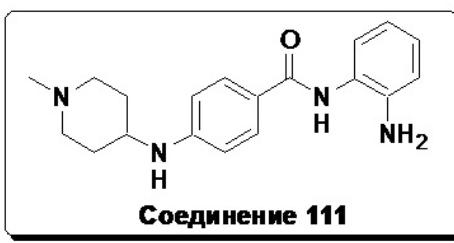
15 [00301] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)бензамида дигидрохлорида (соединение 110)



[00302] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **7c** по общему

25 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) δ 10,09 (с, 1H), 9,02-8,98 (м, 2H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,39 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,70 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 2H), 3,07-2,93 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 310,18; найдено: 311,11 (M+1) $^+$.

30 [00303] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 111)



[00304] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8ca** по общему

40 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,64-6,54 (м, 3H), 6,15-6,08 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,27-2,21 (м, 5H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,77-1,58 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: 324,20; найдено: 324,90 (M+1) $^+$.

45 [00305] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 112)



[00306] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8cb по общему

¹⁰ способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,27 (с, 2H), 7,98 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,59 (дд, $J=27,4, 7,9$ Гц, 2H), 7,43 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,85-3,83 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,05-2,83 (м, 4H), 2,22 -1,90 (м, 5H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 366,24; найдено: 367,30 ($\text{M}+1$)⁺.

15 [00307] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексил)метил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 113)



[00308] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8cf по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 - CD_3OD , δ 10,19-10,13 (м, 2H), 7,94 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,21 (м, 3H), 6,77-6,68 (м, 2H), 3,58-3,32 (м, 3H), 3,05-2,98 (м, 4H), 2,20-2,07 (м, 2H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,21 (с, 3H), 0,48-0,35 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 378,24; найдено: 378,80 (M+1)⁺.

30 [00309] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 114)



[00310] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8cg по общему 40 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,27 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,64-6,54 (м, 3H), 6,15-6,08 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,33-3,29 (м, 1H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,07-1,88 (м, 6H), 1,74-1,64 (м, 4H), 1,45-1,38 (м, 3H), 1,23-1,08 (м, 4H), 0,84-0,81 (м, 2H); KXMC , рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$: 406,27; найдено: 407,45 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00311] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилпропилпиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 140)



[00312] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ch по общему

¹⁰ способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,80-10,64 (м, 1H), 10,19 (с, 1H), 7,94 (д, *J*=5,2 Гц, 2H), 7,60-7,30 (м, 4H), 6,81-6,69 (м, 2H), 3,67-3,48 (м, 3H), 3,47-3,14 (м, 3H), 2,75-2,73 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,18-1,15 (м, 2H), 0,80-0,75 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для C₂₁H₂₆N₄O: 350,21;

найдено: 351,00 (M+1)⁺.

15 [00313] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 141)



[00314] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8сi по общему

²⁵ способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,26 (с, 1H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,11 (д, J =7,6 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 6,76-6,73 (м, 1H), 6,60-6,56 (м, 3H), 6,15-6,13 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,51 (т, J =6,4 Гц, 2H), 4,40 (т, J =6,0 Гц, 2H), 4,13-4,09 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 1,92-1,88 (м, 4H), 1,44-1,35 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для C₂₁H₂₆N₄O₂: 366,21; найдено: 366,95 (M+1)⁺.

[00315] Синтез 4-((1-(((3r,5r,7r)-адамантан-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)амино)-N-(2-аминофенил)бензамида тригидрохлорида (соединение 142)



[00316] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8сј по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,06 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 7,34-7,21 (м, 2H), 6,76-6,69 (м, 2H), 3,64-3,48 (м, 2H), 3,41-3,30 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 2H), 2,19-2,16 (м, 1H), 1,99- 1,95 (м, 5H) 1,72-1,67 (м, 14H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$: 458,30; найдено: 458,85 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00317] Синтез 4-((8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-N-(2-аминофенил)бензамида (соединение 115)



[00318] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **7d** по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,62 - 6,57 (м, 3H), 6,22 - 6,21 (м, 1H), 4,90-4,80 (м, 2H), 3,76-3,62 (м, 3H), 2,22-2,16 (м, 4H), 1,87-1,81 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: 336,20; найдено: 337,15 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 [00319] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 116)



20 [00320] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8da** по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,20 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,37-7,21 (м, 3H), 6,72-6,61 (м, 2H), 6,51-6,49 (м, 1H), 3,85-3,83 (м, 2H), 3,70-3,56 (м, 1H), 2,66-2,64 (м, 3H), 2,35-2,31 (м, 3H), 2,25-2,13 (м, 2H), 2,04-2,02 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: 350,21; найдено: 350,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 [00321] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-изобутил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида (соединение 117)



30 [00322] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8db** по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,45 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,66-6,53 (м, 3H), 6,40 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,92-3,90 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 2H), 2,62-2,59 (м, 2H), 2,31-2,29 (м, 2H), 2,20-2,05 (м, 3H), 1,99-1,97 (м, 2H), 0,98 (д, $J=5,2$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: 392,26; найдено: 393,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

40 [00323] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида (соединение 118)



[00324] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8dc** по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (с, 1H), 7,81 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,96-6,94 (м, 1H), 6,78-6,76 (м, 1H), 6,64-6,59 (м, 3H), 6,41-6,39 (м, 1H), 5,35-5,32 (м, 1H), 4,85-4,83 (м, 2H), 4,06-4,04 (м, 2H), 3,59-3,57 (м, 1H), 2,99-2,96 (м, 2H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,33-2,28 (м, 2H), 2,20-2,18 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 1H), 1,28 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$: 408,25; найдено: 409,20 ($\text{M}+1$) $^+$.

10 [00325] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-неопентил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида (соединение 119)



[00326] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8dd** по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) δ 9,22 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,91 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58-6,54 (м, 3H), 5,99-5,97 (м, 1H), 3,52-3,49 (м, 1H), 3,01-2,99 (м, 2H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,95-1,89 (м, 4H), 1,77-1,75 (м, 2H), 1,68-1,64 (м, 2H), 0,83 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$: 406,27; найдено: 407,25 ($\text{M}+1$) $^+$.

25 [00327] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-(циклогексилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 120)



40 [00328] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8de** по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d6) δ 10,66 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,67-3,65 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,35-2,33 (м, 2H), 2,13-2,00 (м, 4H), 1,23-1,21 (м, 1H), 0,61-0,43 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 390,24; найдено: 391,24 ($\text{M}+1$) $^+$.

45 [00329] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((8-(циклогексилметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-

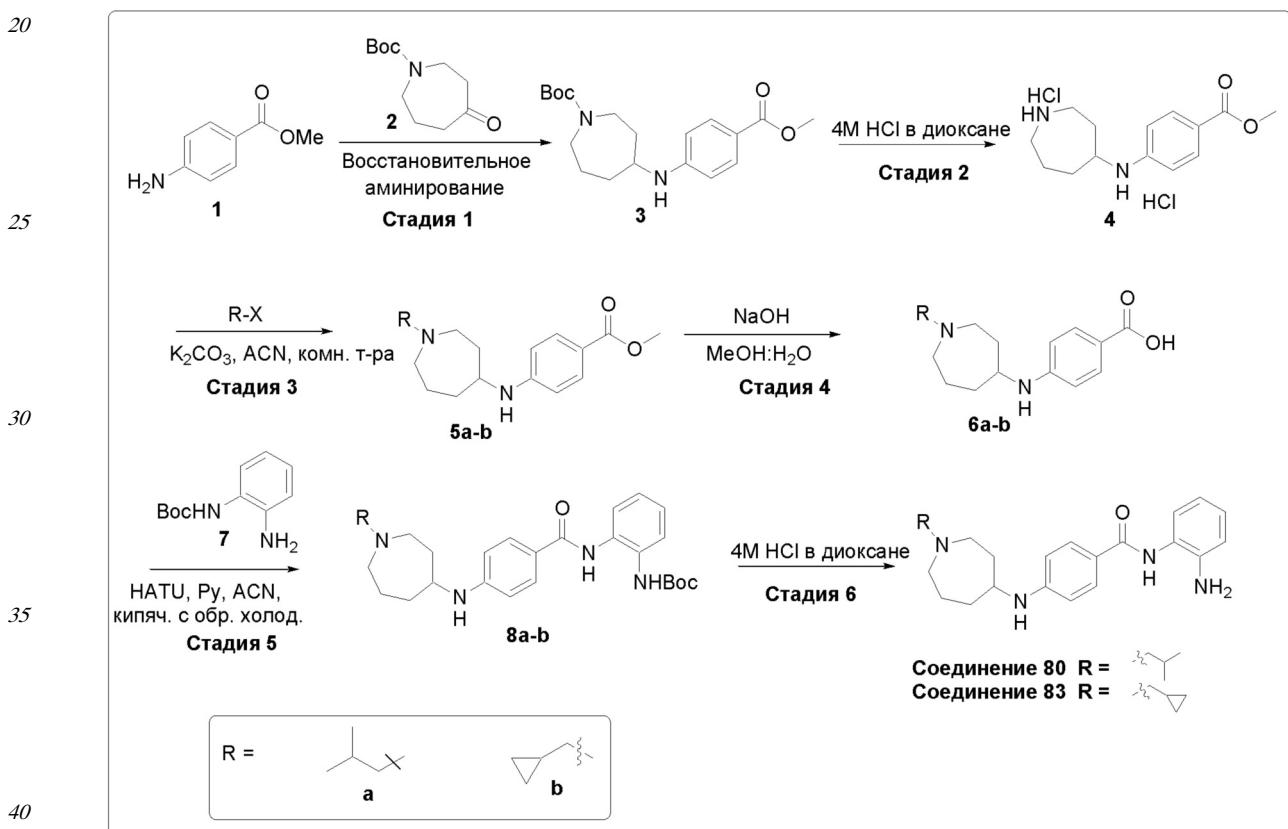
3-ил)амино)бензамида (соединение 122)



[00330] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8dg по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{ДМСО-д}6$) δ 9,26 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,60-6,54 (м, 3H), 6,03 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,81-4,79 (м, 2H), 3,53-3,51 (м, 1H), 3,08-3,06 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 4H), 1,92-1,77 (м, 6H), 1,68-1,60 (м, 4H), 1,34-1,11 (м, 5H), 0,89-0,80 (м, 2H); ЖХМС , рассчитано для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$: 432,29; найдено: 433,30 ($\text{M}^+ 1$).

[00331] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазепан-4-ил)амино)бензамида и N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединения 80 и 83)



[00332] Стадия 1: Синтез соединения 3: Указанное в заголовке соединение 3 синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для восстановительного аминирования (способ B), используя соединения 1 и 2.

[00333] Стадия 2: Синтез соединения 4: Указанное в заголовке соединение 4 синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Boc, из соединения 3.

[00334] Стадия 3: Синтез соединений 5a и 5b: Указанные в заголовке соединения 5a и 5b синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для N-алкилирования

(способ А), используя соединение 4 и соответствующие галогениды.

[00335] **Стадия 4: Синтез соединений 6a и 6b:** Указанные в заголовке соединения 6a и 6b синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для гидролиза сложного эфира, из соединений 5a-5b.

[00336] **Стадия 5: Синтез соединений 8a и 8b:** Указанные в заголовке соединения 8a и 8b синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для амидного связывания, посредством обработки соединений 6a-b соединением 7.

[00337] **Стадия 6: Синтез соединений 80 и 83:**

[00338] **Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилазепан-4-ил)амино)бензамида (соединение 80):** Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя соединение 8a, по

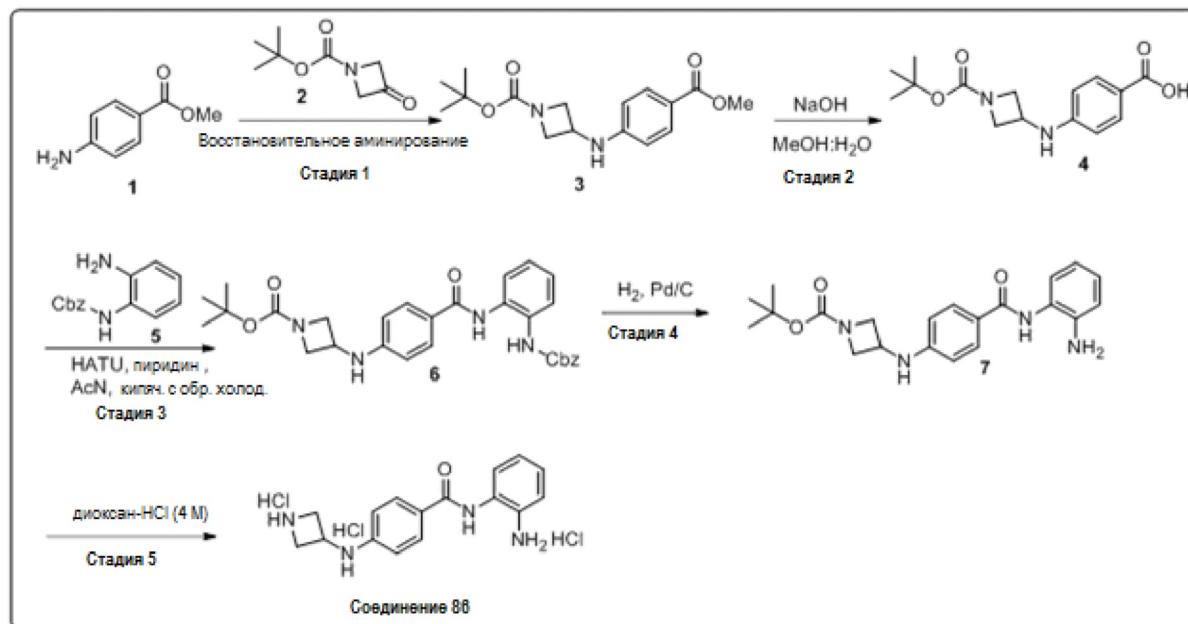
общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 6,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,63-6,51 (м, 3H), 6,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,58-3,55 (м, 1H), 2,67-2,56 (м, 5H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 1,76-1,53 (м, 4H), 0,87 (д, $J=6,4$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: 380,26; найдено: 380,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00339] **Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)азепан-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 83):**

[00340] Указанное в заголовке соединение синтезировали, используя соединение 8b, по

общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,48 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 2H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,19 (м, 3H), 6,69-6,65 (м, 2H), 4,06-4,00 (м, 2H), 3,80-3,17 (м, 3H), 3,08-2,90 (м, 2H), 2,19-1,82 (м, 5H), 1,73-1,49 (м, 1H), 1,23-1,14 (м, 1H), 0,65-0,62 (м, 2H), 0,42-0,40 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 378,24; найдено: 379,26 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00341] **Синтез N-(2-аминофенил)-4-(азетидин-3-иламино)бензамида тригидрохлорида (соединение 86):**



[00342] **Стадия 1: Синтез трет-бутил-3-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (3):** Указанное в заголовке соединение 3 синтезировали, используя соединения 1 и 2, по общему способу, описанному на схеме D для восстановительного аминирования (способ А).

[00343] **Стадия 2: Синтез 4-((1-(трет-бутилкарбонил)азетидин-3-ил)амино)бензойной кислоты (4):** Указанное в заголовке соединение 4 синтезировали из соединения 3 по

общему способу, описанному на схеме D для гидролиза сложного эфира.

[00344] Стадия 3: Синтез трет-бутил-3-((4-((2-((бензилокси)карбонил)амино)фенил)карбамоил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (6): Указанное в заголовке соединение 6 синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для амидного связывания, используя соединения 4 и 5.

[00345] Стадия 4: Синтез трет-бутил-3-((4-((2-аминофенил)карбамоил)фенил)амино)азетидин-1-карбоксилата (7): Указанное в заголовке соединение 7 синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz, используя соединение 6.

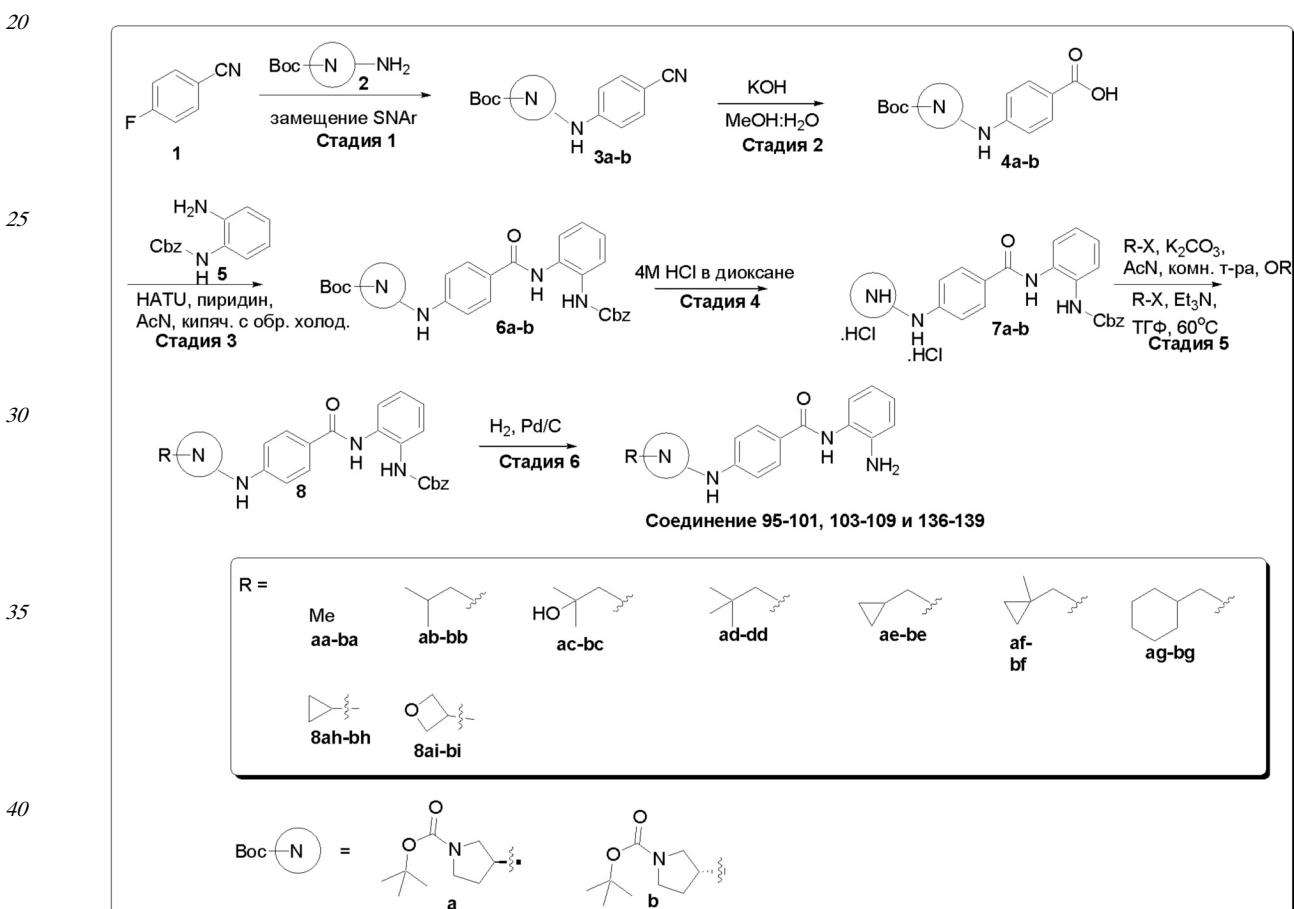
[00346] Стадия 5: Синтез N-(2-аминофенил)-4-(азетидин-3-иламино)бензамида тригидрохлорида (соединение 86)

[00347] Указанное в заголовке соединение 86 синтезировали из соединения 7 по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Boc. 1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (с, 1H), 9,19 (с, 2H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,38-7,21 (м, 3H), 6,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,47-4,42 (м, 1H), 4,30-4,28 (м, 2H), 3,86-3,82 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для C16H18N4O: 282,15; найдено: 282,90 (M+1)+.

Синтез соединений 95-101, 103-109 и 136-139

[00348] Синтез указанных соединений описан на следующей схеме E:

Схема E



[00349] Общий способ замещения SNAr: К перемешанной суспензии цианосоединения (1 экв.) и соответствующего аминосоединения (1 экв.) в ДМСО:H₂O (9:1) добавляли бикарбонат натрия (2 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 90 °C в течение 72 часов, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли

полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

⁵ [00350] Общий способ гидролиза цианосоединения: К перемешанному раствору цианосоединения (1 экв.) в метаноле (10 об.) добавляли 50% раствор KOH (водн.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 65 °C в течение 5 дней, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали и растворяли полученный остаток в минимальном количестве воды, ¹⁰ и полученную смесь нейтрализовали 6 н. раствором HCl (pH=7). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

¹⁵ [00351] **Стадия 1: Синтез соединений 3a и 3b:** Указанные в заголовке соединения 3a-3b синтезировали из соединения 1 и соответствующих соединений 2a и 2b по общему способу, описанному выше для замещения SNAr.

[00352] **Стадия 2: Синтез соединения 4:** Указанные в заголовке соединения 4a и 4b синтезировали из соединения 3a и 3b по общему способу, описанному выше для гидролиза цианосоединения.

²⁰ [00353] **Стадия 3: Синтез соединений 6a и 6b:** Указанные в заголовке соединения 6a и 6b синтезировали посредством обработки кислоты 4a и 4b соединением 5 по общему способу, описанному на схеме D для амидного связывания.

[00354] **Стадия 4: Синтез соединений 7a и 7b:** Указанные в заголовке соединения 7a и 7b синтезировали из соединения 6a и 6b по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос.

²⁵ [00355] **Стадия 5: Синтез соединений 8aa-8ai и 8ba-8bi:** Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для N-алкилирования или восстановительного аминирования соединений 7a и 7b и соответствующего алкилгалогенида или альдегида.

30

35

40

45

№	Структура	R
5	8aa	Me
10	8ab	
15	8ac	
20	8ad	
25	8ae	
30	8af	
35	8ag	
40	8ah	
45	8ai	

30

35

40

45

№	Структура	R
5	8ba	Me
8bb		
10	8bc	
15	8bd	
15	8be	
20	8bf	
20	8bg	
25	8bh	
25	8bi	

[00356] Стадия 6: Снятие защиты Cbz: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz.

[00357] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 95)



[00358] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8aa по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,34 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 1H), 6,77 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,67-6,53 (м, 3H), 4,82 (с, 2H), 4,20-4,18 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,08-3,00 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,43-2,33 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$: 310,18; найдено: 311,10 ($\text{M}+1$) $^+$.

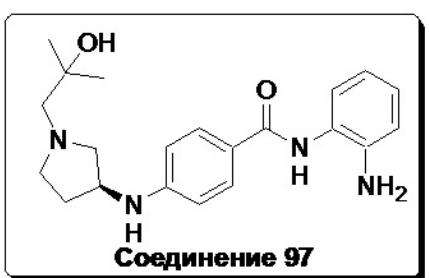
[00359] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 96)



[00360] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ab по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58-9,55 (м, 2H), 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 2H), 6,99-6,93 (м, 1H), 6,82 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,31-4,20 (м, 2H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,50-3,17 (м, 2H), 3,08-3,04 (м, 2H), 2,33-2,30 (м, 1H), 2,00-1,98 (м, 2H), 0,96 (д, $J=6,0$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$: 352,23; найдено: 352,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

15 [00361] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 97)



25 [00362] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ac по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (с, 1H), 9,62-9,60 (м, 1H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,69-6,65 (м, 2H), 5,56-5,20 (м, 2H), 4,35-4,05 (м, 2H), 3,79-3,36 (м, 3H), 3,30-3,21 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,33-2,30 (м, 1H), 1,97-1,93 (м, 1H), 1,24 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$: 368,22; найдено: 368,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 [00363] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 98)



40 [00364] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ad по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,29-10,20 (м, 2H), 7,95 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,72-6,67 (м, 2H), 4,40-4,27 (м, 2H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,84-3,71 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,26-3,17 (м, 2H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,29 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 366,24; найдено: 367,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00365] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 99)



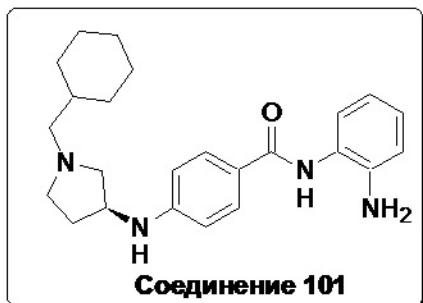
[00366] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ae по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,10 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 6,71-6,69 (м, 2H), 4,36-4,25 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,44-3,42 (м, 1H), 3,18-3,00 (м, 3H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 0,64-0,53 (м, 2H), 0,42-0,40 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: 350,21; найдено: 350,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00367] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексил)метил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 100)



[00368] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8af по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,64-6,54 (м, 3H), 6,37 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,96-3,94 (м, 1H), 2,81-2,61 (м, 2H), 2,41-2,13 (м, 5H), 1,62-1,59 (м, 1H), 1,05 (с, 3H), 0,26-0,24 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$: 364,23; найдено: 364,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00369] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 101)



[00370] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ag по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61-6,57 (м, 3H), 6,37-6,35 (м, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,95-3,93 (м, 1H), 2,77-

2,74 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,40-2,38 (м, 1H), 2,23-2,26 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,69-1,56 (м, 4H), 1,43-1,40 (м, 1H), 1,27-1,04 (м, 4H), 0,86-0,82 (м, 3H); ЖХМС, рассчитано для $C_{24}H_{32}N_4O$: 392,26; найдено: 393,00 ($M+1$)⁺.

⁵ [00371] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилпирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 136)



¹⁵ [00372] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ah по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,26 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,59-6,54 (м, 3H), 6,34 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 2,99-2,94 (м, 2H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,23-2,16 (м, 1H), 1,70-1,51 (м, 2H), 0,46-0,24 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $C_{20}H_{24}N_4O$: 336,20; найдено: 337,00 ($M+1$)⁺.

²⁰ [00373] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 137)



³⁰ [00374] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ai по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,28 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,63-6,54 (м, 3H), 6,42 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,59-4,54 (м, 2H), 4,48-4,42 (м, 2H), 3,99-3,97 (м, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,65-2,62 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 2H), 2,27-2,22 (м, 1H), 1,65-1,61 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $C_{20}H_{24}N_4O_2$:

352,19; найдено: 352,85 ($M+1$)⁺.

[00375] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 103)



⁴⁵ [00376] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8ba по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,76

(д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,64-6,57 (м, 3H), 4,81 (с, 2H), 4,21-4,18 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,44-2,32 (м, 1H), 1,90-1,86 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $C_{18}H_{22}N_4O$: 310,18; найдено: 310,85 ($M+1$)⁺.

⁵ [00377] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-изобутилпирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 104)



¹⁵ [00378] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bb по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70-10,58 (м, 1H), 9,98 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,30-7,10 (м, 3H), 7,01-6,79 (м, 1H), 6,69 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,78-3,61 (м, 1H), 3,46-3,43 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 4H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,10-1,88 (м, 2H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц, 6H); ЖХМС, рассчитано для $C_{21}H_{28}N_4O$: 352,23; найдено: 353,29 ($M+1$)⁺.

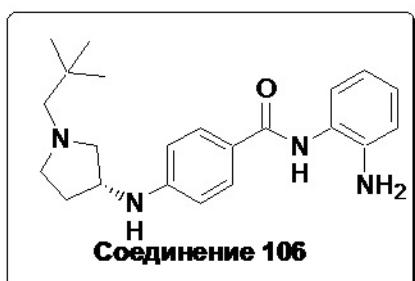
²⁰ [00379] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 105)



³⁰ [00380] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bc по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,29-10,17 (м, 2H), 7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,7, 3,3$ Гц, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 4,06-4,02 (м, 1H), 3,85-3,65 (м, 1H), 3,58-3,55 (м, 1H), 3,46-3,03 (м, 3H), 2,35-2,30 (м, 1H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,26 (с, 6H); ЖХМС, рассчитано для $C_{21}H_{28}N_4O_2$: 368,22; найдено: 369 ($M+1$)⁺.

³⁵ [00381] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 106)



⁴⁵ [00382] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bd по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 1H), 6,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,64-6,54 (м, 3H), 6,36-6,34 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,96-3,93 (м, 1H), 2,96-2,62 (м, 3H), 2,26-2,20 (м, 4H), 1,62 -1,58 (м, 1H), 0,88 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для
5 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$: 366,24; найдено: 366,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00383] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 107)



[00384] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8be по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,09-11,02 (м, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,60-7,46 (м, 2H), 7,40-7,30 (м, 2H), 6,72-6,65 (м, 2H), 4,35-4,24 (м, 1H), 3,363-3,55 (м, 1H), 3,44-3,40 (м, 1H), 3,18-2,93 (м, 4H), 2,32-2,30 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 1H), 1,14-1,11 (м, 1H), 0,60-0,56 (м, 2H), 0,44-0,37 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: 350,21; найдено: 351,00 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00385] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-((1-метилциклогексил)метил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 108)



[00386] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 8bf по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,23 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J=7,6$, 1H), 6,73 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,61-6,51 (м, 3H), 6,32 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,93-3,91 (м, 1H), 2,79-2,59 (м, 2H), 2,29-2,15 (м, 2H), 2,29-2,12 (м, 3H), 1,60 -1,58 (м, 1H), 1,03 (с, 3H), 0,25 -0,23 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$: 364,23; найдено: 364,85 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00387] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида (соединение 109)



[00388] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8bg** по общему

10 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,60-6,56 (м, 3H), 6,35 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,95-3,92 (м, 1H), 2,78-2,75 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,76-1,60 (м, 6H), 1,45-1,40 (м, 1H), 1,23-1,08 (м, 3H), 0,85-0,82 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: 392,26; найдено: 392,90 ($\text{M}+1$) $^+$.

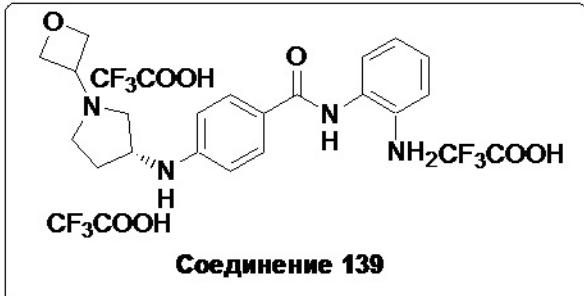
15 [00389] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-циклогексилпирролидин-3-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 138)



25 [00390] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8bh** по общему

способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,47-11,32 (м, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,71-6,67 (м, 2H), 4,40-4,21 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 2H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,03-1,88 (м, 1H), 1,09-1,06 (м, 2H), 0,80-0,77 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$: 336,20; найдено: 336,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 [00391] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-ил)амино)бензамида три(2,2,2-трифторацетата) (соединение 139)



40 [00392] Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения **8bi** по общему

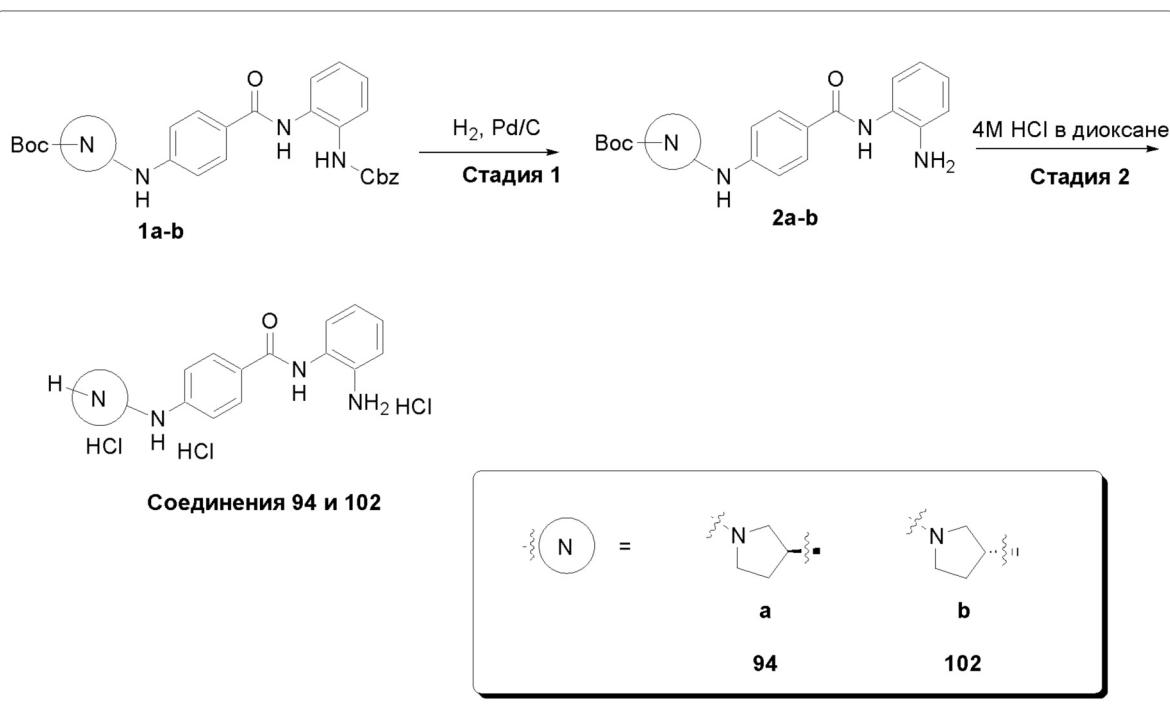
45 способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,60 (с, 1H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,78 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,66-4,64 (м, 2H), 4,57-4,53 (м, 2H), 4,29-4,27 (м, 1H), 3,75-3,15 (м, 4H), 2,02-1,98 (м, 1H); ЖХМС,

рассчитано для $C_{20}H_{24}N_4O_2$: 352,19; найдено: 353 ($M+1$)⁺.

[00393] Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-(пирролидин-3-иламино)бензамида тригидрохлорида и (R)-N-(2-аминофенил)-4-(пирролидин-3-иламино)бензамида тригидрохлорида (соединения 94 и 102)

5

10

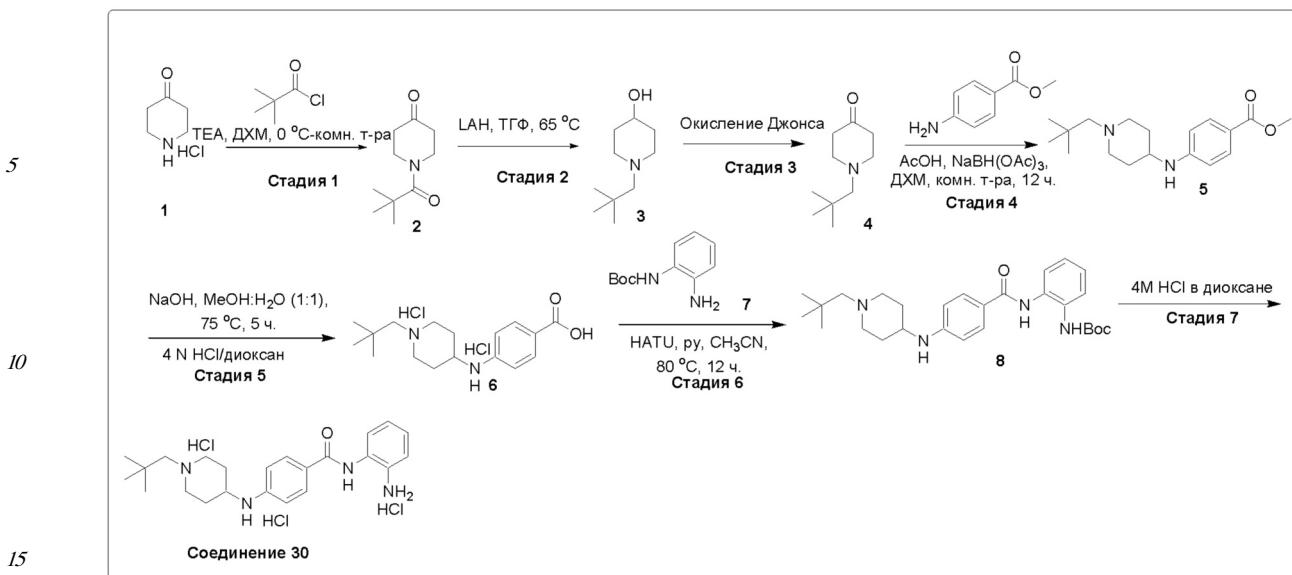


[00394] Стадия 1: Синтез соединений 2a и 2b: Указанные в заголовке соединения 2a-b синтезировали из соединений 1a-b по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Cbz.

[00395] Стадия 2: Синтез (S)-N-(2-аминофенил)-4-(пирролидин-3-иламино)бензамида тригидрохлорида (соединение 94): Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 2a по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (с, 1H), 9,30 (с, 2H), 7,93 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,51-7,42 (м, 1H), 7,38-7,21 (м, 3H), 6,70-6,67 (м, 3H), 4,21-4,19 (м, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,39-3,24 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,33-2,20 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $C_{17}H_{20}N_4O$: 296,16; найдено: 296,95 ($M+1$)⁺.

[00396] Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-(пирролидин-3-иламино)бензамида тригидрохлорида (соединение 102): Указанное в заголовке соединение синтезировали из соединения 1b по общим способам, описанным на схеме D для снятия защиты Cbz, а затем снятия защиты Вос, перемешивая в 4 М растворе HCl в 1,4-диоксане. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (с, 1H), 9,26 (с, 2H), 7,92 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 6,69 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 4,21-4,19 (м, 1H), 3,52-3,19 (м, 3H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,91-1,90 (м, 1H); ЖХМС, рассчитано для $C_{17}H_{20}N_4O$: 296,16; найдено: 297 ($M+1$)⁺.

[00397] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 30)



[00398] Стадия 1: Синтез 1-пивалоилпиперидин-4-она (2): К перемешанному раствору соединения 1 (25 г, 1 экв.) в ДХМ (200 мл) при 0 °С добавляли ТЕА (64 мл, 2,5 экв.) и пивалоилхлорид (27 мл, 1,2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения 2.

[00399] Стадия 2: Синтез 1-неопентилпиперидин-4-ола (3): К перемешанному раствору соединения 2 (10 г, 1 экв.) в сухом ТГФ (200 мл) при 0 °С медленно добавляли LAH (6,2 г, 3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0 °С, разбавляли реакционную смесь насыщенным раствором Na_2SO_4 и этилацетатом. Выпавшее в осадок твердое вещество собирали фильтрацией и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 3.

[00400] Стадия 3: Синтез 1-неопентилпиперидин-4-она (4): К перемешанному раствору соединения 3 (3 г, 1 экв.) в ацетоне (20 мл) добавляли реагент Джонса (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 4.

[00401] Стадия 4: Синтез метил-4-((1-неопентилпиперидин-4-ил)амино)бензоата (5): К перемешанному раствору соединения 4 (2,2 г, 1 экв.) и метил-4-аминобензоата (1,96 г, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли AcOH (5 мл, 6 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8,2 г, 3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия

и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 5.

[00402] Стадия 5: Синтез 4-((1-неопентилпиперидин-4-ил)амино)бензойной кислоты

дигидрохлорида (6): К перемешанному раствору соединения 5 (1,2 г, 1 экв.) в смеси 5 метанола: воды (1:1, 10 мл) добавляли NaOH (0,31 г, 2 экв.) и перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному неочищенному соединению в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали и 10 растворяли полученное твердое вещество в 20% смеси MeOH/ДХМ; фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 6.

[00403] Стадия 6: Синтез трет-бутил-(2-(4-((1-неопентилпиперидин-4-ил)амино)бензамидо)фенил)карбамата (8): К перемешанному раствору соединения 6 (0,9 г, 1 экв.) и трет-бутил-(2-аминофенил)карбамата 7 (0,6 г, 1,2 экв.) в ACN (20 мл) добавляли пиридин (1,9 мл, 15 10 экв.) и НАТУ (1,4 г, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции 20 реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 8.

[00404] Стадия 7: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-неопентилпиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 30): К перемешанному раствору соединения 8 (0,3 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (5 мл) и 25 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения 30.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,17 (с, 1H), 9,52-9,38 (м, 1H), 7,93 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,38 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 6,77-6,69 30 (м, 2H), 3,75-3,53 (м, 3H), 3,39-3,15 (м, 3H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,19-2,15 (м, 1H), 2,06-2,04 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,10 (с, 9H); ЖХМС, рассчитано для C₂₃H₃₂N₄O: 380,26; найдено: 381,15 (M+1)⁺.

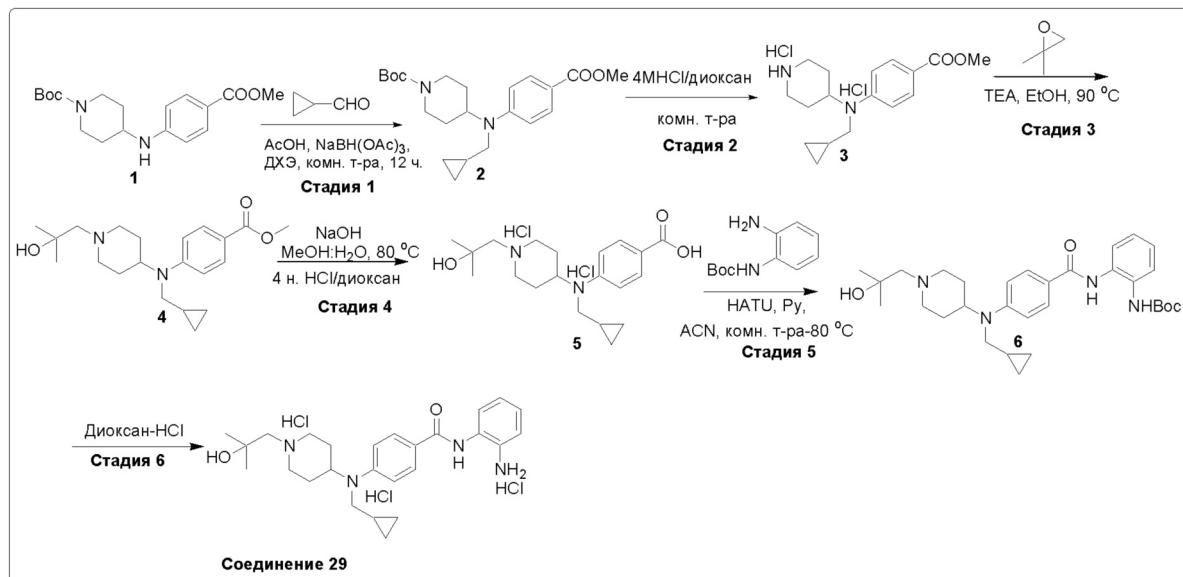
[00405] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((циклопропилметил)(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)

35 пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 29)

5

10

15



[00406] Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-((циклопропилметил)(4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2): К перемешанному раствору соединения 1 (2 г, 1 экв.) и циклопропанкарбальдегида (0,6 г, 1,5 экв.) в ДХЭ (20 мл) добавляли AcOH (2,4 мл, 6 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К полученному раствору добавляли NaBH(OAc)₃ (1,27 г, 3 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 2.

[00407] Стадия 2: Синтез метил-4-((циклопропилметил)(пиперидин-4-ил)амино)бензоата дигидрохлорида (3): К перемешанному раствору соединения 2 (0,72 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения 3.

[00408] Стадия 3: Синтез метил-4-((циклопропилметил)(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензоата (4): К перемешанному раствору соединения 3 (0,52 г, 1 экв.) в EtOH (8 мл) добавляли TEA (0,66 мл, 3 экв.) и 2,2-диметилюксисиран (0,36 мл, 2,5 экв.) и перемешивали при 90 °C в течение 6 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4.

[00409] Стадия 4: Синтез 4-((циклопропилметил)(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензойной кислоты дигидрохлорида (5): К перемешанному раствору соединения 4 (0,6 г, 1 экв.) в смеси метанола: воды (1:1, 10 мл) добавляли NaOH (0,133 г, 2 экв.) и перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции концентрировали при пониженном давлении. К полученному неочищенному соединению в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут.

Реакционную смесь концентрировали и растворяли полученное твердое вещество в 20% смеси MeOH/ДХМ; фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 5.

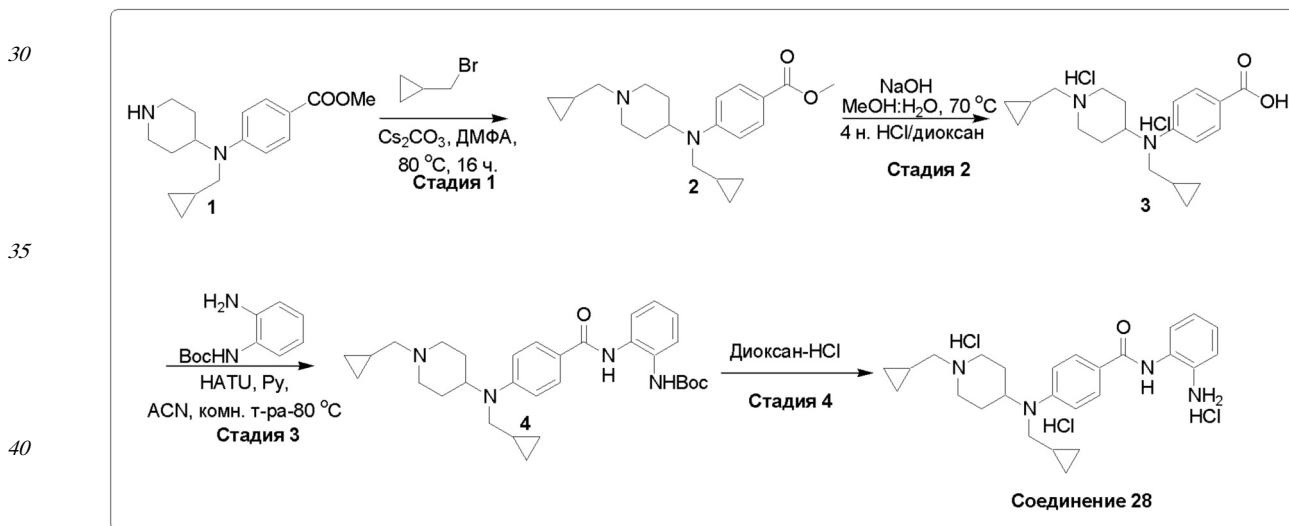
[00410] Стадия 6: Синтез трет-бутил-(2-(4-((циклопропилметил)(1-(2-гидрокси-2-

5 метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида)карбамата (6): К перемешанному раствору соединения 5 (0,59 г, 1 экв.) и трет-бутил-(2-аминофенил)карбамата (0,351 г, 1,2 экв.) в ACN (20 мл) добавляли пиридин (1,12 мл, 10 экв.) и НАТУ (0,798 г, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь 10 разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 6.

[00411] Стадия 7: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((циклопропилметил)(1-(2-гидрокси-2-

15 метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 29): К перемешанному раствору соединения 6 (0,4 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с 20 получением требуемого соединения 29. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,32 (с, 1H), 9,45-9,43 (м, 1H), 8,05 (д, J =8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J =7,2 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,00-6,98 (м, 2H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 4H), 3,10-3,08 (м, 2H), 2,45-2,32 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,21 (с, 6H), 0,99-0,97 (м, 1H), 0,54-0,51 (м, 2H), 0,36-0,34 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$: 436,28; найдено: 437,32 ($\text{M}+1$)⁺.

[00412] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((циклопропилметил)(1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 28)



[00413] Стадия 1: Синтез метил-4-((циклопропилметил)(1-(циклопропилметил)пиперидин-

45 4-ил)амино)бензоата (2): К перемешанному раствору соединения 1 (0,7 г, 1 экв.) в DMA (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,09 г, 3 экв.) и (бромметил)циклопропан (0,31 мл, 1,5 экв.) и перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над

безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 2.

[00414] Стадия 2: Синтез 4-((циклогексилметил)(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензойной кислоты дигидрохлорида (3):

К перемешанному раствору соединения 2 (0,6 г, 1 экв.) в смеси метанола: воды (1:1, 10 мл) добавляли NaOH (0,14 г, 2 экв.) и перемешивали при 80 °C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному неочищенному соединению в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в 1,4-диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут.

Реакционную смесь концентрировали и растворяли полученное твердое вещество в 20% смеси MeOH/DXM; фильтровали и концентрировали фильтрат, и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 3.

[00415] Стадия 3: Синтез трет-бутил-(2-(4-((циклогексилметил)(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида)фенил)карбамата (4):

К перемешанному раствору соединения 3 (0,6 г, 1 экв.) и трет-бутил-(2-аминофенил)карбамата (0,404 г, 1,2 экв.) в ACN (20 мл) добавляли пиридин (1,3 мл, 10 экв.) и НАТУ (0,923 г, 1,5 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой; сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения 4.

[00416] Стадия 4: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((циклогексилметил)(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 28):

К перемешанному раствору соединения 4 (0,18 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения 28. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,57 (с, 1H), 10,27-10,25 (м, 1H), 8,02 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,00-6,98 (м, 2H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,62-3,58 (м, 2H), 3,23-3,15 (м, 4H), 2,95-2,66 (м, 2H), 2,33-2,21 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,14-0,98 (м, 2H), 0,66-0,54 (м, 2H), 0,54-0,51 (м, 2H), 0,43-0,35 (м, 4H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}$: 418,27; найдено: 210,20 ($\text{M}/2+1$)⁺.

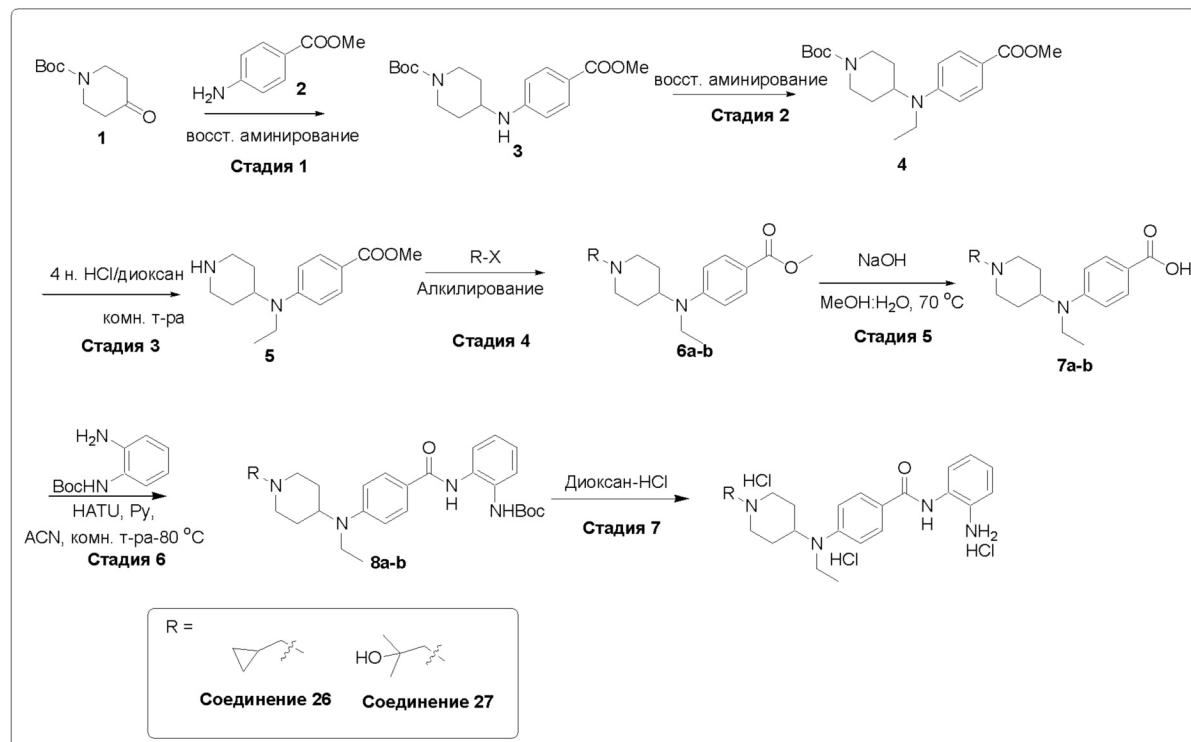
[00417] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)(этил)амино)бензамида тригидрохлорида и N-(2-аминофенил)-4-(этил(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединения 26 и 27)

5

10

15

20



R =

[00418] Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (3): Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для восстановительного аминирования (способ А).

[00419] Стадия 2: Синтез трет-бутил-4-(этил(4-(метоксикарбонил)фенил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (4): Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для восстановительного аминирования (способ А).

[00420] Стадия 3: Синтез метил-4-(этил(пиперидин-4-ил)амино)бензоата гидрохлорида (5): Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос.

[00421] Стадия 4: Синтез соединения 6a-6b: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для N-алкилирования.

[00422] Стадия 5: Синтез соединений 7a-7b: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для гидролиза сложного эфира.

[00423] Стадия 6: Синтез соединений 8a и 8b: Указанные в заголовке соединения синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для амидного связывания.

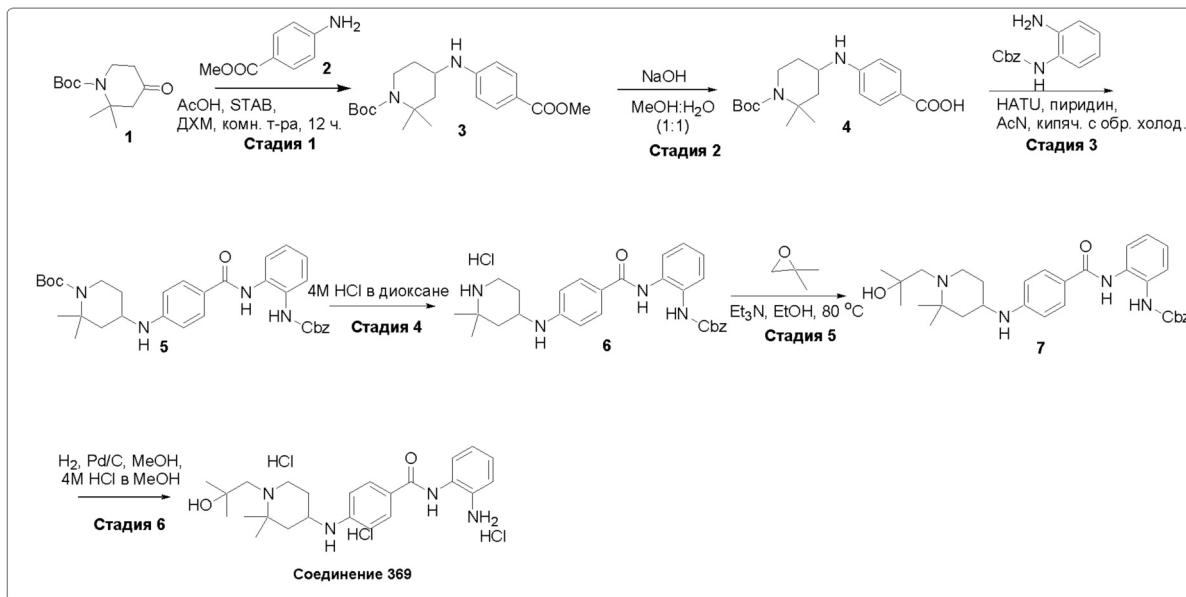
[00424] Стадия 7: Снятие защиты Вос: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)(этил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 26): Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,80 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,08-8,06 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,99-6,95 (м, 2H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 2H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,30-2,26 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,14-1,10 (м, 4H), 0,63-0,61 (м, 2H), 0,41-0,39 (м, 2H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$: 392,26; найдено: 393,25 (M^+).

[00425] Синтез N-(2-аминофенил)-4-(этил(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-

ил)амино)бензамида тригидрохлорида (соединение 27): Указанное в заголовке соединение синтезировали по общему способу, описанному на схеме D для снятия защиты Вос. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-д6) δ 10,31 (с, 1H), 9,52-9,50 (м, 1H), 8,04 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,60 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,94-6,92 (м, 2H), 4,21-4,15 (м, 1H), 3,70-3,56 (м, 2H), 3,40-3,23 (м, 4H), 3,10-3,08 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,15 (т, J =6,8 Гц, 3H); ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$: 410,27; найдено: 411,29 ($\text{M}+1$)⁺.

[00426] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-

диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 369)



[00427] Стадия 1: трет-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)-2,2-

диметилпиперидин-1-карбоксилат (3): К перемешанному раствору соединения 2 (0,8 г, 1 экв.) и соединения 1 (1,5 г, 1 экв.) в ДХМ добавляли уксусную кислоту (2,4 мл, 6 экв.)

и триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (4,2 г, 3 экв.) при комнатной температуре.

После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. Органические слои отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00428] Стадия 2: 4-((1-(трет-бутилкарбонил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)

бензойная кислота (4): К перемешанному раствору соединения 3 (0,4 г, 1 экв.) в смеси метанола:воды (1:1, 8 мл) добавляли NaOH (0,066 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ.

После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток диэтиловым эфиром, затем обрабатывали водой. Водный слой нейтрализовали до $\text{pH}=7$, используя 1 н. HCl при 0 °C. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00429] Стадия 3: трет-бутил-4-((4-((2-((бензилокси)карбонил)амино)фенил)

карбамоил)фенил)амино)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (5): К перемешанному раствору соединения 4 (0,3 г, 1 экв.) и бензил-(2-аминофенил)карбамата (0,23 г, 1,1 экв.)

в ACN (10 мл) добавляли пиридин (0,4 мл, 5 экв.) и НАТУ (0,491 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом.

5 Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

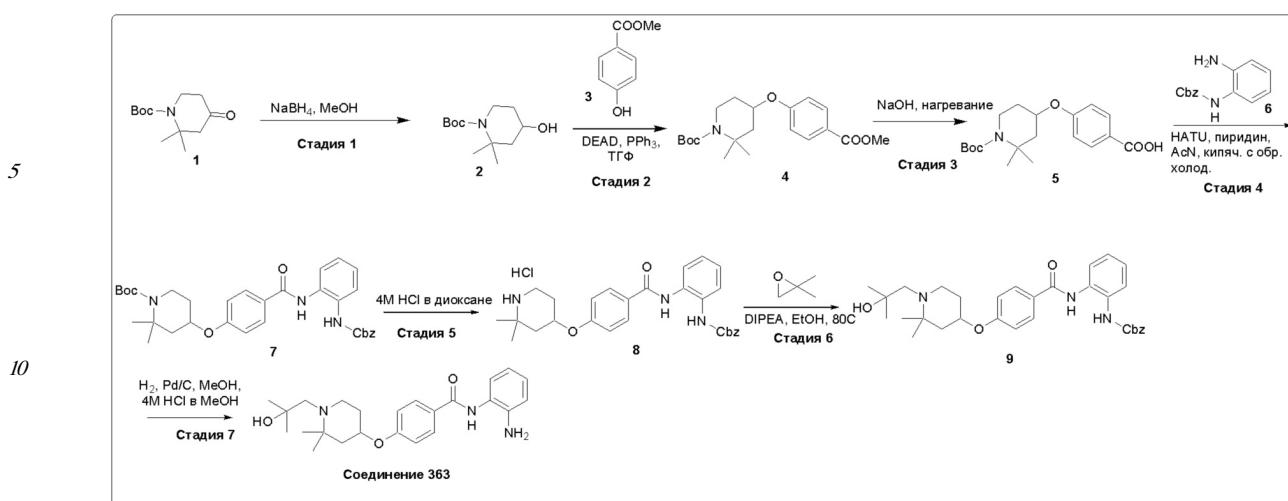
10 [00430] Стадия 4: бензил-(2-(4-((2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамидо)фенил)карбамата гидрохлорид (6): К перемешанному раствору соединения 5 (0,4 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл) при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

15 [00431] Стадия 5: бензил-(2-(4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамидо)фенил)карбамат (7): К раствору соединения 6 (0,15 г, 1 экв.) в этаноле (40 мл) добавляли TEA (0,12 мл, 3 экв.), затем 2,2-диметилоксиран (0,029 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при 90 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь 20 оставляли остывать и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

25 [00432] Стадия 6: N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамид (соединение 369): К перемешанному раствору соединения 7 (0,07 г, 1 экв.) в метаноле, 4 М HCl в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (10% мас./мас. субстрата, 50 мг) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 1 часа. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь 30 фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и растирали полученный остаток с диэтиловым эфиром и н-пентаном, а затем сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде

тригидрохлоридной соли. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,15 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,91 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,46-7,23 (м, 3H), 6,71 (д, *J*=8,5 Гц, 2H), 3,82-3,62 (м, 3H), 3,44-3,28 (м, 3H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,16-1,90 (м, 3H), 1,48-1,26 (м, 12H); ЖХМС, рассчитано для C₂₄H₃₄N₄O₂: 410,27; найдено: 411,20 (M+1)⁺.

35 [00433] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 363)



[00434] Стадия 1: трет-бутил-4-гидрокси-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (2): К перемешанному раствору соединению 1 (1,5 г, 1 экв.) в MeOH (15 мл) при 0°C добавляли NaBH4 (0,244 г, 1 экв.) и перемешивали в течение 30 минут. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой, сушили над Na2SO4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00435] Стадия 2: трет-бутил-4-(4-(метоксикарбонил)фенокси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (4): К раствору соединения 2 (1,5 г, 1 экв.) в безводном ТГФ добавляли соединение 3 (1,2 г, 1,2 экв.), затем трифенилfosфин (2,57 г, 1,5 экв.) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, медленно (по каплям) добавляли DEAD (1,7 г, 1,5 экв.) в течение 1 часа и продолжали перемешивание при комнатной температуре еще 16 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции удаляли летучие вещества под вакуумом, добавляли диэтиловый эфир и оставляли сусpenзию перемешиваться при 0 °C в течение 1-2 часов. Затем полученную реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00436] Стадия 3: 4-((1-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензойная кислота (5): К перемешанному раствору соединения 4 (0,8 г, 1 экв.) в смеси метанола:воды (1:1) добавляли NaOH (0,132 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную выше смесь нагревали до 90 °C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток диэтиловым эфиром, затем обрабатывали водой. Водный слой нейтрализовали до pH=7, используя 1 н. HCl при 0 °C. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00437] Стадия 4: трет-бутил-4-((2-((бензилокси)карбонил)амино)фенил)карбамоил)фенокси)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (7): К перемешанному раствору соединения 5 (0,65 г, 1 экв.) и соединения 6 (0,497 г, 1,1 экв.) в ACN (10 мл) добавляли пиридин (0,736 г, 5 экв.) и HATU (1,07 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и

ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной

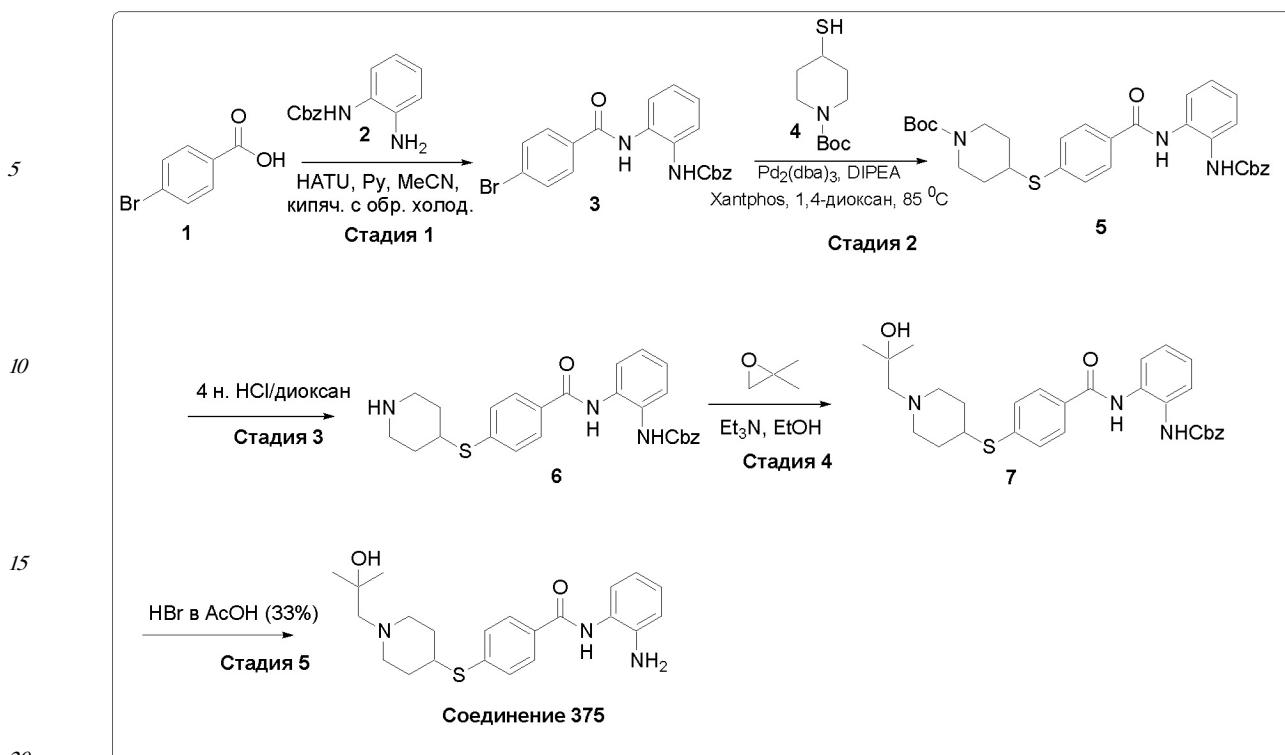
⁵ хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00438] **Стадия 5: бензил-(2-(4-((2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамидо)фенил)карбамата гидрохлорид (8):** К перемешанному раствору соединения 7 (0,9 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл) при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и ¹⁰ растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00439] **Стадия 6: бензил-(2-(4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамидо)фенил)карбамат (9):** К раствору соединения 8 (0,15 г, 1 экв.) в этаноле (40 мл) добавляли DIPEA (0,122 г, 3 экв.), затем 2,2-диметилоксиран (0,034 г, 1,5 экв.) ¹⁵ при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при 90 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остыть и концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00440] **Стадия 7: N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамид (соединение 363):** К перемешанному раствору соединения 9 (0,05 г, 1 экв.) в метаноле, 4 М HCl в MeOH (2 мл) добавляли 10% Pd/C (10% мас./мас. субстрата, 10 мг) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 1 часа. Ход ²⁵ реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и растирали полученный остаток с диэтиловым эфиром и н-пентаном, а затем сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9,51 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 7,06-6,88 (м, 3H), 6,77 (д, *J*=7,9 Гц, 1H), 6,59 (т, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,62-4,60 (м, 1H), 3,97 (с, 1H), 3,05-3,03 (м, 1H), 2,62-2,55 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,99-1,95 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,60-1,42 (м, 2H), 1,11-1,02 (м, 12H); чистота по ВЭЖХ: 95,99%; ЖХМС, рассчитано для C₂₄H₃₃N₃O₃: 411,25; найдено: 412,20 (M+1)⁺.

[00441] **Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)тио)бензамида (соединение 375)**



[00442] Стадия 1: Синтез бензил-(2-(4-бромбензамидо)фенил)карбамата (3): К перемешанному раствору соединения 1 (2 г, 1 экв.) и соединения 2 (2,9 г, 1,1 экв.) в ACN (25 мл) добавляли пиридин (3,93 г, 5 экв.) и НАТУ (5,67 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения

[00443] Стадия 2: Синтез трет-бутил-4-((4-((2-(((бензилокси)карбонил)амино)фенил)карбамоил)фенил)тио)пиперидин-1-карбоксилата (5): Смесь соединения 3 (1 г, 1 экв.), соединения 4 (0,509 г, 1 экв.) и DIPEA (0,603 г, 2 экв.) растворяли в 1,4-диоксане и продували аргоном в течение 10 минут, затем добавляли Xantphos (0,067 г, 0,05 экв.) и продували аргоном еще 5 минут. Добавляли $Pd_2(dbu)_3$ (0,107 г, 0,05 экв.) и перемешивали при 85 °С в течение ночи. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целик и выпаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией/препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

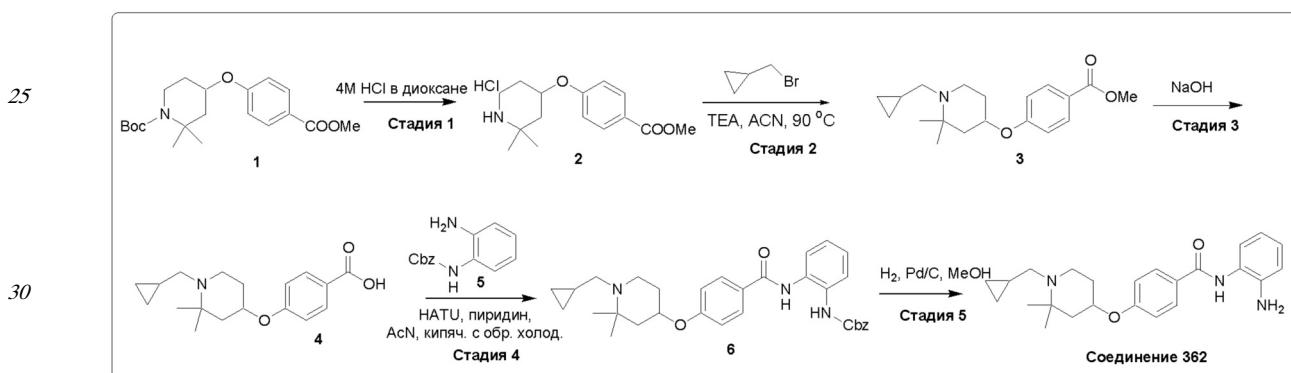
[00444] Стадия 3: Синтез бензил-(2-(4-(пиперидин-4-илтио)бензамидо)фенил)карбама (6): К перемешанному раствору соединения 5 (0,7 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (5 мл) при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00445] Стадия 4: Синтез бензил-(2-(4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)тио)бензамидо)фенил)карбамата (7): К раствору соединения 6 (0,6 г, 1 экв.) в этаноле (10

мл) добавляли TEA (0,393 г, 3 экв.), затем 2,2-диметилоксиран (0,328 г, 3,5 экв.) при комнатной температуре и нагревали реакционную смесь при 90 °C в течение 4 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь оставляли остывать и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения, 5 которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00446] Стадия 5: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)тио)бензамида (соединение 375): Смесь соединения 7 (0,1 г, 1 экв.) и 33% раствора HBr в AcOH (1 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Ход реакции контролировали 10 по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду; подщелачивали водным раствором NaOH и экстрагировали 10% смесь MeOH/ДХМ. Объединенные органические экстракты собирали; промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией 15 с получением требуемого продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,65 (с, 1H), 7,94 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, J =7,8 Гц, 1H), 6,97 (т, J =7,6 Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 1H), 6,59 (т, J =7,5 Гц, 1H), 4,92-4,87 (шс, 2H), 2,80-3,20 (м, 4H), 1,90-2,10 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,20 (с, 6H), 4H совместились в пике растворителя; чистота по ВЭЖХ: 20 95,21%; ЖХМС, рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 399,20; найдено: 400 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00447] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 362)



[00448] Стадия 1: Синтез метил-4-((2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензоата

гидрохлорида (2): К перемешанному раствору соединения 1 (0,2 г, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл) при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения 2.

[00449] Стадия 2: Синтез метил-4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензоата (3): К перемешанному раствору соединения 2 (0,12 г, 1 экв.) в ACN (4 мл) добавляли TEA (0,276 г, 6 экв.) и (бромометил)циклопропан (0,185 г, 3 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 90 °C в течение 24 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения 3.

[00450] Стадия 3: Синтез 4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензойной кислоты (4): К перемешанному раствору соединения 3 (0,1 г, 1 экв.) в смеси метанола:воды (1:1) добавляли NaOH (0,019 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 90 °C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали

по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток этилацетатом, затем обрабатывали водой. Водный слой нейтрализовали до pH=7, используя 1 н. HCl при 0 °C. Полученное твердое вещество промывали 10% смесью MeOH/ДХМ, фильтровали и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения 4.

[00451] **Стадия 4: Синтез бензил-(2-(4-((1-(циклогексилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамидо)фенил)карбамата (6):** К перемешанному раствору соединения 4 (0,07 г, 1 экв.) и соединения 5 (0,067 г, 1,1 экв.) в ACN добавляли пиридин (0,109 г, 5 экв.) и НАТУ (0,132 г, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения 6.

[00452] **Стадия 5: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)окси)бензамида (соединение 362):** К перемешанному раствору соединения 6 (0,08 г, 1 экв.) в метаноле, 4 М HCl в MeOH (3 мл) добавляли 10% Pd/C (10% мас./мас. субстрата, 20 мг) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 3 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и очищали полученный остаток препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,51 (с, 1H), 7,93 (д, *J*=8,4 1,5 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,02 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,98-6,91 (м, 1H), 6,78-6,76 (м, 1H), 6,60-6,57 (м, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,61-4,58 (м, 1H), 3,02-3,00 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,06-2,04 (м, 1H), 1,93-1,77 (м, 2H), 1,60-1,41 (м, 2H), 1,08 (с, 3H), 0,99 (с, 3H), 0,79-0,77 (м, 1H), 0,54-0,33 (м, 2H), 0,15-0,03 (м, 2H); чистота по ВЭЖХ: 99,05%; ЖХМС, рассчитано для C₂₄H₃₁N₃O₂: 393,24; найдено: 394,25 (M+1)⁺.

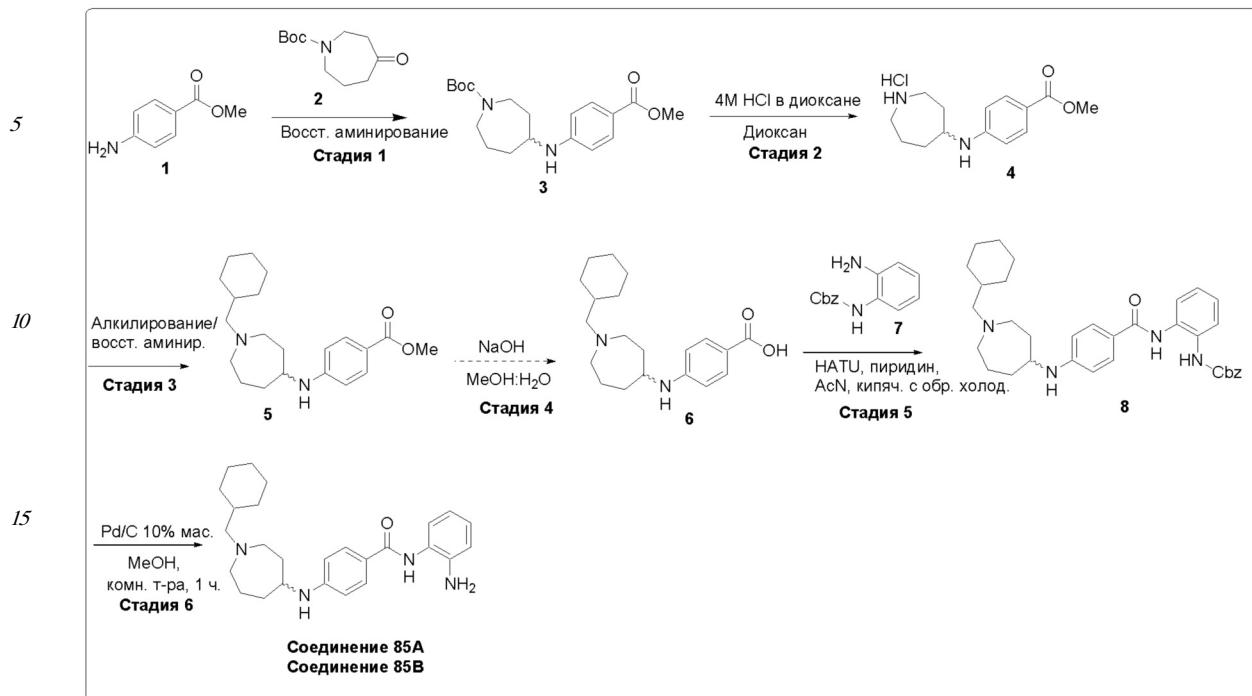
[00453] **Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)бензамида и (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)бензамида**

35

40

45

(соединение 85А и 85В)



[00454] Стадия 1: Синтез трет-бутил-4-((4-(метоксикарбонил)фенил)амино)азепан-1-карбоксилата (3): К перемешанному раствору соединения 1 (1 экв.) и соединения 2 (1,2 экв.) в ДХЭ/ДХМ добавляли тетра-изопропоксид титана ($Ti(O-iPr)_4$) (1,5 экв.), AcOH (1,5 экв.) при комнатной температуре. Через 5 минут добавляли STAB (1,5 экв.) и нагревали смесь при 60 °C в течение 12 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли ДХМ и фильтровали полученную смесь через слой целита. Фильтрат концентрировали, а полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

30 [00455] Стадия 2: Синтез метил-4-(азепан-4-иламино)бензоата гидрохлорида (4): К перемешанному раствору соединения 3 (1 экв.) в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в диоксане при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и растирали полученный остаток с н-пентаном, и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00456] Стадия 3: Синтез метил-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)бензоата (5): К перемешанному раствору аминосоединения (1 экв.) и альдегида (1,2 экв.) в ДХМ добавляли уксусную кислоту (6 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (STAB) (3 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После 40 завершения реакции реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. Органические слои отделяли, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[00457] Стадия 4: Синтез 4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)бензойной кислоты
45 (6): К перемешанному раствору соединения в смеси метанола:воды (1:1) добавляли NaOH (1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 90 °C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток диэтиловым

эфиром, затем обрабатывали водой. Водный слой нейтрализовали до pH=7, используя 1 н. HCl при 0 °C. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения.

[00458] Стадия 5: Синтез бензил-(2-(4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино)

5 бензамидо)фенил)карбамата (7): К перемешанному раствору соединения (1 экв.) и соединения 7 (1,1 экв.) в ACN добавляли пиридин (5 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции 10 реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

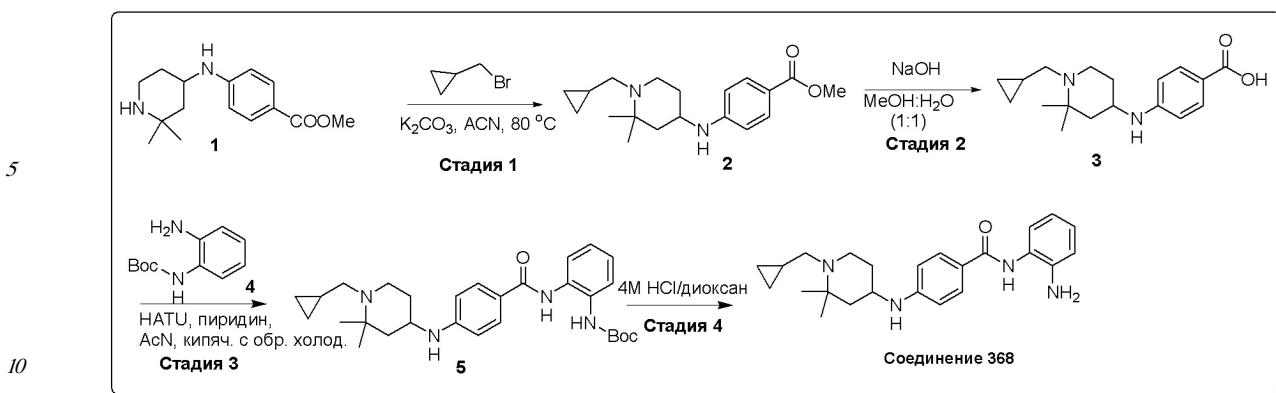
[00459] Стадия 6: Синтез (R)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)

15 амино)бензамида и (S)-N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)азепан-4-ил)амино) бензамида (соединения 85A и 85B): К перемешанному раствору соединения 8(260 мг, 1 экв.) в метаноле/4 М HCl в MeOH (2 мл) добавляли 10% Pd/C (10% мас./мас. субстрата, 100 мг) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (баллонное давление) при комнатной температуре в течение 1 часа. Ход реакции контролировали по ТСХ.

20 После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении и растирали полученный остаток с диэтиловым эфиром и н-пентаном, а затем сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Отдельные энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ, используя колонку CHIRALART CELLULOSE SC, 250 мм × 4,6 мм, 5 мкм, и получали соединения 85A и 85B в виде свободных оснований, их стереохимия не 25 подтверждена, а время удерживания составляет 4,77 и 5,71, соответственно. Соединение 85A: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (с, 1H), 7,74 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,93 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,76 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,60-6,57 (м, 3H), 6,11 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,58-3,56 (м, 1H), 2,68-2,52 (м, 4H), 2,23-2,21 (м, 2H), 1,97-1,81 (м, 2H), 1,76- 30 1,58 (м, 9H), 1,46-1,36 (м, 1H), 1,28-1,06 (м, 3H), 0,90-0,77 (м, 2H); хиральная чистота по ВЭЖХ: 97,53%; ЖХМС, рассчитано для C₂₆H₃₆N₄O: 420,29; найдено: 421,25 (M+1)⁺.

Соединение 85B. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (с, 1H), 7,74 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,93 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,76 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,60-6,51 (м, 3H), 6,12 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,63-3,44 (м, 1H), 2,68-2,50 (м, 3H), 2,23 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,99- 35 1,81 (м, 2H), 1,81-1,51 (м, 9H), 1,42-1,40 (м, 1H), 1,23-1,15 (м, 3H), 0,88-0,79 (м, 2H); хиральная чистота по ВЭЖХ: 96,26%; ЖХМС, рассчитано для C₂₆H₃₆N₄O: 420,29; найдено: 421,25 (M+1)⁺.

40 [00460] Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклогексилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 368)



[00461] Стадия 1: Синтез метил-4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензоата (2): К перемешанному раствору соединения 1 (1 экв.) и карбоната калия (3 экв.), Et_3N (2 экв.) в ACN (10 об.), добавляли соответствующий алкилгалогенид (1,2 экв.).

Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение от 5 часов до 30 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединения 2.

[00462] Стадия 2: Синтез 4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензойной кислоты (3): К перемешанному раствору соединения 2 (1 экв.) смеси метанола: воды (1:1) добавляли NaOH (1,5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 90 °C в течение 5 часов. Ход реакции контролировали по ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и промывали полученный остаток диэтиловым эфиром, затем обрабатывали водой. Водный слой нейтрализовали до $\text{pH}=7$, используя 1 н. HCl при 0 °C. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под вакуумом с получением требуемого соединения 3.

[00463] Стадия 3: Синтез трет-бутил-(2-(4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамидо)фенил)карбамата (5): К перемешанному раствору соединения 3 (1 экв.) и соединения 4 (1,1 экв.) в ACN добавляли пиридин (5 экв.) и HATU (1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси при 80 °C в течение ночи, контролировали ход реакции по ТСХ и ЖХМС. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органические слои отделяли, промывали водой и 1 н. раствором HCl для удаления следов пиридина, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения 5.

[00464] Стадия 4: Синтез N-(2-аминофенил)-4-((1-(циклопропилметил)-2,2-диметилпиперидин-4-ил)амино)бензамида (соединение 368): К перемешанному раствору соединения 5 (1 экв.) в 1,4-диоксане добавляли 4 М раствор HCl в диоксане при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и разделяли полученный остаток между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,25 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,61-6,58 (м, 3H),

6,02 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,48-3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,70-2,68 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 1,96 -1,93 (м, 1H), 1,82-1,77 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,33 -1,23 (м, 2H), 1,07 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,80-0,79 (м, 1H), 0,50-0,38 (м, 2H), 0,16-0,03 (м, 2H); чистота по ВЭЖХ: 98,95%; ЖХМС, рассчитано для $C_{24}H_{32}N_4O$: 392,26; найдено: 393,20 ($M+1$)⁺.

Ингибирование фермента HDAC

[00465] Анализ ингибиования активности HDAC для определения способности исследуемого соединения ингибировать ферментную активность HDAC проводили следующим образом. Получали серийные разбавления ингибиторов HDAC в буфере для анализа HDAC (25 mM Tris/HCl, pH 8,0, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, pH 8) в 96-луночных аналитических планшетах (Fisher scientific, № 07-200-309) и предварительно инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре в присутствии 125 мкг/мл BSA и очищенного HDAC1 (BPS Bioscience, Сан-Диего, штат Калифорния, № 50051), HDAC2 (BPS Bioscience, № 50053) или HDAC3/NcoR2 (BPS Bioscience, № 50003) в концентрациях 1,25, 1,32 и 0,167 мкг/мл, соответственно. После предварительной инкубации добавляли субстрат Fluor-de-LysTM (Enzo Life Sciences, Плимут Митинг, штат Пенсильвания, BML-KI104-0050) до конечной концентрации 10 мкМ и дополнительно инкубировали планшеты в течение 30 минут при комнатной температуре. Ферментативные реакции останавливали добавлением трихостатина A (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури, № T8552, конечная концентрация: 100 нМ), и добавляли трипсин (MP Biomedicals, Солон, штат Огайо, № 02101179) до достижения конечной концентрации 100 мкг/мл. Через 15 минут инкубации при комнатной температуре считывали значения флуоресценции на флуорометре Spectramax M2 (Molecular Devices, Саннивейл, штат Калифорния) с возбуждением при 365 нм и излучением при 460 нм. Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью сигмоидального уравнения зависимости ответа от дозы (с переменным углом наклона) в программе GraphPad Prism® 5 для Windows (GraphPad Software, Ла-Холья, штат Калифорния).

Определение стойкости к кислоте

[00466] 100 мкМ раствор исследуемого соединения получали разбавлением 10 мМ исходного раствора в ДМСО в 0,01 М растворе HCl в деионизированной воде. Сразу после смешивания брали аликвоту (100 мкл) и анализировали с помощью ВЭЖХ/УФ. Определяли площадь под пиком соединения и использовали в качестве референсной точки в нулевое время. Оставшийся образец с кислотой инкубировали при 50 °C и брали образцы через 2, 4 и 24 или 30 часов инкубации. Образцы анализировали таким же способом ВЭЖХ/УФ и измеряли площадь пика, соответствующую исследуемому соединению. Затем рассчитывали процентное количество, оставшееся в данный момент времени, как отношение площади под пиком после инкубации к площади под пиком в нулевое время, умноженное на 100. В тех вариантах реализации, в которых записывали значение через 30 часов, процент, оставшийся через 24 часа, определяли путем интерполяции оставшегося процента по кривой зависимости от времени, предполагая унимолекулярный процесс, т.е.monoэкспоненциальный распад.

Исследования проникновения в головной мозг

[00467] Исследуемые соединения получали в концентрации 0,5 мг/мл или 5 мг/мл в 30% растворе гидроксипропил-β-циклодекстрина, 100 mM растворе ацетата натрия с pH 5,5, 5% ДМСО. Крысам или мышам C57/BL6/J вводили подкожную дозу 5 мг/кг или 50 мг/кг, или внутривенную дозу 5 мг/кг. Животных усыпляли до введения дозы, через 5, 15, 30 минут, 1, 2 и 4 часа после введения дозы и собирали плазму и головной мозг. Использовали трех животных на одну дозу на одну точку времени. Концентрацию

соединения в плазме и головном мозге определяли стандартными методами ЖХ/МС/МС. Рассчитывали отношение концентрации в головном мозге/плазме (BPR) как отношение $C_{\text{max}}(\text{в головном мозге})/C_{\text{max}}(\text{в плазме})$.

Анализ внутриклеточного ингибиования деацетилазы (анализ DAC)

⁵ [00468] Клетки GM 15850 (линия лимфобластоидных клеток) высевали в 96-луночные планшеты с соответствующей плотностью (100000 клеток/лунку) в 90 мкл среды RPMI 1640, содержащей 10% об./об. эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 1% об./об. пенициллина/стрептомицина и 1% об./об. L-глутамина. Разбавления соединений получали в 100% ДМСО, затем проводили параллельное разбавление в среде с 2% ДМСО. В ¹⁰ клетки добавляли 10 мкл разбавленных соединений до достижения требуемых концентраций. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,2%. Клетки инкубировали в течение 4 часов при 37 °C с 5% CO₂. После инкубации клетки центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость. Клеточный осадок промывали, ¹⁵ используя 100 мкл фосфатно-солевого буферного раствора (PBS), а затем лизировали, используя 45 мкл лизисного буфера (буфер для анализа HDAC с pH 8,0 (25 mM Tris/HCl, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂)+1% об./об. Igepal CA-630). Для инициации реакции добавляли субстрат HDAC KI-104 (Enzo Life Sciences, Фармингдейл, штат Нью-Йорк) до конечной концентрации 50 мкМ. Реакцию останавливали через 30 минут инкубации, ²⁰ добавляя 50 мкл проявителя (6 мг/мл трипсина в буфере для анализа HDAC). Реакционную смесь оставляли проявляться в течение 30 минут при комнатной температуре и определяли сигнал флуоресценции с помощью флуорометра (Spectramax M2, Molecular Devices, Саннивейл, штат Калифорния) с длиной волны возбуждения и излучения 360 нм и 470 нм, соответственно. Данные аппроксимировали к ²⁵ сигмоидальному уравнению зависимости ответа от дозы с переменным углом наклона в программе GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Ла-Холья, штат Калифорния) для определения IC₅₀. Нижнюю и верхнюю часть кривой фиксировали на уровне среднего флуоресцентного ответа контрольных лунок, не содержащих клеток, и контрольных лунок, содержащих клетки, но не содержащих соединение, соответственно.

Анализ клеточной пролиферации

³⁰ [00469] Клетки HCT116 (5000 клеток/лунку) в 80 мкл среды McCoy 5A, содержащей 10% об./об. FBS, 1% об./об. пенициллина/стрептомицина и 1% об./об. L-глутамина, инкубировали в 96-луночных планшетах с соединениями в различных концентрациях в течение 72 часов при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Получали разбавления соединений в 100% ДМСО, затем проводили параллельные разбавления в среде. Конечная ³⁵ концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,05%. Через 72 часа в клетки добавляли 20 мкл водного раствора Cell titer 96 (Promega Corporation, Мэдисон, штат Висконсин) и инкубировали планшет при 37 °C еще 4 часа. Затем записывали поглощение при 490 нм на ридере для 96-луночных планшетов (Spectramax M2, Molecular Devices, Саннивейл, ⁴⁰ штат Калифорния). Анализ данных проводили в программе Microsoft Excel (Microsoft Corp, Редмонд, штат Вашингтон). ((ОП образца - средняя ОП положительного контроля)/(средняя ОП отрицательного контроля - средняя ОП положительного контроля))*100, где ОП представляет собой измеренное поглощение, ОП положительного контроля ⁴⁵ представляет собой поглощение в клетках, инкубированных с трихостатином А в концентрации 5 мМ, и ОП отрицательного контроля представляет собой поглощение, измеренное в клетках, инкубированных без соединения; значения наносили на график зависимости от концентрации соединения и определяли IC₅₀ путем графической интерполяции концентрации, необходимой для 50% ингибиования клеточного роста.

Влияние ингибиторов HDAC на экспрессию мРНК фратаксина (FXN)

[00470] Способ: *Количественное определение мРНК в обработанных соединением iPSC, полученных из нейронных клеток.* Нейронные стволовые клетки выращивали в среде Neurobasal A (Life technologies № 10888022) с добавлением N2, B27 (Life technologies № 17502-048 и № 17504-044), L-глутамина (Life technologies № 25030081) с добавлением 20 нг/мл EGF (R&D Systems № 236-EG) и 20 нг/мл bFGF (BioPioneer № HRP-0011).

5 Нейронную дифференцировку инициировали удалением факторов роста и выращиванием клеток в Neurobasal A с N2 и B27. Клетки оставляли для дифференцировки на 16 дней. Затем добавляли соединение, ингибирующее HDAC, и инкубировали в течение 24 часов.

10 Выделение РНК проводили с помощью мини-набора RNeasy Plus (QIAgen № 74134), используя прибор QIAcube, по инструкция производителя. Количественную ОТ-ПЦР проводили с помощью набора qScript One-Step для кОТ-ПЦР с зеленым красителем SYBR (Quanta Biosciences 170-8893BR) при следующих условиях: 20 минут при 50 °C, 5 минут при 95 °C, а затем 40 циклов по 20 секунд при 95 °C, 20 секунд при 55 °C, 30 секунд 15 при 72 °C. Для обнаружения экспрессии FXN использовали следующие последовательности праймеров: 5'-CAGAGGAAACGCTGGACTCT-3' и 5'-AGCCAGATTGCTTGTGTTGG-3'.

20 [00471] Ниже в таблице 1 представлены данные кратности индукции мРНК FXN, полученные для следующих соединений, при концентрации соединения 0,625 мкМ, где A < 1, 1 < B < 2, 2 < C < 3, 3 < D < 5, E >5.

Таблица 1

Соединение	Кратность индукции мРНК FXN
1	B
2	B
3	B
4	B
5	C
6	C
26	C
27	C
29	B
28	C
35	C
38	C
40	D
35	B
41	B
44	B
46	B
48	C
49	C
51	B
40	B
52	B
54	B
33	C
36	B
43	B
64	C
45	B
58	C
59	B
60	B
56	C

5	57	C
	42	B
	50	C
	65	C
	66	B
	69	B
	89	B
	67	B
	75	B
	72	B
10	70	B
	71	B
	73	B
	86	C
	91	B
	110	C
15	112	B
	34	B
	77	B
	78	C
	85	C
	88	B
20	93	C
	94	B
	111	B
	114	B
	123	B
	40A	B
25	40B	C
	129	B
	136	B
	87	C
	97	B
	134	B
30	140	C
	131	B
	81	B
	95	B
	99	C
	101	C
35	107	C
	124	B
	125	B
	126	B
	127	B
	128	B
40	132	B
	138	C
	80	C
	83	C
	96	B
	105	C
45	109	C
	130	B
	141	B
	170	B
	102	C

5	103	B
	104	C
	135	B
	137	B
	139	B
	45	B
	53	B
	61	B
	74	B
	90	C
	98	C
	106	C
	68	B
	142	C
	92	C
	47	B
	76	C
	133	C
	100	B
	113	C
	63	C
	37	C
	39	D
	55	C
	108	C
	120	B
	38A	A
	38B	B
	116	C
	117	C
	118	C
	122	C
	115	B
	119	C
	369	B
	363	C
	375	B
	85A	C
	85B	C

35 Протокол испытания стабильности соединения в гепатоцитах

[00472] Цель заключалась в оценке стабильности и метаболизма соединений RGFP в гепатоцитах. Данный анализ предназначен для оценки метаболизма соединений RGFP после их инкубации с гепатоцитами человека, обезьяны, собаки и крысы, посредством наблюдения исчезновения исходного лекарства или появления метаболита с помощью ВЭЖХ.

[00473] Оборудование: Тройной квадрупольный ЖХ/МС/МС Applied Biosystem; измельчитель льда, таймер; 96-луночные планшеты; Falcon, кат. № 353072; встряхиватель для 96-луночных планшетов; различные пипетки: 10 мкл, 20 мкл, 200 мкл и 1000 мкл; экспериментальные пробирки: кат. № VWR 47729-572, 13×100 мм.

[00474] Методика: Включали нагреватель водяной бани на 37°C. Получали буфер КНВ и перед применением убеждались, что он имеет комнатную температуру. Получали соединение RGFP в концентрации 2,5 мМ в исходном растворе в ДМСО. Добавляли 10 мкл полученного исходного раствора в ДМСО к 2490 мкл буфера КНВ; конечная концентрация соединения RGFP составляла 10 мкМ. Предварительно нагревали 45 мл

среды InVitro HT до 37°C в стерильной конической пробирке объемом 50 мл. Добавляли 1,0 мл смеси антибиотиков Torpedo на 45 мл среды InVitro HT. Переносили 13 мл теплой среды HT со смесью антибиотиков в коническую пробирку объемом 15 мл. Осторожно извлекали пробирки с гепатоцитами из жидкого азота (жидкая фаза). Сразу погружали пробирки в водяную баню при 37 °C. Осторожно встряхивали до полного расплавления льда. Не следует держать клетки на водяной бане при 37 °C дольше необходимого. Сразу выливали содержимое пробирки в 13 мл предварительно нагретой среды InVitro HT с антибиотиками. Промывали пробирку средой HT, в которую только что перенесли гепатоциты, для обеспечения полного переноса. Центрифугировали клеточную суспензию при 600 об./мин. в течение 5 минут при комнатной температуре. Отбрасывали надосадочную жидкость, сливая одним движением (недопустимо частичное сливание и повторное переворачивание центрифужной пробирки), или аспирировали с помощью вакуумного насоса. В пробирку с осадком гепатоцитов добавляли 1,0 мл буфера КНВ (при комнатной температуре). Отделяли клеточный осадок, осторожно покручивая центрифужную пробирку. Переносили 100 мкл полученного раствора в другую пробирку и добавляли 900 мкл буфера КНВ для подсчета клеток. Определяли общее количество клеток и количество жизнеспособных клеток, используя метод исключения с трипановым синим. После подсчета клеток умножали их количество на 10 (для учета коэффициента разбавления). Затем добавляли необходимый объем буфера КНВ в пробирку, содержащую гепатоциты, так что конечное количество составляло 2 млн. клеток/мл. Распределяли 50 мкл раствора с концентрацией 2 млн. клеток/мл на 96-луночном планшете и затем добавляли 50 мкл исходного раствора в ДМСО в соответствующие лунки (так что концентрация соединений RGFP составляла 5 мкМ, а количество клеток в каждой лунке составляло 100000). Устанавливали планшеты на встряхиватель в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂. Рекомендуется использовать отдельные планшеты для каждой точки времени (точки времени: 0 часов, 1 час, 2 часа и 6 часов). После каждой точки времени добавляли 100 мкл гасящего раствора.

[00475] Гасящий раствор представлял собой раствор в ацетонитриле, содержащий внутренний стандарт RGFP531 (10 мкМ), 0,1% муравьиной кислоты и фенилглиоксаль (400 мкМ). Муравьиную кислоту и фенилглиоксаль использовали для идентификации и количественного определения OPD, как описано выше. Несколько раз перемешивали в пипетке для полного прекращения реакции. Переносили весь раствор в пробирку объемом 1,5 мл, тщательно перемешивали на вортексе и центрифугировали при 14000 об./мин. при 4 °C в течение 5 минут для осаждения клеточного дебриса. Переносили 150 мкл надосадочной жидкости в пробирки для анализа с помощью ВЭЖХ.

Влияние соединений на долговременную память для распознавания объекта

[00476] Крыс или самцов мышей C57BL/6J приучали в течение 1-2 минут на протяжении 5 дней и приучали к экспериментальному устройству в течение 5 минут в день на протяжении 4 последовательных дней в отсутствие объектов. Во время тренировочной серии испытаний крыс или мышей помещали в экспериментальное устройство с двумя одинаковыми объектами и оставляли для изучения этих объектов на 3 минуты, что не привело к формированию кратковременной или долговременной памяти (Stefanko, et al., 2009). Сразу после испытания крысам или мышам вводили подкожные инъекции носителя (20% глицерина, 20% ПЭГ 400, 20% пропиленгликоля и 100 мМ ацетата натрия, pH 5,4), референсного соединения 1, RGFP109, ингибитора HDAC класса I, (3, 10, 30 мг/кг), референсного соединения 2, RGFP136 (3, 10, 30 мг/кг) или исследуемого соединения, описанного в настоящем документе (3, 10, 30 мг/кг). Через 24 часа крыс или мышей испытывали на запоминание (5 минут), используя задание

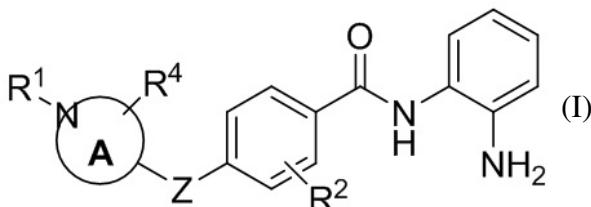
на запоминание распознавания объектов (ORM), в котором знакомый объект заменяли новым. Все тренировочные и экспериментальные испытания записывали на видео и анализировали с привлечением индивидуумов, не знакомых с экспериментальными условиями и генотипом субъектов. Крысу или мышь оценивали, как исследующую 5 объект, если ее голова была направлена в сторону объекта на расстоянии 1 см или если ее нос дотрагивался до объекта. Относительное время изучения записывали и выражали с помощью индекса различия $[DI = (t_{\text{новый}} - t_{\text{знакомый}}) / (t_{\text{новый}} + t_{\text{знакомый}}) \times 100]$.

Описаны множество вариантов реализации. Тем не менее, следует понимать, что 10 могут быть сделаны различные модификации без отступления от общей идеи и границ объема настоящего описания. Соответственно, другие варианты реализации входят в границы объема следующей формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структурную формулу (I), или его фармацевтически

15 приемлемая соль



где кольцо А представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота;

25 Z представляет собой O, NR³, S или SO₂;

R¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила);

30 R² представляет собой H, F, Cl или CH₃;

R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и

35 R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота, или 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота; Z представляет собой O, NR³, S или SO₂; R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил или C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; R² представляет собой H, F, Cl или CH₃; R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 7-9-членное бициклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота.

4. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один кольцевой атом азота.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что Z представляет собой О или NR³.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C(O)C₁₋₆алкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила).

10 7. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила).

15 8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил или C₀₋₃алкилен-C₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила).

20 9. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆гидроксиалкил или C₀₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил.

10. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H.

11. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R₁ представляет собой C₁₋₆алкил.

25 12. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой метил, изопропил, втор-бутил или CH₂C(CH₃)₃.

13. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой изопропил, втор-бутил или CH₂C(CH₃)₃.

30 14. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₆гидроксиалкил.

15. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой



35 16. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил или C₁₋₃алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил.

17. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил или CH₂алкилен-C₃₋₁₀циклоалкил.

40 18. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил или C₁₋₃алкилен-C₃₋₆циклоалкил.

19. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил

45 45 или CH₂C₃₋₆циклоалкил.

20. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃₋₆циклоалкил.

21. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой

СН₂С₃₋₆циклоалкил.

22. Соединение по любому из пп. 16-21, отличающееся тем, что циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил или циклогексил.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

24. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₀₋₃алкилен-С₁₀циклоалкил.

25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₁₀циклоалкил или С₁₋₃алкилен-С₁₀циклоалкил.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₁₀циклоалкил или СН₂-С₁₀циклоалкил.

27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что R¹ представляет собой адамантанил или СН₂-адамантанил.

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что R¹ представляет собой СН₂-адамантанил.

29. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклогексил, адамантанил, СН₂циклопропил, (1-метилциклопропил)метил, СН₂циклобутил, СН₂циклогексил или СН₂-адамантанил.

30. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил, циклобутил или циклогексил.

31. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил.

32. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой СН₂циклопропил, (1-метилциклопропил)метил, СН₂циклобутил, СН₂циклогексил или СН₂-адамантанил.

33. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил, СН₂циклопропил, (1-метилциклопропил)метил, СН₂циклогексил или СН₂-адамантанил.

34. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₀₋₃алкилен-С₂₋₅гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила).

35. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₂₋₅гетероциклоалкил или С₁₋₃алкилен-С₂₋₅гетероциклоалкил, и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила).

36. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R¹ представляет собой С₂₋₅гетероциклоалкил или СН₂-С₂₋₅гетероциклоалкил, и каждый гетероциклоалкил содержит 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, S, N и N(C₁₋₄алкила).

37. Соединение по любому из пп. 34-36, отличающееся тем, что С₂₋₅гетероциклоалкил представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или морфолинил.

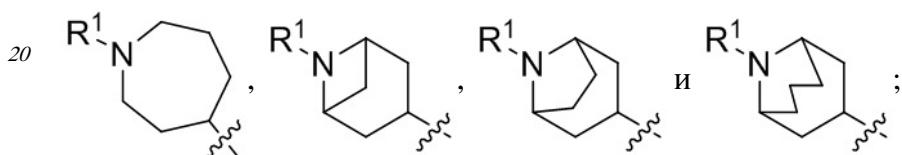
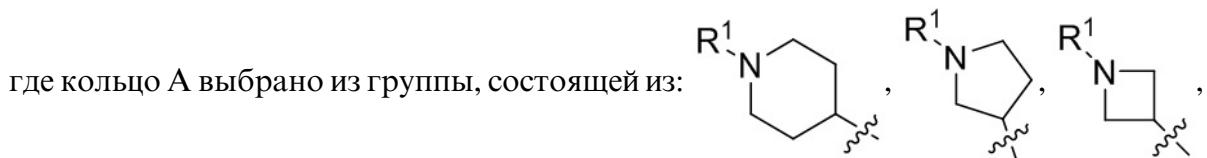
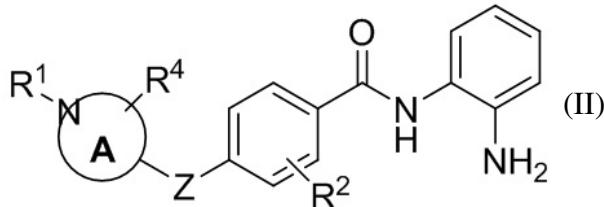
38. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что С₂₋₅гетероциклоалкил представляет

собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил.

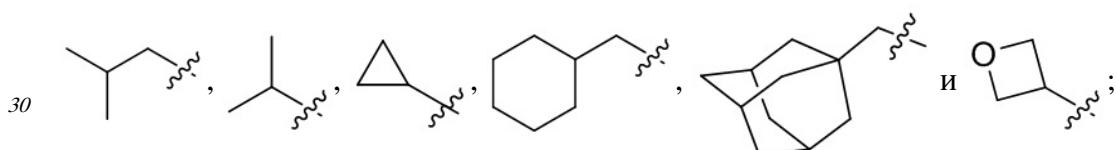
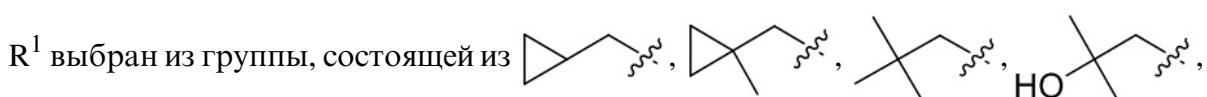
39. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что C_{2-5} гетероциклоалкил представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

40. Соединение по п. 37, отличающееся тем, что C_{2-5} гетероциклоалкил представляет собой оксетанил.

41. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль



Z представляет собой O, NR³, S или SO₂;

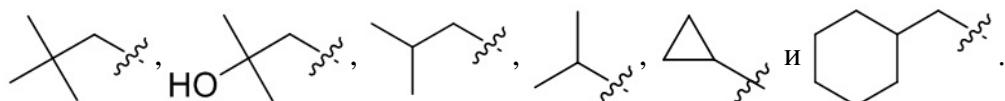


R² представляет собой H, F, Cl или CH₃;

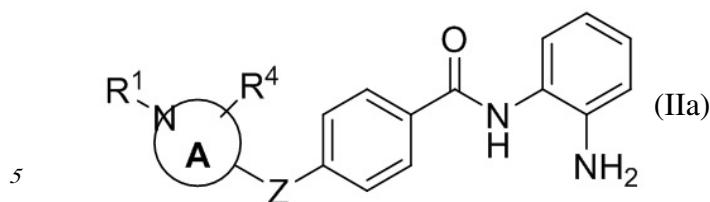
35 R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил; и

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃алкил.

42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что Z представляет собой O, NR³, S или SO₂; и R¹ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, C(O)CH₃,



45 43. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIa), или его фармацевтически приемлемая соль:



10 где кольцо А выбрано из группы, состоящей из

15

NR³, S или SO₂; R¹ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, C(O)CH₃,

20

и

25 и

и R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил,

25 C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил, C(O)C₁₋₆алкил или C(O)C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил.

44. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что Z представляет собой S или SO₂.

45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что Z представляет собой S.

46. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что Z представляет собой SO₂.

30 47. Соединение по любому из пп. 1-43, отличающееся тем, что Z представляет собой O или NR³.

48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что Z представляет собой O.

49. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что Z представляет собой NR³.

35 50. Соединение по п. 47 или 49, отличающееся тем, что R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₀₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил.

51. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₇циклоалкил.

40 52. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₁₋₃алкилен-C₃₋₇циклоалкил.

53. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₆циклоалкил.

45 54. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₁₋₃алкилен-C₃₋₆циклоалкил.

55. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H.

56. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

57. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил, этил или пропил.

58. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил или этил.

59. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.

60. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или C_{1-3} алкилен- C_{3-7} циклоалкил.

61. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или CH_2C_{3-6} циклоалкил.

62. Соединение по п. 60 или 61, отличающееся тем, что циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил или циклогексил.

63. Соединение по п. 62, отличающееся тем, что циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

64. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H, метил, этил или CH_2 циклопропил.

65. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H, метил или CH_2 циклопропил.

66. Соединение по п. 47 или 49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $C(O)C_{1-6}$ алкил.

67. Соединение по п. 66, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $C(O)$ метил, $C(O)$ этил или $C(O)$ пропил.

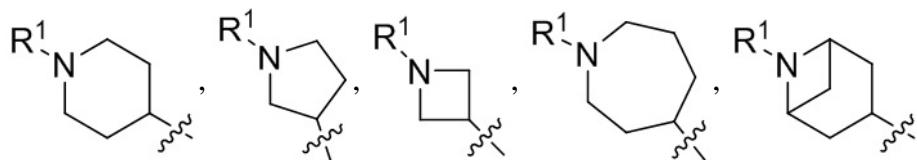
68. Соединение по п. 47 или 49, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $C(O)C_{0-3}$ алкилен- C_{3-7} циклоалкил.

69. Соединение по п. 68, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $C(O)CH_2C_{3-7}$ циклоалкил или $C(O)C_{3-7}$ циклоалкил.

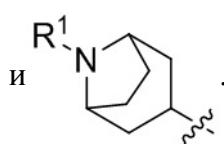
70. Соединение по п. 68 или 69, отличающееся тем, что C_{3-7} циклоалкил представляет собой циклопропил.

71. Соединение по любому из пп. 1-70, отличающееся тем, что кольцо A выбрано из

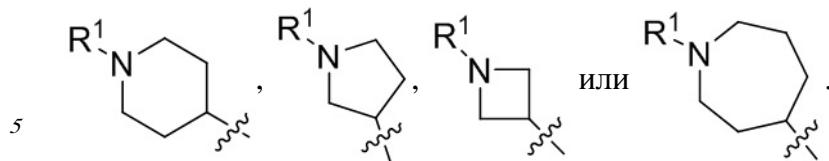
40 группы, состоящей из



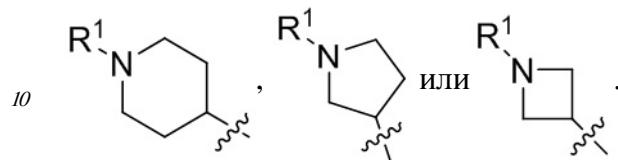
45 и



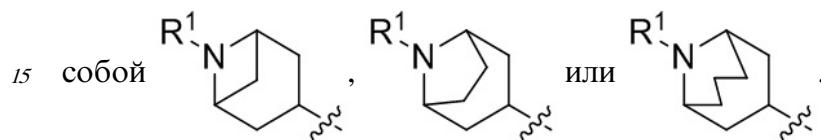
72. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



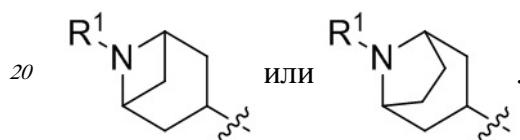
73. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



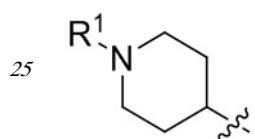
74. Соединение по любому из пп. 1-70, отличающееся тем, что кольцо А представляет



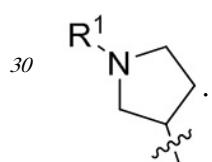
75. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



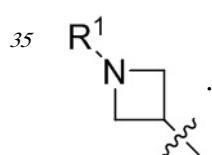
76. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



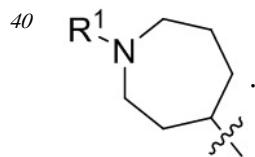
77. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



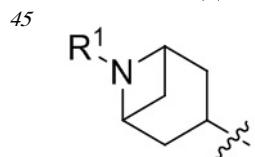
78. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



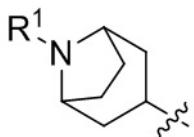
79. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



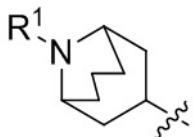
80. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



81. Соединение по п. 71, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



82. Соединение по п. 74, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой



83. Соединение по любому из пп. 1-82, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H.

84. Соединение по любому из пп. 1-82, отличающееся тем, что R^2 представляет собой

15 F.

85. Соединение по любому из пп. 1-82, отличающееся тем, что R^2 представляет собой Cl.

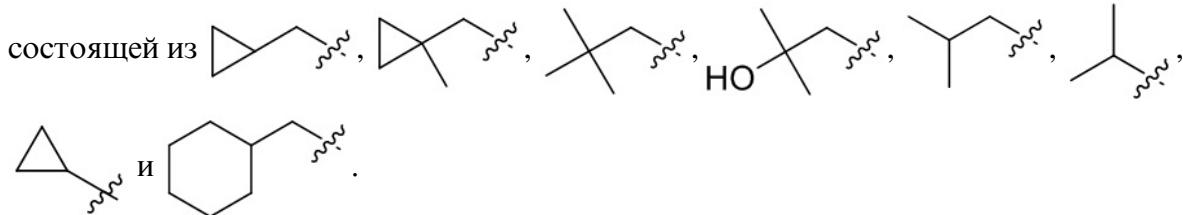
86. Соединение по любому из пп. 1-82, отличающееся тем, что R^2 представляет собой CH₃.

20 87. Соединение по любому из пп. 1-86, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H.

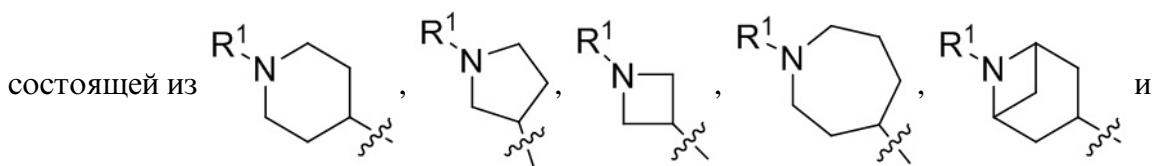
88. Соединение по любому из пп. 1-86, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C₁₋₃алкил.

25 89. Соединение по п. 88, отличающееся тем, что R^4 представляет собой метил.

90. Соединение по любому из пп. 1-89, отличающееся тем, что R^1 выбран из группы,



91. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что кольцо А выбрано из группы,

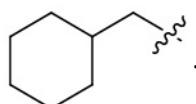


40

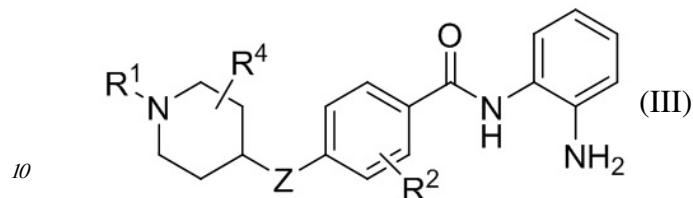
; Z представляет собой O или NR³; и R¹ выбран из группы, состоящей из

45

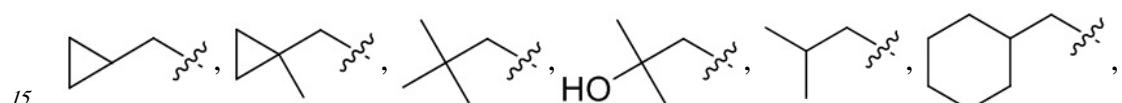




92. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль



где Z представляет собой O, NR³, S или SO₂; R¹ выбран из группы, состоящей из



20

25

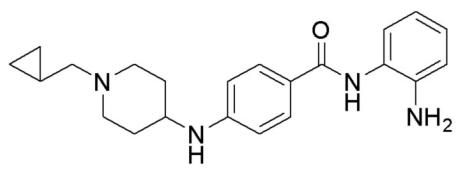
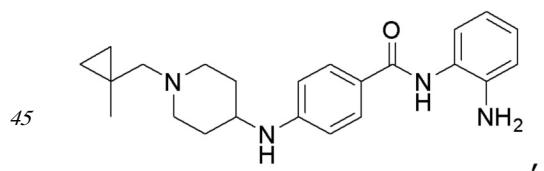
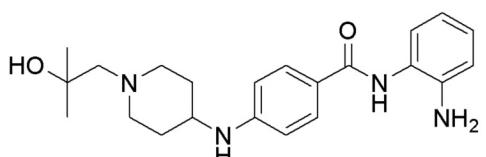
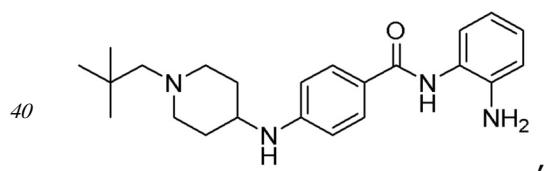
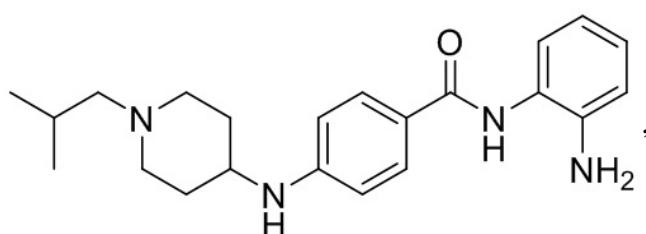
собой H, C₁-₆алкил, C₁-₆галогеналкил, C₀-₃алкилен-C₃-₇циклоалкил, C(O)C₁-₆алкил или C(O)C₀-₃алкилен-C₃-₇циклоалкил; и R⁴ представляет собой H или C₁-₃алкил.

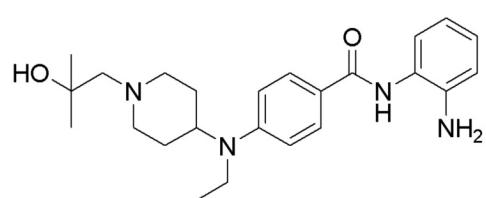
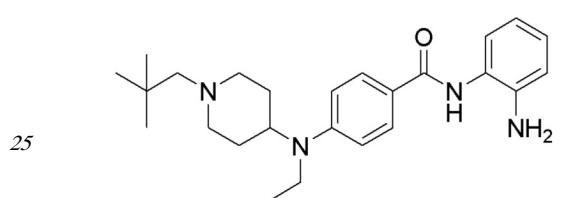
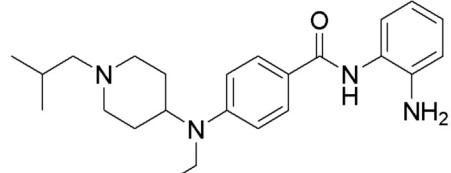
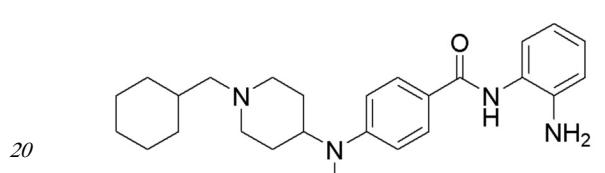
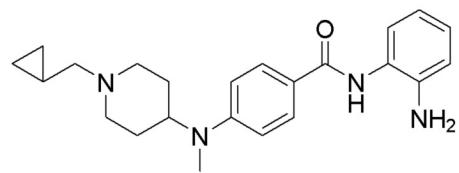
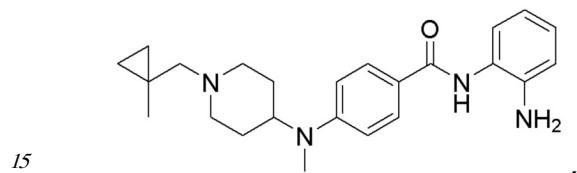
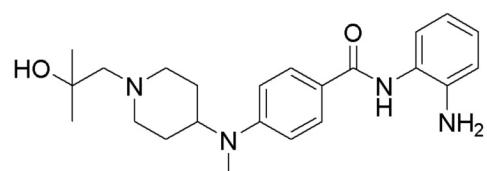
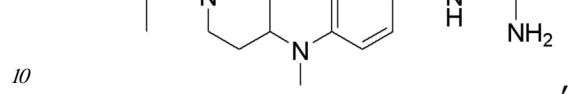
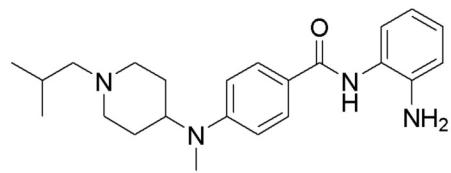
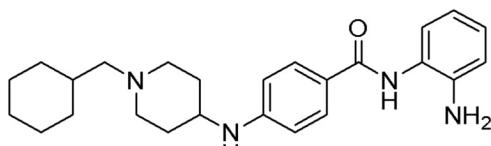
93. Соединение по п. 92, отличающееся тем, что Z представляет собой O, NR³, S или SO₂; и R¹ выбран из группы, состоящей из

30

55

94. Соединение, имеющее структуру, выбранную из группы, состоящей из



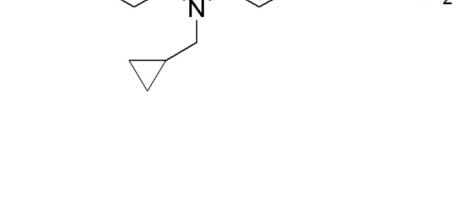
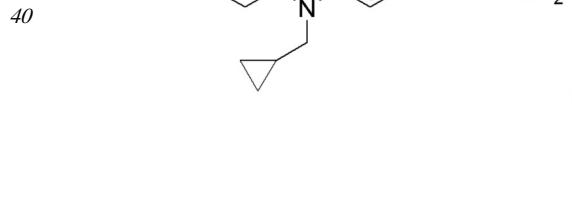
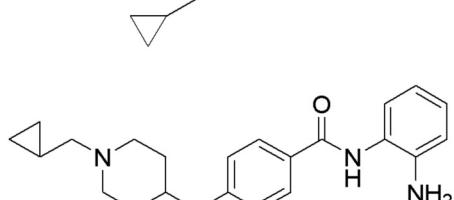
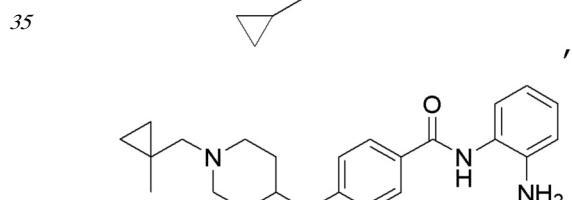
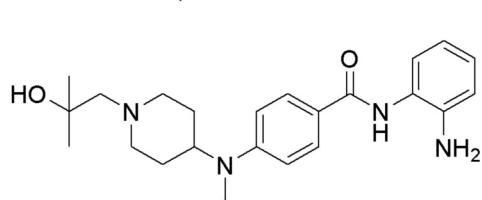
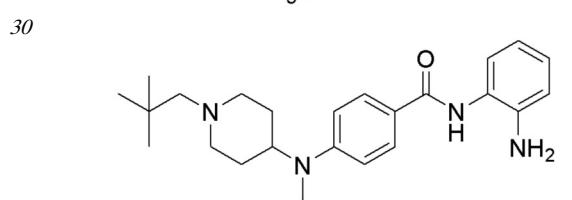
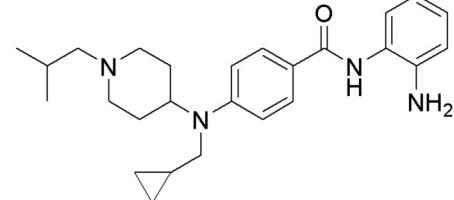
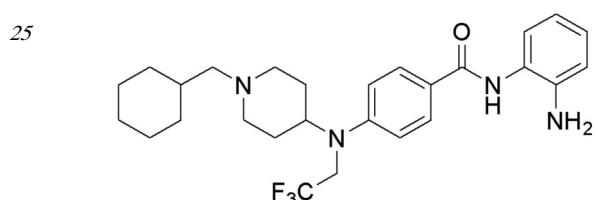
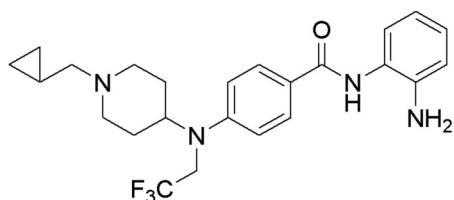
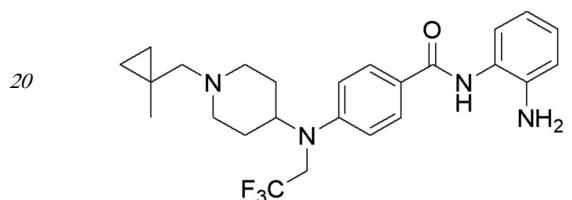
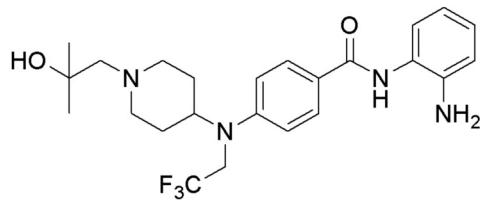
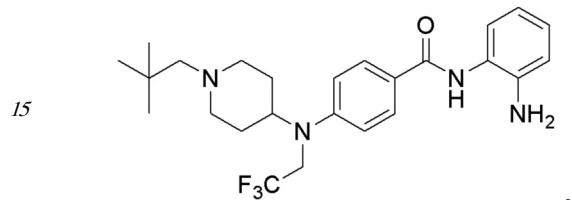
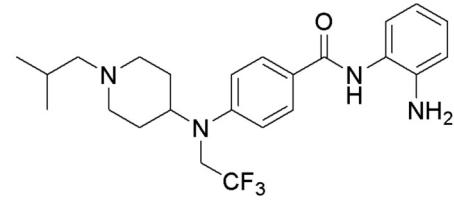
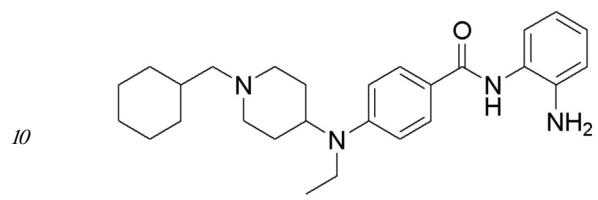
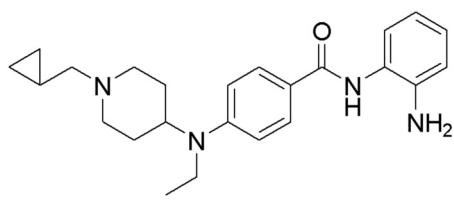
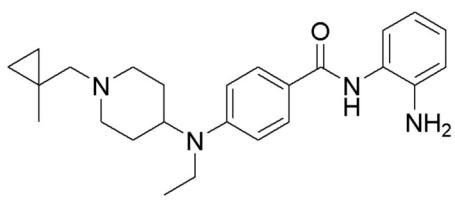


30

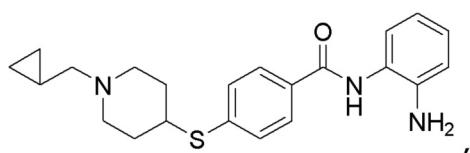
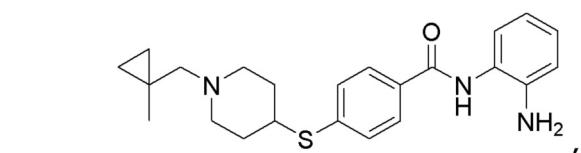
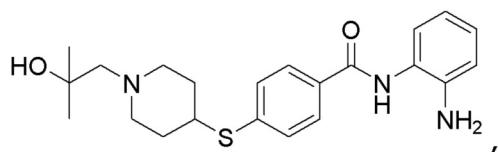
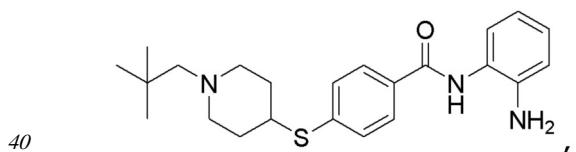
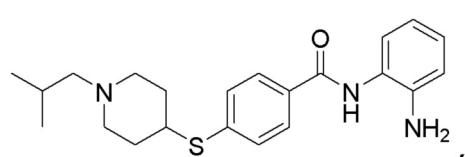
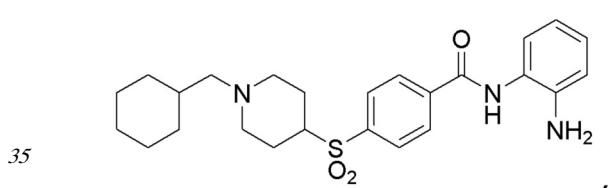
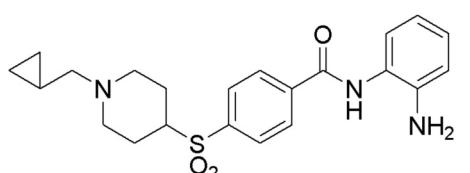
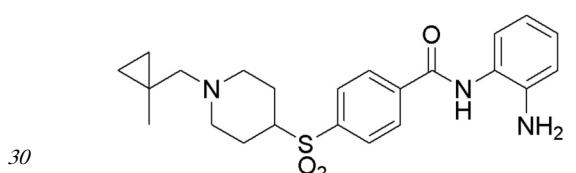
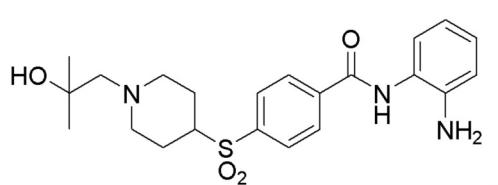
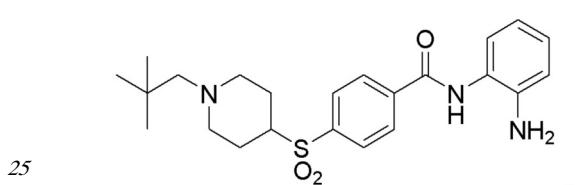
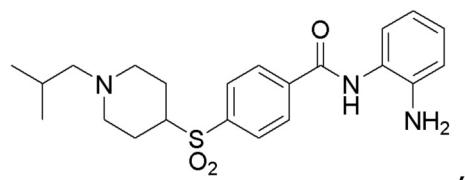
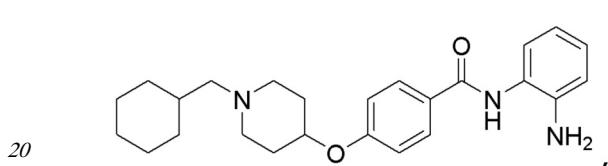
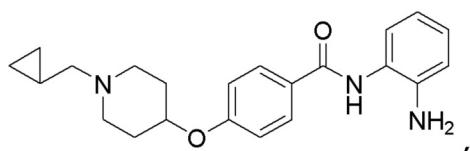
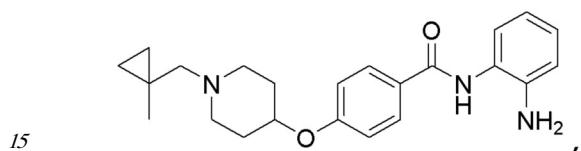
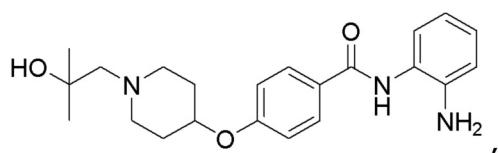
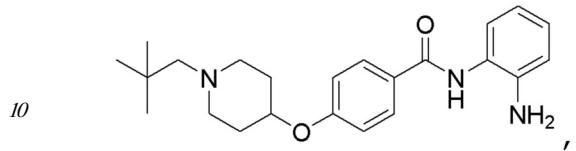
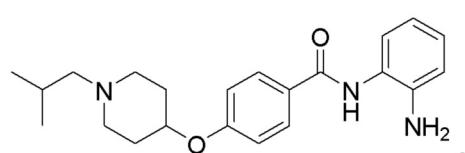
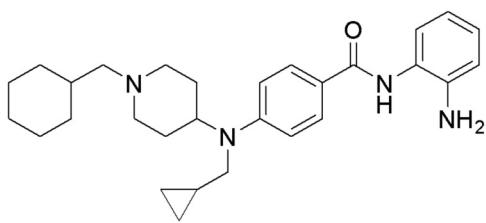
35

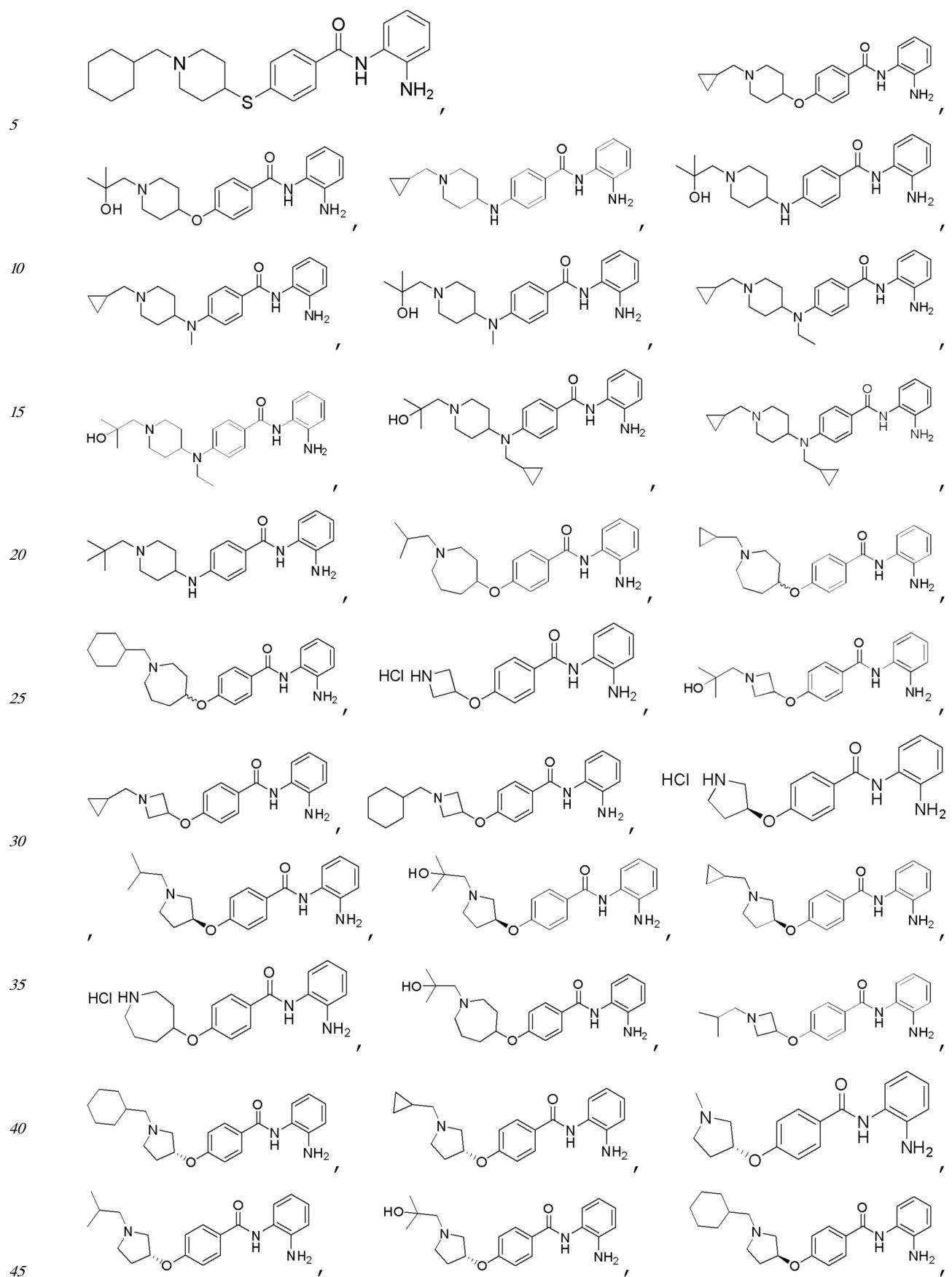
40

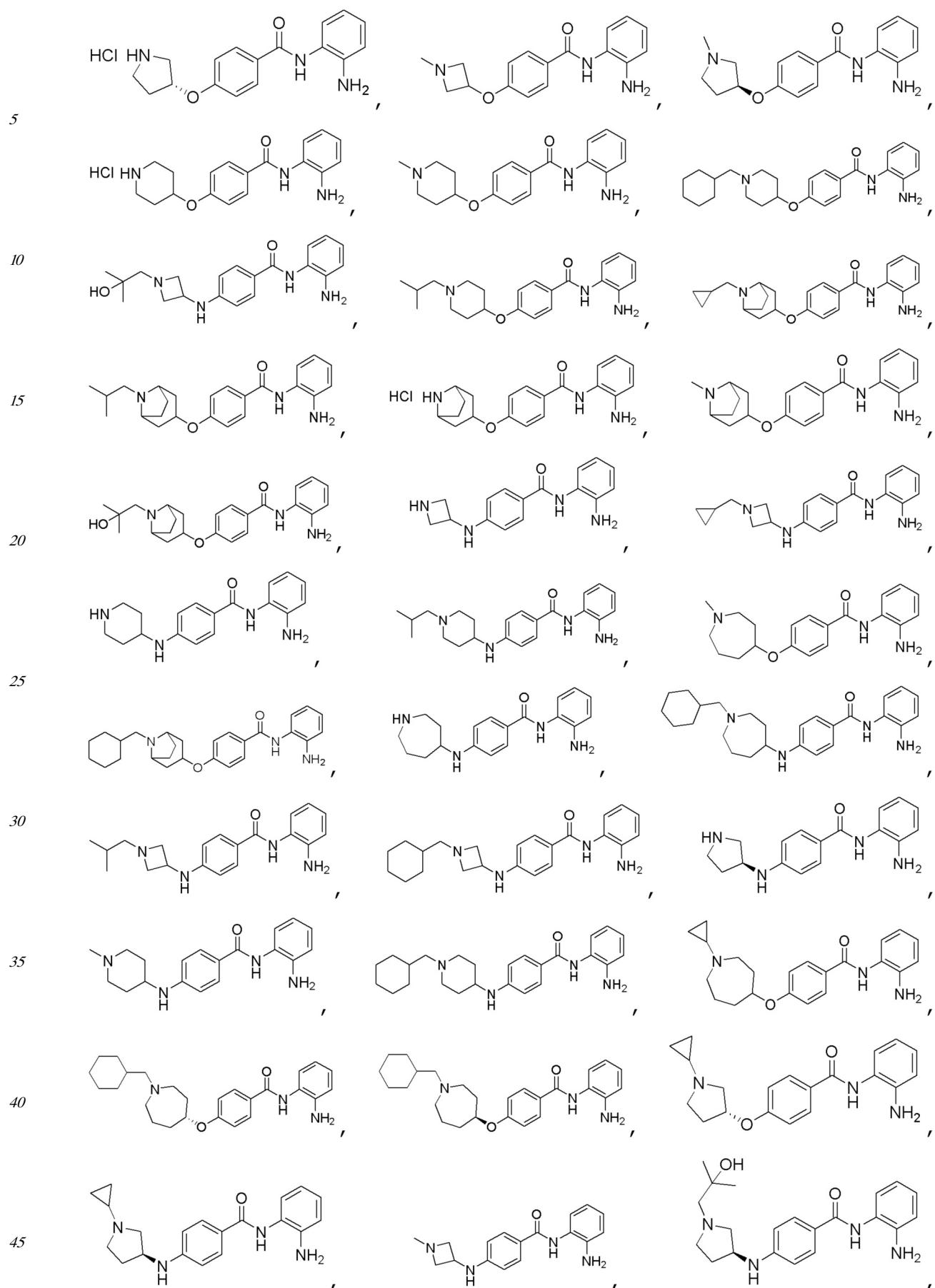
45

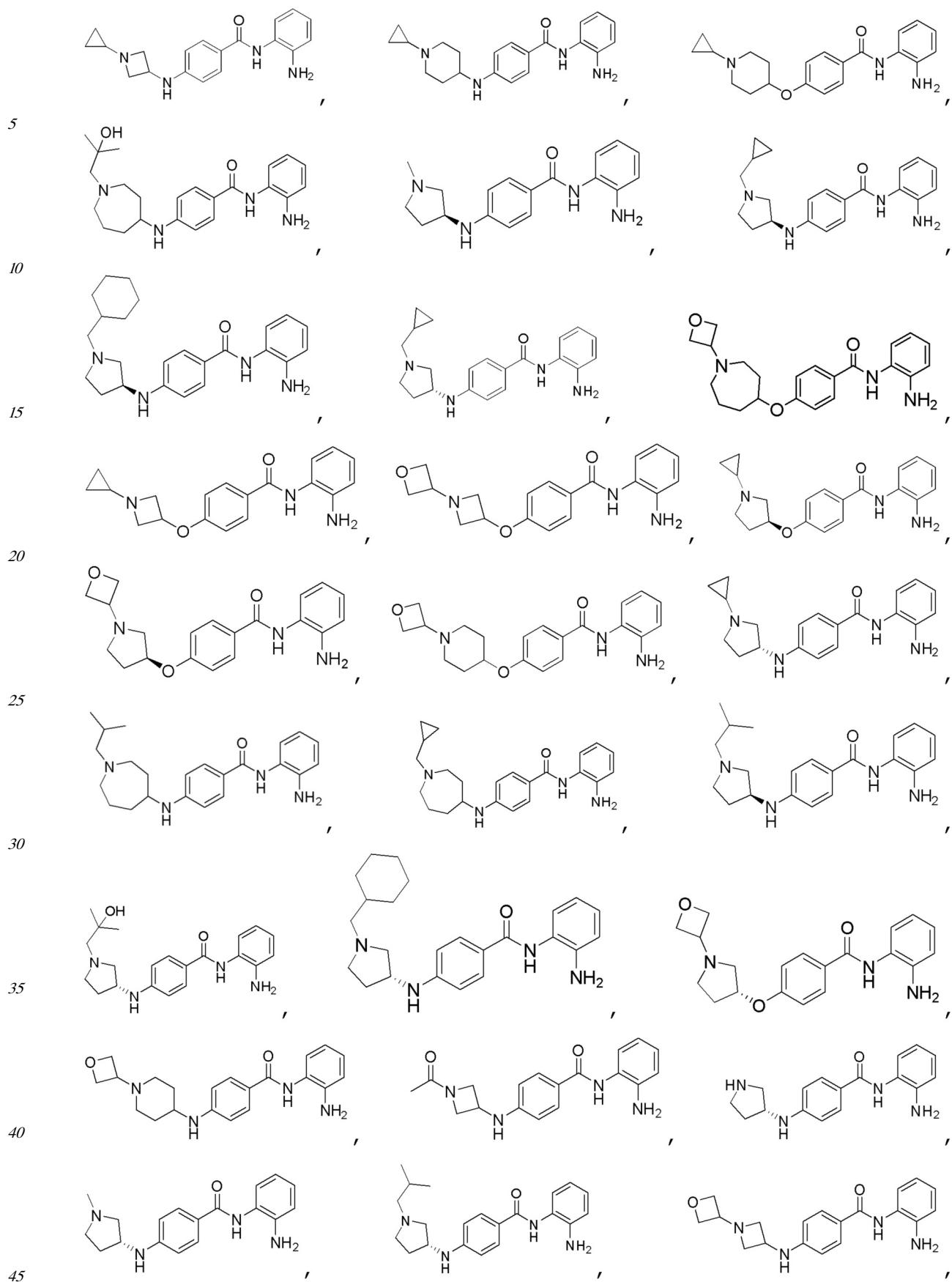


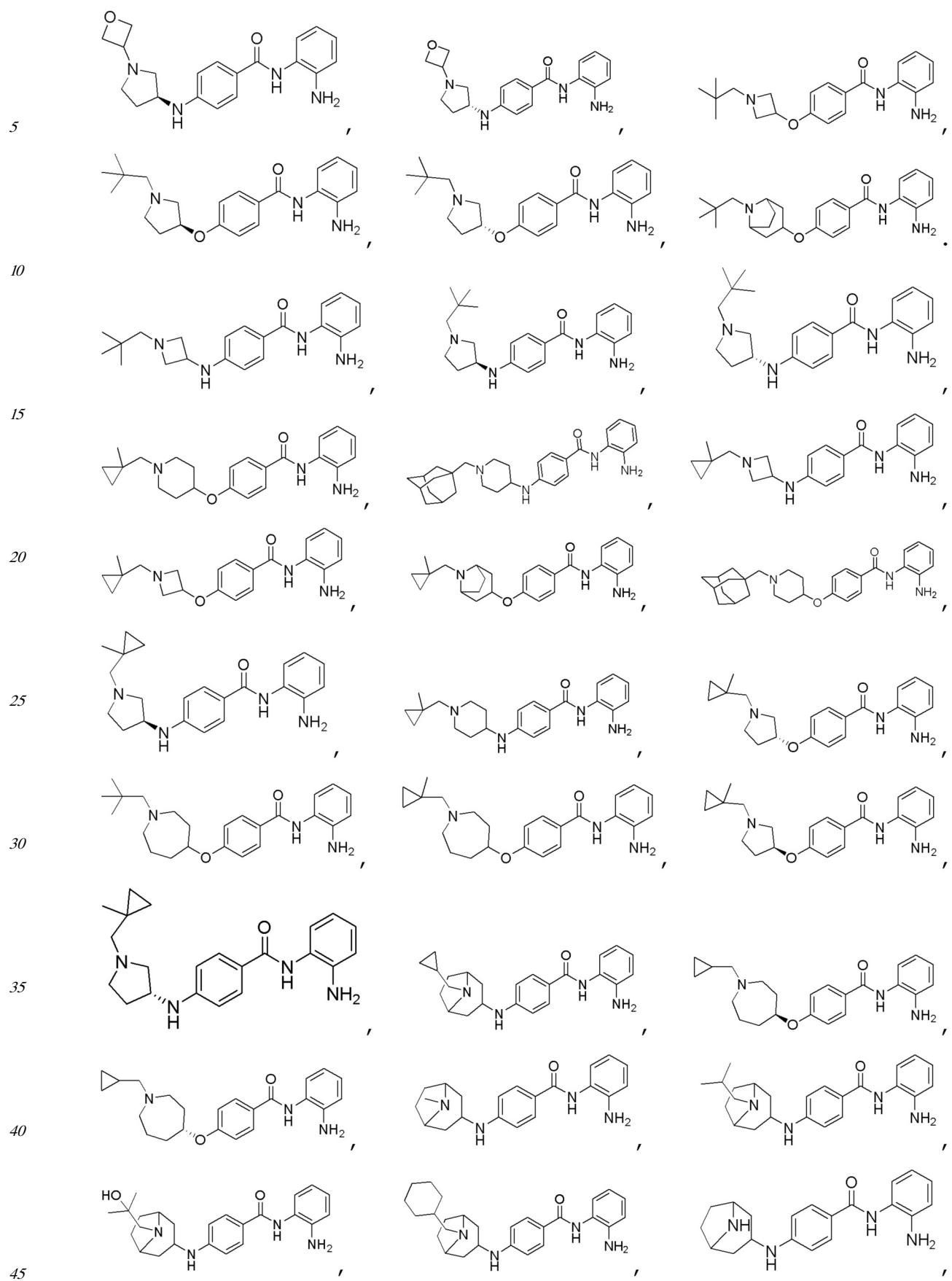
45

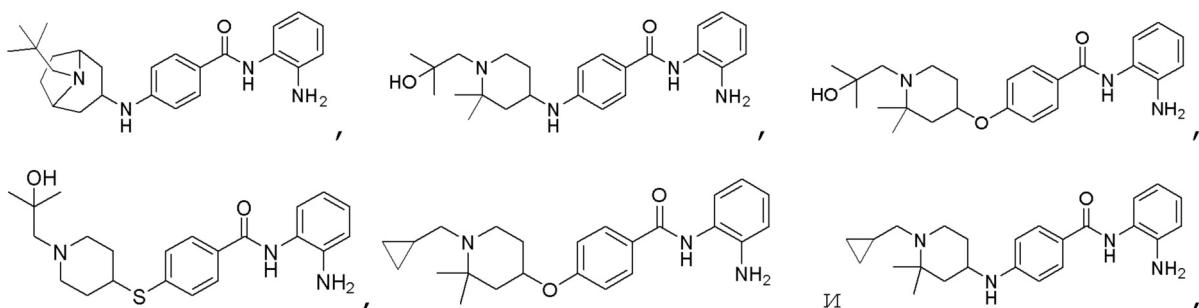












или его фармацевтически приемлемая соль.

95. Фармацевтическая композиция для ингибиования HDAC1, HDAC2, HDAC3 или их комбинации, содержащая соединение по любому из пп. 1-94 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

96. Способ лечения неврологического расстройства, такого как атаксия Фридриха, миотоническая дистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спинально-церебеллярная атаксия, болезнь Кеннеди, амиотрофический латеральный селкроз, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Питта-Хопкинса, спинальная и бульбарная мышечная атрофия и болезнь Альцгеймера; рака; воспалительного заболевания; патологического ухудшения памяти, лобно-височной деменции или наркотической зависимости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-94, или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 95.

97. Способ по п. 96, где неврологическое расстройство представляет собой атаксию Фридриха.

98. Способ по любому из пп. 96, 97, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой соединение по п. 94 или его фармацевтически приемлемую соль.

30

35

40

45