



(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 471/04 (2018.08); *A61K 31/519* (2018.08); *A61P 35/00* (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2017108909, 02.09.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 02.09.2015

Дата регистрации:
 06.06.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 02.09.2014 EP 14306352.7

(43) Дата публикации заявки: 03.10.2018 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 06.06.2019 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 03.04.2017

(86) Заявка РСТ:
 EP 2015/070082 (02.09.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2016/034642 (10.03.2016)

Адрес для переписки:
 197101, Санкт-Петербург, А/я 128, "АРС-
 ПАТЕНТ", С. В. Новоселовой

(72) Автор(ы):

КАЛУН Эль Бахир (FR),
 ШМИТТ Филипп (FR),
 КРЮЗИНСКИ Анна (FR)

(73) Патентообладатель(и):
 ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ (FR)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: FRESNEAU NATHALIE ET AL:
 "Synthesis of substituted diazino[c]quinolin-
 5(6H)-ones, diazino[c] isoquinolin-6(5H)-ones,
 diazino[c]naphthyridin-6(5H)-ones and
 diazino[c]naphthyridin-5(6H)-ones ",
 TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE
 PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol.69,
 no.26, 28.04.2013, pp.5393-5400, DOI: 10.1016/
 J.TET.2013.04.104. WO 2013/126656 A1, (см.
 прод.)

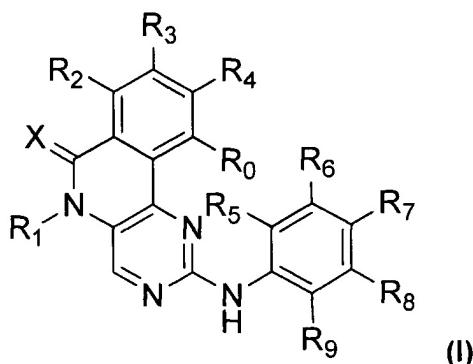
RU 2 690 853 C2

RU 2 690 853 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНОНА, ПОЛЕЗНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к
 соединению следующей формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли,
 где X, R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉
 определены в п.1 формулы. Также изобретение
 относится к способу получения указанного выше
 соединения формулы (I), к его применению для
 изготовления лекарственного средства для
 лечения рака, где может быть полезным
 ингибиование JAK и/или FLT3, к его применению
 для изготовления лекарственного средства для
 лечения лейкоза, в частности острого
 миелоидного лейкоза, а также к
 фармацевтической композиции для применения
 при лечении рака, при котором может быть

R U 2 6 9 0 8 5 3 C 2

R U 2 6 9 0 8 5 3 C 2

полезным ингибитором JAK и/или FLT3, содержащей такое соединение. Технический результат – создание новых и более мощных двойных ингибиторов FLT3-JAK,

(56) (продолжение):

29.08.2013. WO 2014/128588 A1, 28.08.2014. WO 2010/019637 A1, 18.02.2010. WO 2007/088014 A1, 09.08.2007. EA 016152 B1, 28.02.2013.

обеспечивающих лучший результат для пациентов с высоким риском острого миелодного лейкоза. 5 н. и 14 з.п. ф-лы, 3 табл.



(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 471/04 (2018.08); A61K 31/519 (2018.08); A61P 35/00 (2018.08)

(21)(22) Application: 2017108909, 02.09.2015

(24) Effective date for property rights:
02.09.2015

Registration date:
06.06.2019

Priority:

(30) Convention priority:
02.09.2014 EP 14306352.7

(43) Application published: 03.10.2018 Bull. № 28

(45) Date of publication: 06.06.2019 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 03.04.2017

(86) PCT application:
EP 2015/070082 (02.09.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/034642 (10.03.2016)

Mail address:
197101, Sankt-Peterburg, A/ya 128, "ARS-PATENT", S. V. Novoselovoj

(72) Inventor(s):
KALUN El Bakhir (FR),
SHMITT Filipp (FR),
KRYUZINSKI Anna (FR)

(73) Proprietor(s):
PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)

C2

C3

C5

C8

C0

C6

C9

C2

U

R

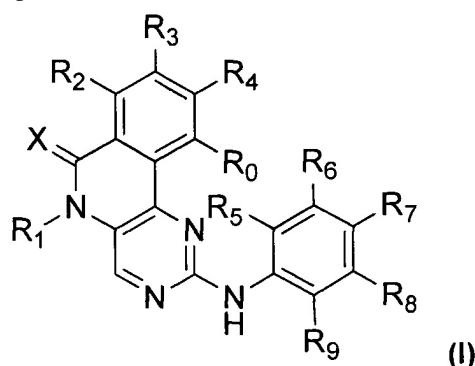
R
U
2
6
9
0
8
5
3C
2

(54) ISOQUINOLINONE DERIVATIVES USEFUL IN TREATING CANCER

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention relates to a compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where X, R₀, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ and R₉ are defined in claim 1. Invention also relates to a method of producing said compound of formula (I), use thereof for preparing a medicament for treating cancer, where JAK and/or FLT3 inhibition may be useful, to use thereof for preparing a medicament for treating leukemia, particularly acute myeloid leukemia, as well as to a pharmaceutical composition for use in treating cancer, where inhibition of JAK and/or FLT3 containing said compound can be beneficial.

EFFECT: technical result is creation of new and more powerful double FLT3-JAK inhibitors, providing the best result for patients with high risk of acute

myeloid leukemia.

19 cl, 3 tbl

R U 2 6 9 0 8 5 3 C 2

R U 2 6 9 0 8 5 3 C 2

Настоящее изобретение относится к изохинолиноновым производным, в частности к их применению в качестве лекарственных средств, более конкретно при лечении опухолей, способам синтеза для их получения и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

5 Мутации в рецепторных тирозинкиназах занимают центральное место в патогенезе многих видов рака. FLT3, например, часто подвергается мутациям (около 30% пациентов) при остром миелоидном лейкозе (AML: Gilliland et al. Blood 2002, 100, 1532-1542). Эти мутации стимулируют ферментативную активность соответствующего фермента, который является ключевым фактором пролиферации и выживания опухолевых клеток.

10 По этим причинам эти мутированные белки являются достоверной целью в онкологии.

Три основные мутации, активирующие FLT3, известны в настоящее время для AML: FLT3-ITD (внутренняя tandemная дупликация) примерно у 20% пациентов, FLT3-TKD (домен тирозинкиназы) примерно у 6-8% пациентов и точечные мутации в окломембранным и внеклеточном доменах, которые являются редкими (2%: Кайзер и др. Лейкемия и лимфома 2014, 55, 243-255).

15 Недавние клинические оценки ингибиторов FLT3 нового поколения продемонстрировали многообещающие результаты в мутантных по FLT3 AML. Несмотря на обнадеживающие результаты, эти ответы по-прежнему остаются неполными, временными, а также связаны с высокой частотой рецидивов (2%: Kayser et al. Leukemia & Lymphoma 2014, 55, 243-255).

20 Рецидивы вызваны несколькими механизмами. Вторичные мутации в рецепторе FLT3 вызывают резистентность к вводимому ингибитору и активацию альтернативных сигнальных путей, которые обходят ингибионные киназы и повторно активируют нижестоящие эффекторы FLT3.

25 Более того, в то время как свободно циркулирующие лейкозные клетки могут быть относительно чувствительны к ингибиторам тиокиназы (TKI), клетки, расположенные в костном мозге пациента, особенно лейкозные стволовые клетки (LSC), могут получать преимущества от благоприятной для выживания стромальной микросреды, которая делает их менее чувствительными к лечению и более подверженными инициации 30 рецидивов (Weisberg et al. Leukemia 2012, 26, 2233-2244). Среди факторов выживания, присутствующих в костном мозге, путь IL-6 / JAK / STAT предложен как вносящий основной вклад в частоту рецидивов текущего TKI в AML, ассоциированном с мутантным FLT3 (Bhatia et al. Blood 2014, 123, 2826-2837).

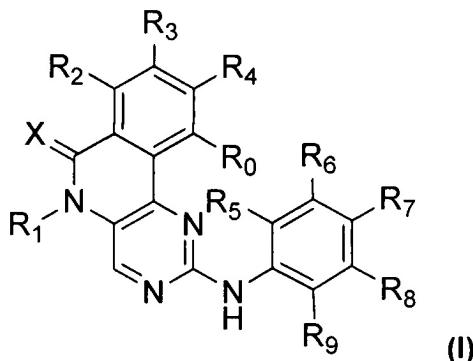
35 Комбинация препаратов ингибиторов JAK и FLT3 показала синергетические действия, а также возможности преодоления индуцированной стромой возникновения резистентности (Weisberg et al., Leukemia 2012, 26, 2233-2244); экспериментально подтвердив предположение об увеличении медицинского преимущества для двойных ингибиторов FLT3-JAK.

40 Предполагается, что для минимизации побочных эффектов и повышения толерантности препараты с минимальной активностью на изоформы FLT3 дикого типа при максимальной эффективности в отношении мутированных изоформ будут более эффективными по сравнению с текущими менее селективными лекарственными средствами.

45 В целом, эти данные свидетельствуют о том, что новые и более мощные двойные ингибиторы FLT3-JAK могут обеспечить лучший результат для пациентов с высоким риском AML.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает соединения, обладающие двойной активностью в качестве ингибиторов JAK и ингибиторов FLT3.

Настоящее изобретение относится, таким образом, к соединению следующей формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату,

где:

Х выбран из O, NH и S,

- R₀ представляет собой H; галоген (F, Cl, Br или I); (C₁-C₆)алкил; (C₁-C₆)галоалкил; (C₁-C₆)алкокси; или (C₁-C₆)галоалкокси,

- R₁ выбран из H и (C₁-C₃)алкила,

- R₂, R₃, R₅, R₇, R₈ и R₉ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br

или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; SR₁₂; S(O)R₁₃; SO₂R₁₄; NR₁₅R₁₆; C(O)R₁₇; CO₂R₁₈; OC(O)R₁₉; C(O)NR₂₀R₂₁; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, N и S, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из

галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₄R₂₅,

- R₄ и R₆ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; SR₁₂; S(O)R₁₃; SO₂R₁₄; NR₁₅R₁₆; C(O)R₁₇; CO₂R₁₈; OC(O)R₁₉;

C(O)NR₂₀R₂₁; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного гетероцикла содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, N и S, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₄R₂₅, или

R₄ и R₆ вместе образуют углеводородную цепь, содержащую 4-10 атомов углерода, возможно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I) и (C₁-C₆)алкила, где один или несколько, в частности от одного до пяти, несмежных атомов углерода насыщенной углеводородной цепи возможно заменены на O, S или NR₃₀, предпочтительно на O,

- R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₂, R₂₃ и R₃₀ представляют собой, независимо друг от друга, H или (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил или (C₂-C₆)алкинильную группу, возможно замещенные одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₆R₂₇,

- R₁₅, R₁₆, R₂₀ и R₂₁ представляют собой, независимо друг от друга, H или (C₁-C₆)алкил, (C₂-C₆)алкенил или (C₂-C₆)алкинильную группу, возможно замещенные одной или

несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₆R₂₇, или

R₁₅ и R₁₆ и/или R₂₀ и R₂₁ образуют вместе с атомом азота, к которому они

5 присоединены, 3- до 7-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, возможно содержащий один или два гетероатома, выбранных из O, N и S в дополнение к атому азота, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₈R₂₉, и

10 - R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈ и R₂₉ независимо друг от друга представляют собой, H или (C₁-C₆)алкильную группу, или

R₂₄ и R₂₅ и/или R₂₆ и R₂₇ и/или R₂₈ и R₂₉ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3- до 7-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, 15 возможно содержащий один или два гетероатома, выбранных из O, N и S в дополнение к атому азота, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O) и (C₁-C₆)алкил.

Для целей изобретения, термин "фармацевтически приемлемый" предназначен для обозначения полезного для получения фармацевтических композиций, и в основном 20 безопасного и нетоксичного для фармацевтического применения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль и/или сольват» предназначен для обозначения, в рамках настоящего изобретения, соли и/или сольвата соединения, которая является фармацевтически приемлемой, как определено выше, и которая проявляет фармакологическую активность соответствующего соединения.

25 Фармацевтически приемлемые соли включают:

(1) кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная и фосфорная кислоты и т.д.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная, бензолсульфоновая, фумаровая, глюкогентоновая, глюконовая, глутаминовая, 30 гликоловая, гидроксиафтоиновая, 2-гидроксизэтансульфоновая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, муконовая, 2-нафтилинсульфоновая, пропионовая, янтарная, дibenзоил-L-винная, винная, п-толуолсульфоновая, триметилуксусная и трифтруксусная кислота и т.д., и

35 (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в соединении, либо замещается ионом металла, таким как ион щелочного металла, ион щелочно-земельного металла или ион алюминия; или координируется с органическим или неорганическим основанием. Подходящие органические основания включают дистаноламин, этианоламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин, трометамин и т.д. Допустимые неорганические основания включают гидроксид алюминия, гидроксид 40 кальция, гидроксид калия, карбонат натрия и гидроксид натрия.

Приемлемые сольваты для терапевтического применения соединений настоящего изобретения включают обычные сольваты, такие как те, которые образуются на последней стадии получения соединений по изобретению вследствие присутствия растворителей. В качестве примера можно упомянуть сольваты вследствие присутствия 45 воды (эти сольваты также называются гидратами) или этианола.

Термин "галоген", как используется в настоящем изобретении, относится к брому, хлору, йоду или фтору.

Термин "(C₁-C₃)алкил", как используется в настоящем изобретении, относится к

линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 3 атомов углерода и включает, таким образом, метил, этил, н-пропил и изопропил.

Термин "(C₁-C₆)алкил", как используется в настоящем изобретении, относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, включая, но без ограничения до, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, т-бутил, н-пентил, н-гексил, и т.д.

Термин "(C₁-C₆)галоалкил", как используется в настоящем изобретении, относится к (C₁-C₆)алкильной группе, как определено выше, замещенной одним или несколькими атомами галогена, в частности одним или несколькими атомами фтора. В частности, это может быть трифторметильная группа.

Термин "(C₂-C₆)алкенил", как используется в настоящем изобретении, относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну двойную связь, включая, но без ограничения до, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и т.д.

Термин "(C₂-C₆)алкинил", как используется в настоящем изобретении, относится к линейной или разветвленной ненасыщенной углеводородной цепи, содержащей от 2 до 6 атомов углерода и содержащей по меньшей мере одну тройную связь, включая, но без ограничения до, этинил, пропинил, бутинил, пентенил, гексенил и т.д.

Термин "(C₁-C₆)алкокси", как используется в настоящем изобретении, относится к (C₁-C₆)алкильной группе, как определено выше, связанной с молекулой через атом кислорода, включая, но без ограничения до, метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси, н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, т-бутокси, н-пентокси, н-гексокси, и т.д.

Термин "(C₁-C₆)галоалкокси", как используется в настоящем изобретении, относится к (C₁-C₆)алкокси группе, как определено выше, замещенной одним или несколькими атомами галогена, в частности одним или несколькими атомами фтора. В частности, это может быть трифторметокси группа.

Термин "(C₁-C₆)алкиламино", как используется в настоящем изобретении, относится к группе формулы -NHA_{lk}, где A_{lk} представляет собой (C₁-C₆)алкильную группу, как определено выше. Это может быть, например, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изо-пропиламино, н-бутиламино, изо-бутиламино, втор-бутиламино, т-бутиламино, н-пентиламино, н-гексиламино, и т.д.

Термин "ди(C₁-C₆)алкиламино", как используется в настоящем изобретении, относится к группе формулы -NH_{Alk₁}Alk₂, где Alk₁ и Alk₂ каждый независимо представляют собой (C₁-C₆)алкильную группу, как определено выше. Это может быть, например, диметиламино, диэтиламино, этилметиламино, н-пропилметиламино, изо-пропилметиламино, н-бутилметиламино, изобутилметиламино, втор-бутилметиламино, трет-бутилметиламино, н-пентилметиламино, н-гексилметиламино и т.д.

Термин "((C₁-C₆)алкил)-карбонилокси", как используется в настоящем изобретении, относится к группе формулы -OCOAlk, где A_{lk} представляет собой (C₁-C₆)алкильную группу, как определено выше. Это может быть, например, метилкарбонилокси (ацетокси), этилкарбонилокси, н-пропилкарбонилокси, изо-пропилкарбонилокси, н-бутилкарбонилокси, изо-бутилкарбонилокси, втор-бутилкарбонилокси, трет-бутилкарбонилокси, н-пентилкарбонилокси, н-гексилкарбонилокси, и т.д.

Термин "((C₁-C₆)алкил)-карбониламино", как используется в настоящем изобретении,

относится к группе формулы $-\text{NHCOAlk}$, где Alk представляет собой ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильную группу, как определено выше. Это может быть, например, метилкарбониламино, этилкарбониламино, н-пропилкарбониламино, изо-пропилкарбониламино, н-бутилкарбониламино, изо-бутилкарбониламино, втор-бутилкарбониламино, трет-бутилкарбониламино, н-пентилкарбониламино, н-гексилкарбониламино, и т.д.

5 Термин "(($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил)-карбонил(($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил)амино", как используется в настоящем изобретении, относится к группе формулы $-\text{NAlk}_1\text{COAlk}_2$, где Alk_1 и Alk_2 каждый независимо представляют собой ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильную группу, как определено выше. Это 10 может быть, например, (метилкарбонил)метиламино, (метилкарбонил)этиламино, (этилкарбонил)метиламино, (этилкарбонил)этиламино, н-пропилкарбонилметиламино, изо-пропилкарбонилметиламино, н-бутилкарбонилметиламино, изо-бутилкарбонилметиламино, втор-бутилкарбонилметиламино, трет-бутилкарбонилметиламино, н-пентилкарбонилметиламино, н-гексилкарбонилметиламино, и т.д.

15 Термин "арил", как используется в настоящем изобретении, относится к ароматической углеводородной группе, содержащей предпочтительно 6-10 атомов углерода и содержащей одной или более конденсированных колец, такой как, например, фенильная или нафтильная группы. Преимущественно, это будет фенильная группа.

20 Термин "арил-($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил", как используется в настоящем изобретении, относится к арильной группе, как определено выше, соединенной с молекулой через ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильную группу, как определено выше. В частности, это бензильная группа.

25 Термин "($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил-арил", как используется в настоящем изобретении, относится к ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкильной группе, как определено выше, соединенной с молекулой через арильную группу. В частности, это может быть толильная группа (CH_3Ph).

30 Термин "3- до 7-членный гетероцикл", как используется в настоящем изобретении, относится к 3- до 7-членному углеводородному циклу, в котором от одного до трех, предпочтительно один или два, атомов углерода заменены на гетероатом, выбранный из O, N и S, предпочтительно выбранный из O и N. Он включает, в частности, следующие циклы: азиридин, азетидин, оксетан, тиооксетан, пирролидин, пирролин, тетрагидрофуран, дигидрофуран, тетрагидротиофен, дигидротиофен, пиперидин, дигидропиридин, тетрагидропиридин, пиран, дигидропиран, тетрагидропиран, тиопиран, дигидротиопиран, тетрагидротиопиран, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, азепан, 35 диазепан, имидадол, имидазолин, пиррол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридинипиридин и пиридинипиридин.

35 Термин "ненасыщенный" гетероцикл, как используется в настоящем изобретении, относится к гетероциклу, содержащему одну или несколько двойных связей, но который не является ароматическим.

40 Предпочтительно, X представляет собой атом кислорода или серы, в частности атом кислорода.

R_0 более предпочтительно представляет собой H или галоген, в частности H.

R_1 более предпочтительно представляет собой атом водорода или метильную группу.

45 Когда R_4 и R_6 образуют вместе цепь, эта цепь является углеводородной,

предпочтительно насыщенной, содержащей 4-10 атомов углерода, возможно замещенной одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I) и ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкила, где один или несколько, в частности от одного до пяти, несмежных

атомов углерода насыщенной углеводородной цепи возможно заменены на O, S или NR₃₀, предпочтительно на O.

Предпочтительно, эта цепь содержит 4-10 атомов углерода, где один или несколько, в частности от одного до пяти, несмежных атомов углерода насыщенной 5 углеводородной цепи возможно заменены на O, S или NR₃₀, предпочтительно на O. Эта цепь может быть более конкретно линейной цепью.

Эта цепь, образованная вместе с помощью R₄ и R₆ может быть, в частности, цепью формулы -X₁-A-X₂-, где:

10 - X₁ и X₂ независимо друг от друга представляют собой, O, S или NR₃₀, и предпочтительно представляют собой O, и

- А представляет собой углеводородную цепь, предпочтительно насыщенную, содержащую 2-8 атомов углерода, возможно замещенную одной или несколькими 15 группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I) и (C₁-C₆)алкила, где один или несколько, в частности от одного до пяти, несмежных атомов углерода насыщенной углеводородной цепи возможно заменены на O, S или NR₃₀, предпочтительно на O.

В частности, A может быть насыщенной углеводородной цепью, содержащей 2-8 атомов углерода, где один или несколько, в частности от одного до пяти, несмежных 20 атомов углерода насыщенной углеводородной цепи возможно заменены на O, S или NR₃₀, предпочтительно на O. Цепь будет более конкретно линейной.

Предпочтительно, цепь, образованная с помощью R₄ и R₆ вместе представляет собой цепь формулы -(OCH₂CH₂)_nO-, где n представляет собой целое число от 1 до 3, и более конкретно, где n=2.

25 В первом воплощении, R₂, R₃, R₅, R₇, R₈ и R₉ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; SR₁₂; S(O)R₁₃; SO₂R₁₄; NR₁₅R₁₆; C(O)R₁₇; CO₂R₁₈; OC(O)R₁₉; C(O)NR₂₀R₂₁; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного (в частности 5- или 6-членного насыщенного)

30 гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, N и S, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₄R₂₅, и

35 R₄ и R₆ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; SR₁₂; S(O)R₁₃; SO₂R₁₄; NR₁₅R₁₆; C(O)R₁₇; CO₂R₁₈; OC(O)R₁₉; C(O)NR₂₀R₂₁; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного (в частности 5- или 6-членного насыщенного) гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, N и S, возможно замещенного одной или

40 несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₄R₂₅, или

45 R₄ и R₆ образуют вместе цепь, как определено ранее, такую как цепь формулы -X₁-A-X₂- or -(OCH₂CH₂)_nO-.

Во втором воплощении, R₂, R₃, R₅, R₇, R₈ и R₉ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; NR₁₅R₁₆; C(O)R₁₇; CO₂R₁₈; OC(O)R₁₉; C(O)NR₂₀R₂₁; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или

ненасыщенного (в частности 5- или 6-членного насыщенного) гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из О и N, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₄R₂₅, и

R₄ и R₆ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; NR₁₅R₁₆; C(O)R₁₇; CO₂R₁₈; OC(O)R₁₉; C(O)NR₂₀R₂₁; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного (в частности 5- или 6-

членного насыщенного) гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из О и N, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₄R₂₅, или

R₄ и R₆ образуют вместе цепь, как определено ранее, такую как цепь формулы -X₁-A-X₂- или -(OCH₂CH₂)_nO-.

В третьем воплощении, R₂, R₃, R₅, R₇, R₈ и R₉ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; NR₁₅R₁₆; OC(O)R₁₉; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного (в частности 5- или 6-членного насыщенного) гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из О и N, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, (C₁-C₆)алкокси и NR₂₄R₂₅, и

R₄ и R₆ независимо друг от друга выбраны из H; галогена (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R₁₀; OR₁₁; NR₁₅R₁₆; OC(O)R₁₉; NR₂₂C(O)R₂₃; и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного (в частности 5- или 6-членного насыщенного) гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из О и N, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, (C₁-C₆)алкокси и NR₂₄R₂₅, или

R₄ и R₆ образуют вместе цепь, как определено ранее, такую как цепь формулы -X₁-A-X₂- or -(OCH₂CH₂)_nO-.

В вышеуказанных воплощениях, R₅ может быть более конкретно H, галоген (F, Cl, Br или I), (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)алкокси; предпочтительно H или галоген (F, Cl, Br или I), такой как H или F.

В вышеуказанных воплощениях, R₂, R₃, R₄, R₆ и R₉ могут представлять собой, независимо друг от друга, H, галоген (F, Cl, Br или I), (C₁-C₆)алкил, OH, (C₁-C₆)алкокси, ((C₁-C₆)алкил)-карбонилокси, NO₂, NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ((C₁-C₆)алкил)-карбониламино или ((C₁-C₆)алкил)-карбонил((C₁-C₆)алкил амино); в частности H, галоген (F, Cl, Br или I), OH, (C₁-C₆)алкокси, NO₂, NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, ((C₁-C₆)алкил)-карбониламино или ((C₁-C₆)алкил)-карбонил ((C₁-C₆)алкил амино). Более конкретно, R₆ и R₉ будут представлять собой, независимо друг от друга, H, галоген (F, Cl, Br или I), OH, (C₁-C₆)алкокси, NH₂, (C₁-C₆)алкиламино

или ди(C_1 - C_6)алкиламино, и R_2 , R_3 и R_4 будут представлять собой, независимо друг от друга, H, галоген (F, Cl, Br или I), (C_1 - C_6)алкил, OH, (C_1 - C_6)алкокси, ((C_1 - C_6)алкил)-карбонилокси, NO₂, NH₂, (C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, ((C_1 - C_6)алкил)-карбониламино или ((C_1 - C_6)алкил)-карбонил((C_1 - C_6)алкил амино); в частности H, галоген (F, Cl, Br или I), OH, (C_1 - C_6)алкокси, ((C_1 - C_6)алкил)-карбонилокси, NO₂, NH₂, (C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, ((C_1 - C_6)алкил)-карбониламино или ((C_1 - C_6)алкил)-карбонил((C_1 - C_6)алкил амино); предпочтительно H, OH, (C_1 - C_6)алкокси, ((C_1 - C_6)алкил)-карбонилокси, NO₂, NH₂, (C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, ((C_1 - C_6)алкил)-карбониламино или ((C_1 - C_6)алкил)-карбонил((C_1 - C_6)алкил амино). Более конкретно, R_2 представляет собой H, R_3 представляет собой H, NO₂, NH₂, (C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, ((C_1 - C_6)алкил)-карбониламино или ((C_1 - C_6)алкил)-карбонил((C_1 - C_6)алкил амино), и R_4 представляет собой H, OH, (C_1 - C_6)алкокси или ((C_1 - C_6)алкил)-карбонилокси; в частности H, OH или (C_1 - C_6)алкокси; например, H или (C_1 - C_6)алкокси.

В вышеуказанных воплощениях, R_7 и R_8 могут представлять собой, независимо друг от друга, H; галоген (F, Cl, Br или I); нитро (NO₂); циано (CN); R_{10} ; OR₁₁; NR₁₅R₁₆; OC(O)R₁₉; NR₂₂C(O)R₂₃; или 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный (предпочтительно насыщенный) гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из O и N, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O), (C_1 - C_6)алкила, OH, (C_1 - C_6)алкокси, NH₂, (C_1 - C_6)алкиламино и ди(C_1 - C_6)алкиламино; предпочтительно H; галоген (F, Cl, Br или I); циано (CN); R_{10} ; OR₁₁; NR₁₅R₁₆; или 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из O и N, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O), (C_1 - C_6)алкила, OH, (C_1 - C_6)алкокси, NH₂, (C_1 - C_6)алкиламино и ди(C_1 - C_6)алкиламино; где:

R_{10} , R_{11} , R_{19} , R_{22} и R_{23} предпочтительно представляют собой, независимо друг от друга, H или (C_1 - C_6)алкильную группу, возможно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), OH, (C_1 - C_6)алкокси, и NR₂₆R₂₇, и

R_{15} и R_{16} предпочтительно представляют собой, независимо друг от друга, H или (C_1 - C_6)алкильную группу, возможно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), OH, (C_1 - C_6)алкокси, и NR₂₆R₂₇, или

R_{15} и R_{16} образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный, предпочтительно насыщенный, гетероцикл, возможно содержащий один гетероатом, выбранный из O и N в дополнение к атому азота, несущему группы R_{15} и R_{16} , возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O), (C_1 - C_6)алкила, OH, (C_1 - C_6)алкокси и NR₂₈R₂₉.

В вышеуказанных воплощениях для R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и R_9 , гетероцикл может представлять собой 3- до 7-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий один-три, в частности один или два, гетероатома, выбранных из O, N и S,

предпочтительно выбранных из О и N. В частности это 5- до 7-членный, предпочтительно 5- или 6-членный, гетероцикл, насыщенный или ненасыщенный, предпочтительно насыщенный, содержащий один или два гетероатома, выбранных из О и N. Гетероцикл может быть выбран из азетидина, оксетана, тиооксетана,

- 5 пирролидина, пирролина, тетрагидрофурана, дигидрофурана, тетрагидротиофена, дигидротиофена, пиперидина, дигидропиридины, тетрагидропиридины, пирана, дигидропирана, тетрагидропирана, тиопирана, дигидротиопирана, тетрагидротиопирана, морфолина, тиоморфолина, пiperазина, азепана, диазепана имидадола, имидазолина, пиррола, пиразола, пиридина, пиразина, пиридазинпиперидазина и пиrimидина. В
- 10 частности, гетероцикл выбран из пирролидина, пирролина, тетрагидрофурана, дигидрофурана, пиперидина, дигидропиридины, тетрагидропиридины, пирана, дигидропирана, тетрагидропирана, морфолина, пiperазина, азепана, диазепана имидадола, имидазолина, пиридазина, пиперидазина, и пиrimидина. Гетероцикл может быть, в частности, выбран из пирролидина, тетрагидрофурана, пиперидина,
- 15 тетрагидропирана, морфолина, пiperазина, азепана и диазепана. В частности, гетероцикл выбран из пирролидина, пиперидина, морфолина и пiperазина.

В вышеуказанных воплощениях для R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉, группы R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₂, R₂₃ и R₃₀ являются такими, как определено ранее, и предпочтительно представляют собой, независимо друг от друга, Н или (C₁-C₆)алкильную группу, возможно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₆R₂₇, предпочтительно выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), OH, (C₁-C₆)алкокси, и NR₂₆R₂₇, в частности выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), OH, (C₁-C₆)алкокси, и NR₂₆R₂₇, и

Группы R₁₅, R₁₆, R₂₀ и R₂₁ являются такими, как определено ранее, и предпочтительно представляют собой, независимо друг от друга, Н или (C₁-C₆)алкильную группу, возможно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₆R₂₇, предпочтительно выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), OH, (C₁-C₆)алкокси, и NR₂₆R₂₇, в частности выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), OH, (C₁-C₆)алкокси, и NR₂₆R₂₇, или

35 R₁₅ и R₁₆ и/или R₂₀ и R₂₁ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 5- до 7-членный, в частности 5- или 6-членный, насыщенный или ненасыщенный, предпочтительно насыщенный, гетероцикл, возможно содержащий один гетероатом, выбранный из О и N, в дополнение к атому азота, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкил, OH, CO₂H, (C₁-C₆)алкокси, CO₂-(C₁-C₆)алкила и NR₂₈R₂₉, предпочтительно выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), нитро (NO₂), циано (CN), оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, (C₁-C₆)алкокси и NR₂₈R₂₉, в частности выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O), (C₁-C₆)алкил, OH, (C₁-C₆)алкокси и NR₂₈R₂₉.

Когда R₁₅ и R₁₆ и/или R₂₀ и R₂₁ образуют гетероцикл вместе с атомом азота, к которому они присоединены, гетероцикл может быть выбран из азетидина, пирролидина, пирролина, пиперидина, дигидропиридины, тетрагидропиридины, морфолина,

тиоморфолина, пиперазина, азепана, диазепана, имидадола, имидазолина, пиррола, пиразола и пиперидазина. В частности, гетероцикл выбран из пирролидина, пирролина, пиперидина, дигидропиридины, тетрагидропиридины, морфолина, пиперазина, азепана и диазепана. Гетероцикл может быть выбран из пирролидина, пиперидина, морфолина и пиперазина

В вышеуказанных воплощениях для R_{10} - R_{23} и R_{30} , группы R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} и R_{29} являются такими, как определено ранее, и предпочтительно независимо друг от друга представляют собой, H или (C_1 - C_6)алкильную группу, или

R_{24} и R_{25} и/или R_{26} и R_{27} и/или R_{28} и R_{29} образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3- до 7-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, возможно содержащий один или два гетероатома, выбранных из O, N и S в дополнение к атому азота, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O) и (C_1 - C_6)алкил, в частности 5 или 6-членный насыщенный гетероцикл, возможно содержащий один гетероатом, выбранный из O и N, в дополнение к атому азота, возможно замещенный одной или несколькими группами, выбранными из галогена (F, Cl, Br или I), оксо (=O) и (C_1 - C_6)алкила.

Когда R_{24} и R_{25} и/или R_{26} и R_{27} и/или R_{28} и R_{29} образуют гетероцикл вместе с атомом азота, к которому они присоединены, гетероцикл может быть выбран из азетидина, пирролидина, пирролина, пиперидина, дигидропиридины, тетрагидропиридины, морфолина, тиоморфолина, пиперазина, азепана, диазепана, имидадола, имидазолина, пиррола, пиразола и пиперидазина. В частности, гетероцикл выбран из пирролидина, пирролина, пиперидина, дигидропиридины, тетрагидропиридины, морфолина, пиперазина, азепана и диазепана. Гетероцикл может быть выбран из пирролидина, пиперидина, морфолина, пиперазина, азепана и диазепана. В частности, гетероцикл, выбран из пирролидина, пиперидина, морфолина и пиперазина.

R_{30} может, в частности, представлять собой H или (C_1 - C_6)алкильную группу.

В соответствии с первым воплощением, R_4 и R_6 не образуют вместе цепь, как определено ранее. В частности, R_4 и R_6 независимо друг от друга выбраны из H; галогена; нитро (NO_2); циано (CN); R_{10} ; OR_{11} ; $NR_{15}R_{16}$; $OC(O)R_{19}$; $NR_{22}C(O)R_{23}$; и 5- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного гетероцикла содержащего один или два гетероатома, выбранных из O и N, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена, нитро (NO_2), циано (CN), оксо (=O), (C_1 - C_6)алкила, OH, (C_1 - C_6)алкокси и $NR_{24}R_{25}$. R_4 и R_6 будут более конкретно выбраны из H, галогена (F, Cl, Br или I), OR_{11} и $NR_{15}R_{16}$; предпочтительно выбраны из H, галогена (F, Cl, Br или I), OH, (C_1 - C_6)алкокси, NH_2 , (C_1 - C_6)алкиламино и ди(C_1 - C_6)алкиламино.

В соответствии со вторым воплощением, R_4 и R_6 образуют вместе цепь, как определено ранее, такую как цепь формулы $-X_1-A-X_2-$, в частности формулы $-(OCH_2CH_2)_nO-$, как определено ранее.

Соединение в соответствии с настоящим изобретением может быть, в частности, выбрано из соединений C1-C47 примеров, данных ниже, и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Настоящее изобретение относится также к соединению формулы (I), как определено ранее, для применения в качестве лекарственного средства, в частности,

предназначенного для лечения опухоли.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), как определено ранее, для изготовления лекарственного средства, в частности предназначенного для лечения опухоли.

5 Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, содержащему введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I), как определено ранее.

Рак может более конкретно в этом случае представлять собой рак толстой кишки, рак молочной железы, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак

10 предстательной железы, рак легкого, рак яичника, рак головы и шеи, глиобластому, нейробластому, лимфому, лейкемию, воспалительную миофибробластовую опухоль, миелодиспластический синдром или миелофиброз.

15 Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), как определено ранее, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый экспириент.

Активное соединение можно вводить в виде единичных дозированных форм в смеси с обычными фармацевтическими носителями, животным и людям.

20 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению более конкретно предназначены для перорального или парентерального введения (например, внутривенно), особенно для млекопитающих, включая человека.

Подходящие единичные дозированные формы для введения включают формы для перорального введения, такие как таблетки, желатиновые капсулы, порошки, гранулы и пероральные растворы или супензии.

25 Когда твердую композицию готовят в форме таблеток, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, таким как желатин, крахмал, лактоза, стеарат магния, тальк, гуммиарабик и т.д. Таблетки могут быть покрыты сахарозой или другими подходящими материалами, или они могут быть обработаны таким образом, чтобы обладать пролонгированной или задержанной активностью, и они непрерывно высвобождают заданное количество активного начала.

30 Препарат в желатиновых капсулах получают путем смешивания активного ингредиента с разбавителем и выливания полученной смеси в мягкие или твердые желатиновые капсулы.

35 Препарат в форме сиропа или эликсира может содержать активный ингредиент вместе с подсластителем, антисептиком или усилителем вкуса или подходящим красителем.

Диспергируемые в воде порошки или гранулы могут содержать активный ингредиент, смешанный с диспергирующими агентами или смачивающими агентами или супендирующими агентами, с корректорами вкуса или подсластителями.

40 Для парентерального введения применяют водные супензии, изотонические солевые растворы или стерильные и инъекционные растворы, которые содержат фармакологически совместимые диспергирующие агенты и/или увлажняющие агенты.

Активное начало также может быть приготовлено в форме микрокапсул, необязательно с одной или несколькими добавками-носителями.

45 Соединения по изобретению могут применяться в фармацевтической композиции в дозе от 0,01 мг до 1000 мг в сутки, вводимой только в одной дозе один раз в день или в нескольких дозах в течение дня, например, дважды в день. Ежедневная вводимая доза предпочтительно содержит от 5 до 500 мг и более, предпочтительно от 10 мг до 200 мг. Однако может потребоваться применение доз за пределами этих диапазонов, что может

быть установлено специалистом в данной области техники.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут дополнительно содержать, по меньшей мере, еще одно активное вещества, такое как противоопухолевое средство.

5 Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, содержащей:

- (i) По меньшей мере одно соединение формулы (I), как определено ранее, и
 - (ii) По меньшей мере другое активное вещество, такое как противораковое средство,
- В виде комбинированного продукта для одновременного, раздельного или

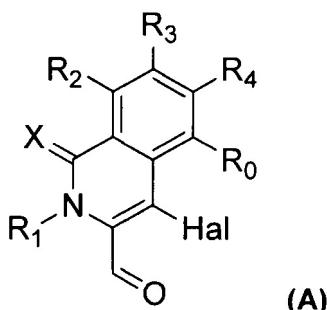
10 последовательного применения.

Настоящее изобретение относится также к фармацевтической композиции, как определено ранее, для применения при лечении рака.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения рака, содержащему введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества фармацевтической 15 композиции по настоящему изобретению.

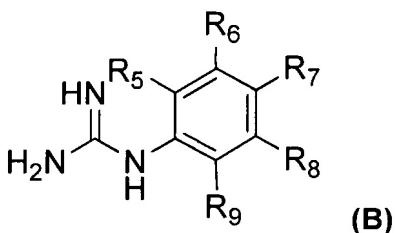
Настоящее изобретение относится также к первому способу получения соединения формулы (I), как определено ранее, содержащему реакцию связывания между:

- соединение следующей формулы (A):



где X, R₀, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено ранее, R₂, R₃ и R₄ группы находятся, возможно, в защищенной форме, а Hal представляет собой атом галогена, 30 такой как Br, и

- соединение следующей формулы (B):



где R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ являются такими, как определено ранее, указанные 40 группы R₅-R₉ находятся, возможно, в защищенной форме, в присутствии основания, последующую депротекцию групп R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и/или R₉, в случае, когда они находятся в защищенной форме.

Основанием, применяемым в реакции связывания, может быть, в частности, неорганическое основание, такое как K₂CO₃, Cs₂CO₃ или Na₂CO₃.

45 Эта реакция может быть проведена, в частности, при температуре между комнатной температурой и 150°C, в частности между 50 и 120°C, обычно при температуре приблизительно 90°C.

Растворитель, такой как ACN (ацетонитрил), DMA (диметилацетамид), ДМФ

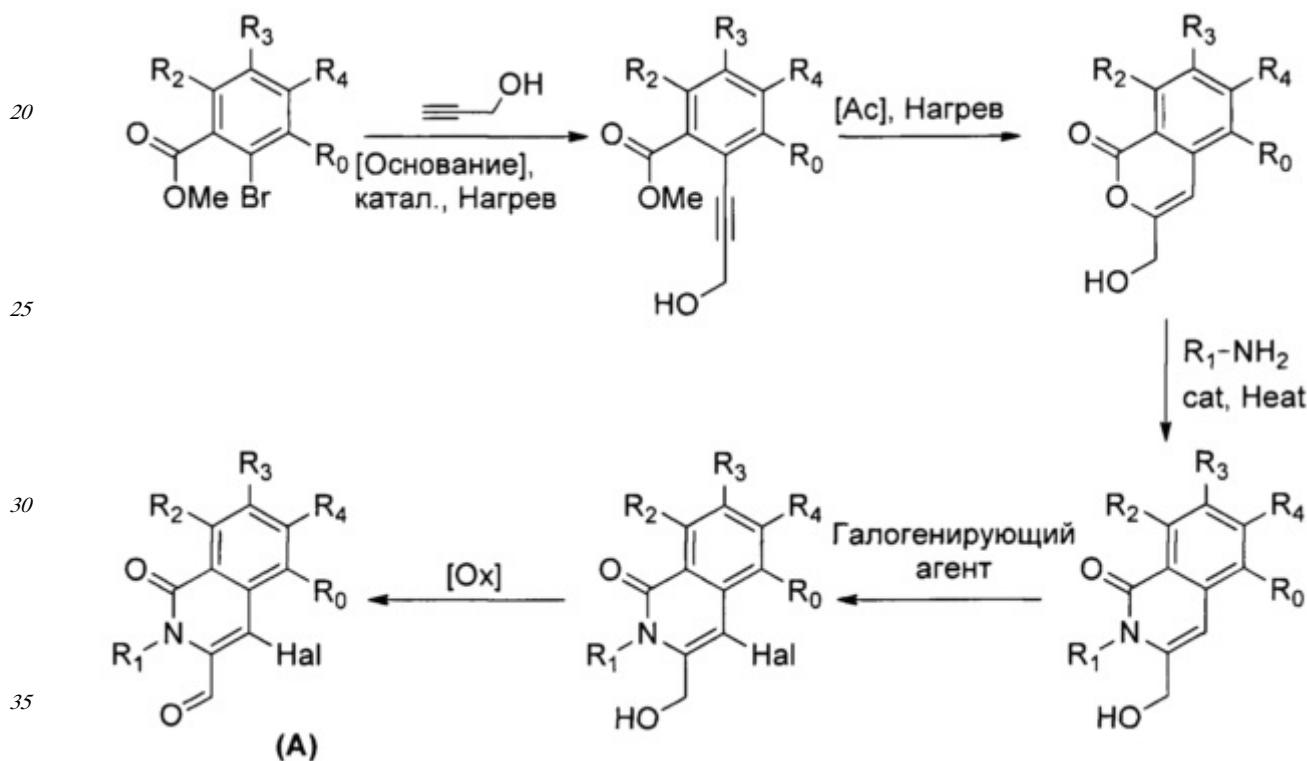
(диметилформамид), ацетон или их смесь, могут быть использованы. Это может быть, в частности, ДМФ.

В обычном эксперименте, соединение формулы (A) взаимодействует с избытком соединения формулы (B).

5 В этой реакции, любая группа R₂-R₉, которая может взаимодействовать в реакционных условиях связывания между соединениями формул (A) и (B) должна быть защищена. Обычно защищают группу NH₂, в частности в виде группы NO₂. В этом случае стадия депротекции может быть проведена посредством восстановления группы NO₂, в частности с помощью катализической гидрогенизации с использованием никеля 10 Ренея или Pd/C в атмосфере водорода в метаноле; в присутствии NaSH в ДМСО; или в присутствии порошкообразного железа в горячей уксусной кислоте. Однако, может быть использована любая другая защитная группа, защитные группы и условия депротекции хорошо известны квалифицированным специалистам.

15 Промежуточные соединения формулы (A) могут быть синтезированы в частности, одним из способов 1A-3A, описанных ниже.

• Способ 1A:



Этот способ применяется главным образом тогда, когда R₁ является отличным от водорода и является адаптацией способа, описанного в WO 2012/102985. Основания модификация относится к постстадийному синтезу галолактамного производного из дегалогенированного лактонового промежуточного соединения иdealогенированного лактама, последний галогенируют в отдельной последующей реакции. В оригинале циклизацию и галогенирование как сообщается, проводят в единственной одностадийной реакции.

45 Первая стадия, таким образом, реализуется посредством реакции Соногаширы как показано здесь далее.

Вторая стадия циклизации обычно реализуется посредством нагревания замещенного пропаргилового спирта в растворителе с высокой температурой кипения, таком как толуол, в присутствии кислотного катализатора, такого как ТФУ (трифтормуксусная

кислота).

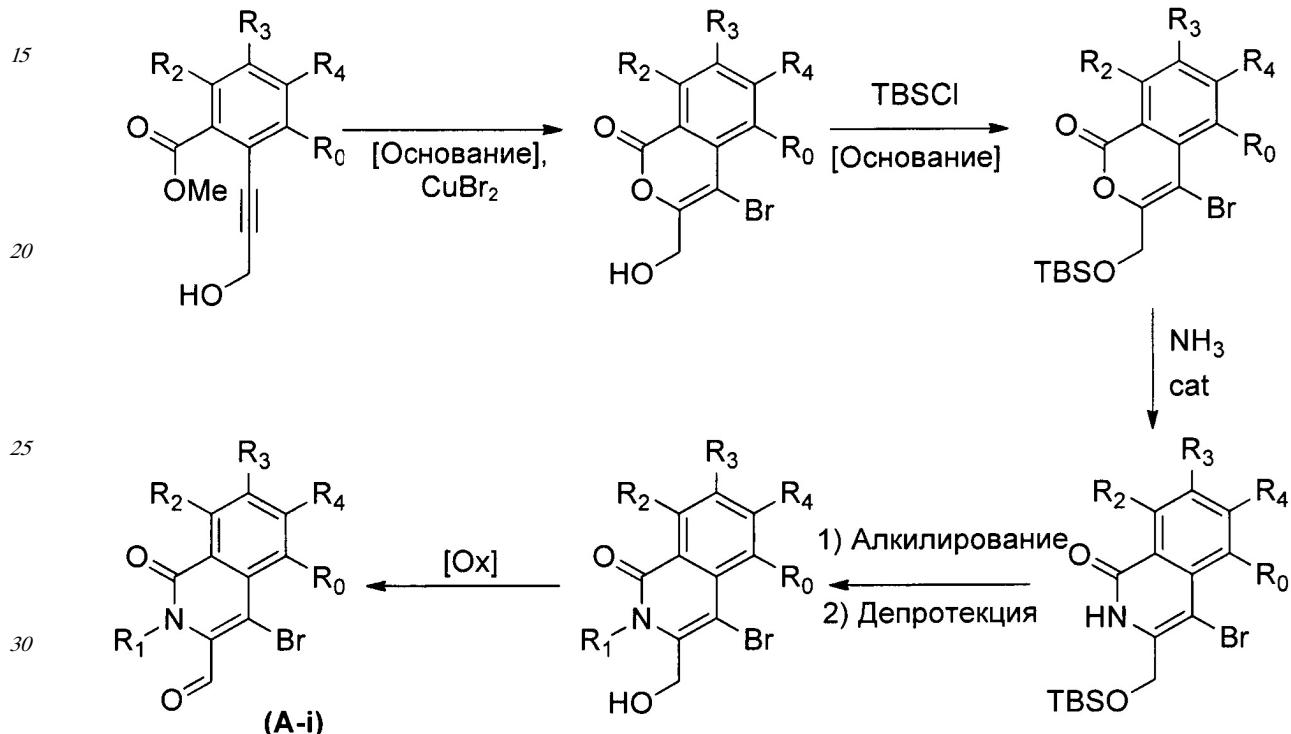
Конверсия лактона в лактам проводится посредством взаимодействия лактона с избытком соответствующего амина в присутствии катализатора, такого как pTSA (пара-толуолсульфоновая кислота) и при нагревании.

Галогенирование проводится в присутствии обычного галогенирующего агента. В случае реакции бромирования, взаимодействие может быть проведено с помощью NBS (N-бромо-сукцинимид) с использованием условий, совместимых с ионным механизмом.

В заключение, конверсия спирта в альдегид может быть реализована с использованием хорошо известных способов окисления. Взаимодействие может быть проведено, в частности, в присутствии PCC (хлорхромат пиридиния) в горячем дихлорметане.

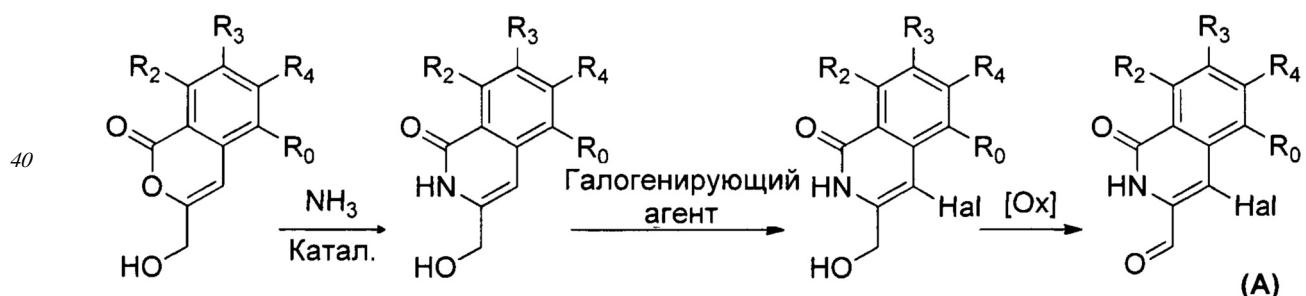
- Способ 2А:

Альтернативно, промежуточное соединение (A), где $\text{Hal} = \text{Br}$ (промежуточное соединение (A-i)) может быть синтезировано, как показано на следующей схеме.



- Способ 3А:

Когда R₁ представляет собой водород, предпочтительный путь синтеза является таким, как показана на следующей схеме.



Конверсия лактона в лактам наиболее хорошо проводить с применением растворов ТГФ (тетрагидрофуран), насыщенных аммонием, при комнатной температуре в присутствии кислотного катализатора, такого как pTSA.

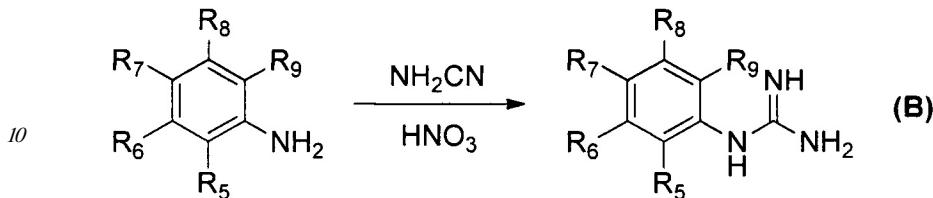
Галогенирование проводят в присутствии обычного галогенирующего агента. В случае, когда $\text{Hal} = \text{Br}$, бромирование предпочтительно некатализируется и проводится

с помощью NBS в ТГФ.

Стадия окисления предпочтительно проводится с использованием Периодинана Десса-Мартина в ТГФ.

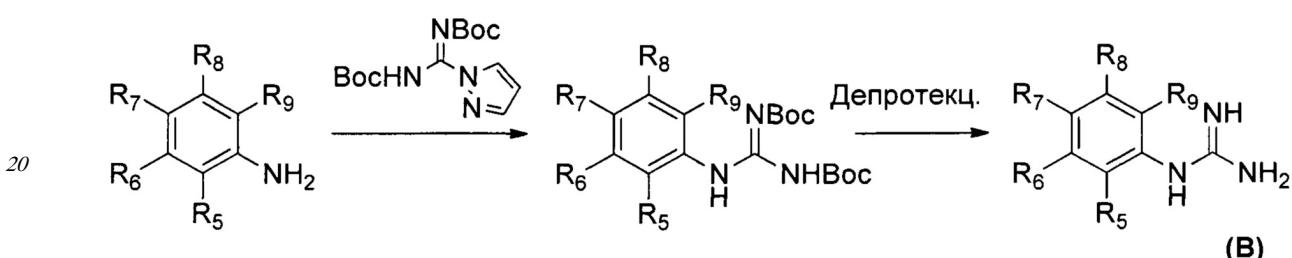
Промежуточные соединения формулы (B) могут быть синтезированы, в частности, посредством одного из способов 1B и 2B, описанных ниже.

- Способ 1B:



Функционализированные анилины взаимодействуют с цианамидом и стехиометрической азотной кислотой в горячем этаноле, как описано в частности, в примерах ниже.

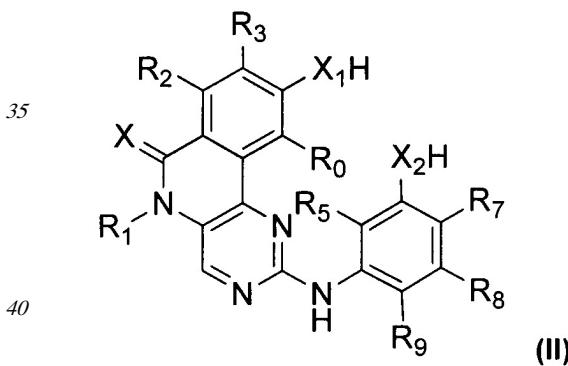
- Способ 2B:



20 Альтернативно, гуанидины могут быть синтезированы постадийно посредством взаимодействия соответствующих анилинов с трет-бутил (Z)-((трет-бутилоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбаматом или другим активированным амидиновым реагентом, последующую депротекцию проводят, используя обычные способы, такие как трифтормуксусная кислота в дихлорметане.

25 Настоящее изобретение относится также ко второму способу получения соединения формулы (I), как определено ранее, в котором R₄ и R₆ образуют вместе цепь формулы -X₁-A-X₂-, как определено выше, содержащему реакцию связывания между:

- Соединение следующей формулы (II):



35 В которой X₁, X₂, R₀, R₁, R₂, R₃, R₅, R₇, R₈ и R₉ являются такими, как определено ранее, и

- Соединение следующей формулы (III):



45 В которой A является таким, как определено ранее, а LG₁ и LG₂ независимо друг от друга представляют собой уходящую группу, в присутствии основания.

Термин "уходящая группа" как используется в настоящем изобретении, относится к химической группе, которая может быть легко заменена на нуклеофил в реакции нуклеофильного замещения, нуклеофилом в данном случае является спирт, т.е. молекула, несущая группу OH, тиол, т.е. молекула, несущая группу SH, или амин, т.е. молекула, несущая группу NH. Такой уходящей группой может быть, в частности, атом галогена или сульфонат. Сульфонатом является, в частности, группа $-\text{OSO}_2-\text{R}_{31}$ где R_{31} представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, арил, арил- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил-арильную группу, указанная группа возможно замещена одним или несколькими атомами галогена, такими как атомы фтора. Сульфонатом может быть, в частности, мезилат $(\text{CH}_3\text{-S(O)}_2\text{O})$, трифлат $(\text{CF}_3\text{-S(O)}_2\text{O})$ или тозилат $(\text{p-Me-C}_6\text{H}_4\text{-S(O)}_2\text{O})$.

Предпочтительно, LG_1 и LG_2 независимо друг от друга представляют собой атом галогена, такой как Br.

Основанием, применяемым в реакции связывания, может быть, в частности K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или Na_2CO_3 .

Соединение формулы (II) может быть получено, в частности, способом, описанным ранее и соединение формулы (III) может быть получено способами, хорошо известными квалифицированным специалистам.

Последующие стадии протекции/депротекции или стадии функционализации могут проводится двумя способами, описанными выше, такие стадии и их реакционные условия хорошо известны квалифицированным специалистам.

Полученные соединения могут быть выделены из реакционной среды способами, хорошо известными квалифицированным специалистам, такими как экстракция, эвапорация растворителя или с помощью преципитирования или кристаллизации (с последующей фильтрацией).

Соединение также может быть очищено в случае необходимости способами, хорошо известными квалифицированным специалистам, такими как перекристаллизация, с помощью дистилляции, посредством хроматографии на колонке с силикагелем или посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ:

1. Синтез соединений в соответствии с настоящим изобретением:

Следующие сокращения используются в следующих примерах:

35 Вос = трет-бутоксикарбонил

br = широкий

d = дуплет

ДМФ = N,N-диметилформамид

40 ДМСО = N,N-диметилсульфоксид

г = грамм

ч = час

ВЭЖХ = Высокоэффективная жидкостная хроматография

Hz = Герц

45 J = константа связывания

ЖХМС = Жидкостная хроматография - Масс-спектрометрия

m = мультиплет

M = Молярный

M+H^+ = максимум материнского масс-спектра плюс H^+

МГ = миллиграмм
 МЛ = миллилитр
 ММ = миллимолярный
 ММОЛЬ = миллимоль

5 MS = масс-спектр
 NBS = N-бromo-сукцинимид
 нМ = наномолярный
 NMR = Ядерный магнитный резонанс
 РСС = хлорхромат пиридиния

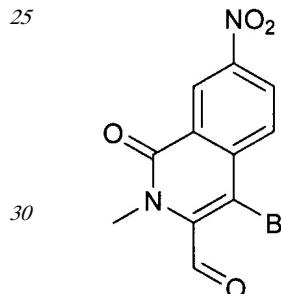
10 Pd/C = Палладий на угле
 ppm = миллионных частей
 КТ = комнатная температура
 s = синглет

15 насыщ. = насыщенный
 t = триплет
 TBS = трет-бутил-диметил-силил
 TEA = триэтиламин
 ТФУ = трифтормукусная кислота
 ТСХ = тонкослойная хроматография

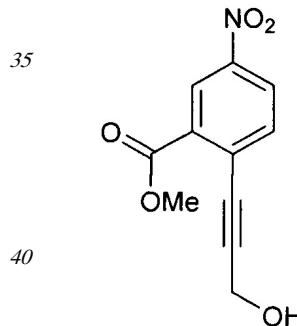
20 мкл = микролитр
 мкМ = микромолярный

1.1. Синтез промежуточных соединений:

Соединение A1: 4-бromo-2-метил-7-нитро-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегид



Стадия 1: метил 2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-нитробензоат



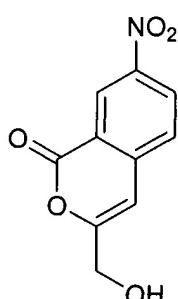
К раствору метил 2-бromo-5-нитробензоата (30 г, 0.1162 моль) в ацетонитриле (300 мл) добавили проп-2-ин-1-ол (9.72 г, 0.1735 моль) и TEA (23.48 г, 0.2325 моль).

45 Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 30 минут. Бис (трифенилfosфин)палладий(II) дихлорид (2.4 г, 0.0034 моль) и йодид меди (0.438 г, 0.0022 моль) добавили в атмосфере аргона и нагревали до 60°C в течение 2 часов. Растворитель эвапорировали, воду (150 мл) добавили и осадок отфильтровали и промыли водой (50 мл×3). Осадок высушили под вакуумом с получением соединения,

указанного в заголовке (25 г, Выход: 92.14%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.72 (s, 1H), 8.39 (dd, 1 J =2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J =8.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.33-3.32 (m, 1H) ppm.

Стадия 2: 3-(гидроксиметил)-7-нитро-1Н-изохромен-1-он

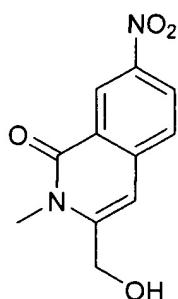


К раствору метил 2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-нитробензоата (11.9 г, 0.050 моль) в толуоле (120 мл) добавили ТФУ (4 мл) и смесь нагревали в течение ночи до кипения.

¹⁵ Растворитель эвапорировали и неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (7.5 г, Выход: 83.32%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 8.77 (s, 1H), 8.59 (dd, 1 J =2.4 Hz, 8.8 Hz 1H), 7.93 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.81 (t, J =6 Hz, 1H), 4.35 (d, J =5.6 Hz, 2H) ppm.

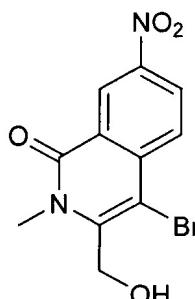
²⁰ Стадия 3: 3-(гидроксиметил)-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2Н)-он



²⁵ Раствор 3-(гидроксиметил)-7-нитро-1Н-изохромен-1-она (8.5 г, 0.038 моль) в 2М растворе метиламина в ТГФ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Π -толуолсульфоновую кислоту (1 г) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Растворитель эвапорировали под вакуумом и добавили воду (80 мл). Осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл×3) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (7.5, Выход: 83.32%).

³⁰ ³⁵ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 8.92 (s, 1H), 8.43 (d, 1 J =7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J =9.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H) ppm.

Стадия 4: 4-бромо-3-(гидроксиметил)-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2Н)-он



К раствору 3-(гидроксиметил)-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2Н)-она (7.4 г, 0.031 моль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавили NBS (5.6 г, 0.0316 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Π -толуолсульфоновую кислоту (1.5 г)

добавили и перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Растворитель эвапорировали под вакуумом, воду (50 мл) добавили и осадок отфильтровали и промыли водой (25 мл×3). Твердый материал высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (7.0 г, Выход: 70.76%)

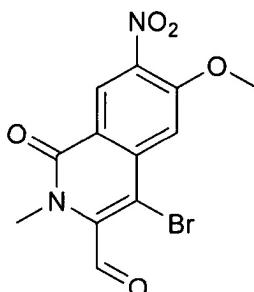
5 Стадия 5: Соединение A1

К раствору 4-бromo-3-(гидроксиметил)-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2Н)-она (7 г, 0.022 моль) в дихлорметане (100 мл) при комнатной температуре добавили РСС (7.2 г, 0.033 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 40°C,

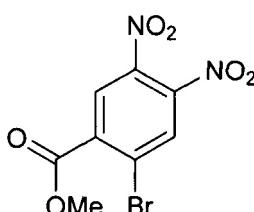
10 отфильтровали и осадок промыли дихлорметаном (30 мл×3). Объединенные фильтраты промыли водой (25 мл×3) и солевым раствором (25 мл×2). Органический слой высушили над сульфатом натрия и эвапорировали досуха. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением чистого соединения A1, указанного в заголовке (1.5 г, Выход: 21.57%).

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 10.20 (s, 1H), 8.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, $J=9.2$ Hz, 1H) 3.61 (s, 3H) ppm.

Соединение A2: 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегид



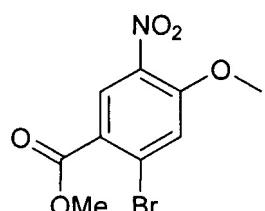
Стадия 1: метил 2-бromo-4,5-динитробензоат



35 Азотную кислоту (15 мл) по каплям добавили в раствор метил 2-бromo-4-нитробензоата (10 г, 0.03846 моль) в серной кислоте (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 часа, охладили и влили в ледяную воду (300 мл). Осадок отфильтровали, промыли водой (50 мл×3) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (10 г, Выход: 85.25%).

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 3.94 (s, 3H) ppm.

Стадия 2: метил 2-бromo-4-метокси-5-нитробензоат

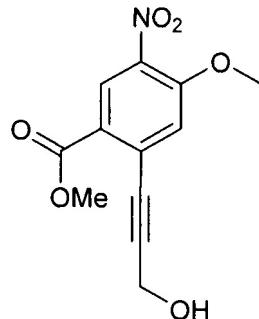


К раствору метил 2-бromo-4,5-динитробензоата (10 г, 0.0327 моль) в метаноле (80 мл) при 0°C по каплям добавили раствор KOH (3.68 г, 0.0655 моль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

Растворитель эвапорировали досуха, воду (300 мл) добавили и осадок отфильтровали и промыли водой (50 мл×3). Осадок высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (7 г, Выход: 73.61%).

⁵ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 8.39 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.86 (s, 3H) ppm.

Стадия 3: метил 2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-4-метокси-5-нитробензоат

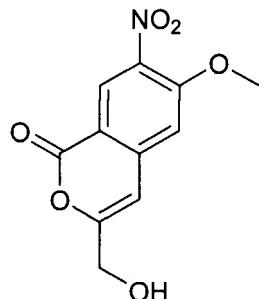


¹⁵ К раствору метил 2-бromo-4-метокси-5-нитробензоата (4.7 г, 0.01482 моль) в ацетонитриле (50 мл) добавили проп-2-ин-1-ол (1.2 г, 0.0224 моль) и ТЕА (2.9 г, 0.029 моль). Реакционную смесь дегазировали в течение 30 минут и поместили в атмосферу аргона. Бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0.31 г, 0.00044 моль) и йодид меди (0.056 г, 0.00029 моль) затем добавили и смесь нагревали до 90°C в течение 2 часов.

²⁰ Растворитель эвапорировали и добавили воду (150 мл). Осадок отфильтровали и промыли водой (50 мл×3). Осадок высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (3.7 г, Выход: 94.11%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.61 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.22 (s, 1H) ppm.

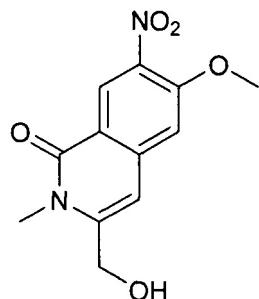
²⁵ Стадия 4: 3-(гидроксиметил)-6-метокси-7-нитро-1Н-изохромен-1-он



³⁵ К раствору метил 2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-4-метокси-5-нитробензоата (3.7 г, 0.0013 моль) в толуоле (50 мл) добавили ТФУ (2 мл) и смесь нагревали до кипения в течение ночи. Растворитель эвапорировали досуха и полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (3.3 г, Выход: 94.17%).

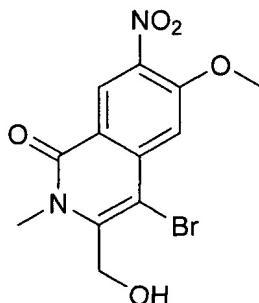
⁴⁰ ЖХМС: 95.90% ESI-MS (m/z): 249.9 [M-1]⁻.

Стадия 5: 3-(гидроксиметил)-6-метокси-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2H)-он



К перемешанному раствору 3-(гидроксиметил)-6-метокси-7-нитро-1Н-изохромен-1-она (3.3 г, 0.015 моль) в 2М растворе метиламина в ТГФ (30 мл) добавили п-толуолсульфоновую кислоту (1 г). Смесь перемешивали 2 часа при 50°C. Растворитель эвапорировали досуха, воду (50 мл) добавили и полученный таким образом осадок 5 отфильтровали и промыли водой (25 мл×3). Осадок высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (2.8 г, Выход: 80.66%).

Стадия 6: 4-бromo-3-(гидроксиметил)-6-метокси-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2H)-он



К раствору 3-(гидроксиметил)-6-метокси-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2H)-она (2.8 г, 0.0106 моль) при 0°C в ТГФ (30 мл) добавили NBS (1.8 г, 0.0106 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. П-толуолсульфоновую кислоту (1.5 г) 20 добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Растворитель эвапорировали под вакуумом и добавили воду (50 мл). Осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл×3) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (2.5 г, Выход: 68.76%).

ЖХМС: 84.33% ESI-MS (m/z): 242.9 [M+1]⁺.

Стадия 7: Соединение A2

К раствору 4-бromo-3-(гидроксиметил)-6-метокси-2-метил-7-нитроизохинолин-1(2H)-она (2.5 г, 0.0025 моль) в ТГФ (100 мл) добавили периодинан Десса-Мартина (5.9 г, 0.05 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, отфильтровали и остаток промыли дихлорметаном (30 мл×3).

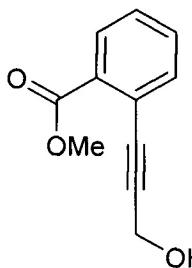
30 Объединенные фильтраты промыли водным насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл×3) и солевым раствором (25 мл×2). Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный таким образом неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением чистого соединения, 35 указанного в заголовке (1.7 г, Выход: 68.40%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.18 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.57 (s, 3H) ppm.

Соединение A3: 4-бromo-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегид



Стадия 1: метил 2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)бензоат



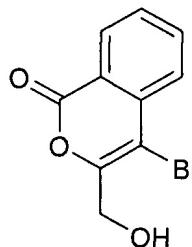
К раствору метил 2-бромбензоата (30 г, 0.14 моль) в ацетонитриле (300 мл) добавили проп-2-ин-1-ол (11.72 г, 0.21 моль) и TEA (58 мл, 0.417 моль). Реакционную смесь

10 дегазировали в атмосфере аргона в течение 30 минут. Бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (2.9 г, 0.00417 моль) и йодид меди (0.52 г, 0.00278 моль) добавили в атмосфере аргона и нагревали до 60°C в течение 4 часов. Растворитель эвапорировали, воду (500 мл) добавили и продукт экстрагировали этилацетатом (300 мл×3).

15 Объединенные органические слои промыли солевым раствором (300 мл×3), высушили над безводным сульфатом натрия и эвапорировали досуха. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением чистого соединения, указанного в заголовке (10 г, Выход: 37.69%).

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 7.84 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 5.36 (t, $J=6$, 1H), 4.33 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H) ppm.

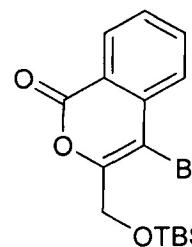
Стадия 2: 4-бromo-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-он



К перемешанному раствору метил 2-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)бензоата (5 г, 0.0263 моль) в 1,2 дихлорэтане (50 мл) добавили дициклогексиламин (0.56 г, 0.00263 моль) и 30 бромид меди (II) (8.8 г, 0.0394 моль). Реакционную смесь нагревали до кипения в течение 3 часов. Растворитель эвапорировали с получением неочищенного материала, который очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением соединения, указанного в заголовке (2.5 г, Выход: 37.28%).

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 8.21 (d, $J=8$ Hz 1H), 8.00 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8$ Hz 1H) 7.72 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.75 (t, $J=6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=6$ Hz, 2H) ppm.

Стадия 3: 4-бromo-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-изохромен-1-он



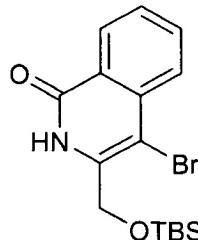
45 К раствору 4-бromo-3-(гидроксиметил)-1Н-изохромен-1-она (1.8 г, 7.06 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили TBSCl (1.06 г, 7.06 ммоль) и имидазол (0.9 г, 14.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду (200 мл) добавили и продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органический слой промыли солевым раствором (30 мл×3), высушили над безводным сульфатом

натрия и эвапорировали под вакуумом с получением чистого соединения, указанного в заголовке (2.2 г, Выход: 84.41%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, J=8.4 Hz 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H),

4.79 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.

Стадия 4: 4-бromo-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)изохинолин-1(2H)-он



К перемешанному раствору 4-бromo-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1Н-изохромен-1-она (2.2 г, 5.96 ммоль) добавили спиртовой аммоний (30 мл). Смесь

15 перемешивали в течение 2 часов, п-толуолсульфоновую кислоту (250 мг) затем добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель эвапорировали досуха, добавили 3 н раствор HCl в этилацетате (30 мл). Органический слой промыли солевым раствором (20 мл×3) и высушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель эвапорировали под вакуумом с получением чистого соединения, 20 указанного в заголовке (1.5 г, Выход: 68.36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (bs, 1H), 8.44 (d, J=8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H),

7.77 (t, J=8 Hz, 1H), 7.55 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.22 (s, 6H) ppm.

Стадия 5: 4-бromo-3-(гидроксиметил)-2-метилизохинолин-1(2H)-он



К раствору 4-бromo-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)изохинолин-1(2H)-она (1.5 г, 4.07 ммоль) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре добавили K₂CO₃ (1.66 г, 6.52 ммоль) и диметиловый эфир серной кислоты (2.57 г, 0.0203 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при 60°C. Воду (200 мл) добавили и неочищенный 35 продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические слои объединили, промыли солевым раствором (20 мл×3), высушили над безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением чистого соединения, указанного в заголовке (0.9 г, Выход: 82.43%).

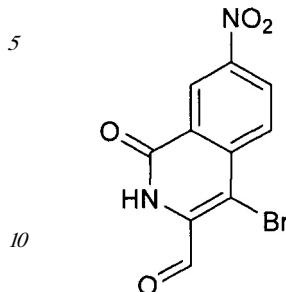
Стадия 6: Соединение A3

40 К раствору 4-бromo-3-(гидроксиметил)-2-метилизохинолин-1(2H)-она (0.9 г, 0.0036 моль) в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре добавили периодинан Десса-Мартина (2.1 г, 0.0056 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, отфильтровали и промыли дихлорметаном (30 мл×3). Фильтрат промыли насыщенными растворами NaHCO₃ (20 мл×3) и солевым раствором (25 мл×2).

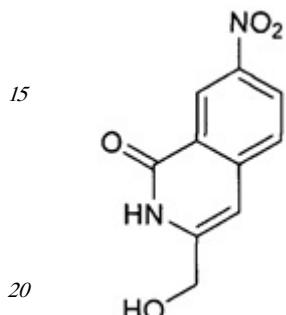
45 Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением чистого соединения, указанного в заголовке (0.8 г, Выход: 89.56%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.25 (s, 1H), 8.35 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8 Hz 1H), 7.98 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.81 (t, J=7.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H) ppm.

Соединение A4: 4-бромо-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегид



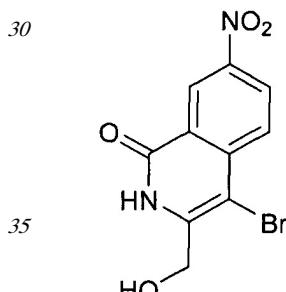
Стадия 1: 3-(гидроксиметил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-он



Раствор 3-(гидроксиметил)-7-нитро-1Н-изохромен-1-она (3 г, 0.0135 моль) в 2М растворе аммония в ТГФ (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. П-толуолсульфоновую кислоту (1 г) добавили и смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Растворитель эвапорировали под вакуумом и добавили воду (80 мл).
25 Осадок отфильтровали, промыли водой (50 мл×3) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (2.8 г, Выход: 93.75%).

ЖХМС: 97.41% ESI-MS (m/z): 220.9 [M-1]⁻.

Стадия 2: 4-бromo-3-(гидроксиметил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-он



К раствору 3-(гидроксиметил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-она (1 г, 0.0044 моль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавили NBS (0.8 г, 0.0044 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель эвапорировали под вакуумом и добавили воду (50 мл). Осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл×3) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (0.9 г, Выход: 66.26%).
40

ЖХМС: 99.38% ESI-MS (m/z): 296.9 [M-1]⁻.

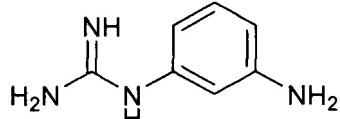
Стадия 3: Соединение A4

К раствору 4-бromo-3-(гидроксиметил)-7-нитроизохинолин-1(2H)-он (0.9 г, 3.03 моль) в ТГФ при комнатной температуре (10 мл) добавили периодинан Десса-Мартина (2.5 г, 6.1 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь отфильтровали и осадок промыли

этилацетатом (30 мл×3). Фильтраты объединили и промыли насыщенными растворами NaHCO_3 (100 мл×3) и солевым раствором (100 мл×2). Объединенные органические слои высушили над сульфатом натрия и эвапорировали досуха. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (этилацетат : гексан) с получением чистого соединения, указанного в заголовке (0.5 г, Выход: 55.93%).

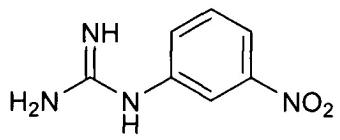
⁵ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 10.12 (s, 1H), 8.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J=2.4$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) ppm.

Соединение B1: 1-(3-аминофенил)гуанидин



Способ 1)

Стадия 1: 1-(3-нитрофенил)гуанидин



К перемешанному раствору 3-нитроанилина (1 г, 7.24 ммоль) в этаноле (10 мл)

²⁰ добавили цианамид (0.35 г, 8.33 ммоль) и 70% азотную кислоту (0.65 мл, 7.24 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Взаимодействие контролировали с помощью ТСХ (дихлорметан : метанол 9:1), охладили до комнатной температуры и растворитель сконцентрировали. Реакционную смесь влили в диэтиловый эфир и получившийся преципитат отфильтровали и высушили с получением соединения, указанного в заголовке, в виде серого осадка (0.9 г, Выход: 69%). ЖХМС: 98.3% ESI-MS (m/z): 180.91 [M+1]⁺.

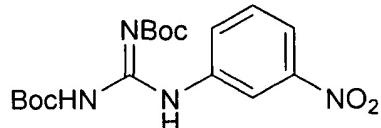
Стадия 2: Соединение B1

К перемешанной суспензии Pd/C (400 мг) в метаноле (30 мл) добавили 1-(3-нитрофенил)гуанидин (4.2 г, 23.3 ммоль). Газообразный водород пропускали в течение ³⁰ 2 часов. Реакционную массу отфильтровали через слой целита® и промыли метанолом (3×20 мл). Фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (3.5 г, Выход: 99.97%).

ЖХМС: 84.55% ESI-MS (m/z): 151.10 [M+1]⁺.

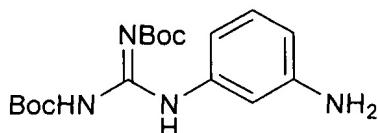
Способ 2)

Стадия 1: 2-(3-нитрофенил)-1,3-диВос-гуанидин



⁴⁰ К перемешанному раствору 3-нитроанилина (1 г, 7.24 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутиксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (2.25 г, 7.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Воду (15 мл) добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (3×15 мл) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (2.1 г, Выход: 76.25%).

Стадия 2: 2-(3-аминофенил)-1,3-диВос-гуанидин



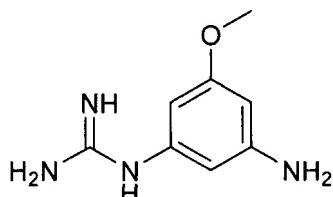
5 К суспензии Pd/C (200 мг) в метаноле (20 мл) добавили 2-(3-нитрофенил)-1,3-диBoc-
гуанидин (2.1 г, 5.52 ммоль) и газообразный водород пропускали в течение 2 часов.
Реакционную массу отфильтровали через слой целита® и промыли метанолом (3×20
мл). Фильтрат эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в
заголовке (1.8 г, Выход: 93. 05%).

10 ЖХМС: 100% ESI-MS (m/z): 351.23 [M+1]⁺.

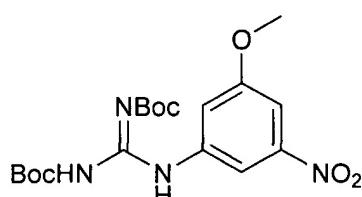
Стадия 3: Соединение B1

К перемешанному раствору 2-(3-аминофенил)-1,3-диBoc-гуанидина (1.8 г, 5.14 ммоль)
в дихлорметане (25 мл) добавили ТФУ (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение ночи. Растворитель эвапорировали и остаток тритурировали с
15 этилацетатом, отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соли ТФУ
соединения, указанного в заголовке, которое использовали как оно есть (1.8 г, Выход:
100%).

Соединение B2: 1-(3-амино-5-метоксифенил)гуанидин



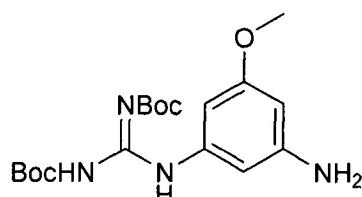
25 Стадия 1: 2-(3-нитрофенил)-1,3-диBoc-гуанидин



30 К перемешанному раствору 3-метокси-5-нитроанилина (1 г, 5.95 ммоль) в ДМФ (10
мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутилкарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)
карбамат (1.8 г, 5.95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при
комнатной температуре. Воду (15 мл) добавили и осадок отфильтровали и промыли
35 водой (3×15 мл). Выделенный осадок высушили под вакуумом с получением соединения,
указанного в заголовке (500 мг, Выход: 20.49%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.60 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.03 (t, J=2 Hz, 1H), 7.80 (t, J=2
Hz, 1H), 7.51 (t, J=2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.55 (s, 18H) ppm.

Стадия 2: 1-(3-амино-5-метоксифенил)-2,3-диBoc-гуанидин



45 К суспензии of Pd/C (200 мг) в метаноле (20 мл) добавили 2-(3-нитрофенил)-1,3-диBoc-
гуанидин (500 мг, 1.22 ммоль). Газообразный водород прокачивали в течение 2 часов.
Реакционную массу отфильтровали через слой целита® и промыли метанолом (3×20
мл). Фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в

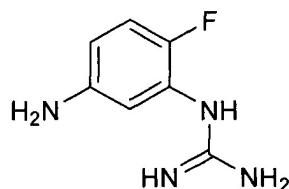
заголовке (400 мг, Выход: 86.30%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.62 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.03 (t, J=2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.53 (s, 18H) ppm.

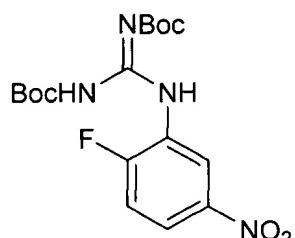
Стадия 3: Соединение B2

⁵ К перемешанному раствору 1-(3-амино-5-метоксифенил)-2,3-диBос-гуанидина (400 мг, 1.05 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (3 мл), и полученную таким образом смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель эвапорировали и осадок тритурировали с этилацетатом, высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке, которое использовали как ¹⁰ есть (300 мг, Выход: 100%).

Соединение B3: 1-(5-амино-2-фторфенил)гуанидин



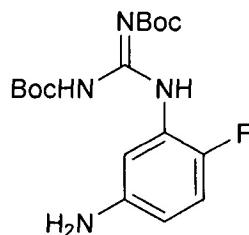
Стадия 1: 1-(2-фтор-5-нитрофенил)-2,3-диBос-гуанидин



²⁵ К перемешанному раствору 2-фтор-5-нитроанилина (1 г, 6.41 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутилоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил) карбамат (2 г, 6.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при 50°C, воду (15 мл) добавили и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл×3) и солевым раствором (20 мл×3) и высушили над сульфатом натрия. Органическую фракцию эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очистили ³⁰ тритурированием с этилацетатом и гексаном с получением чистого соединения, указанного в заголовке (860 мг, Выход: 33.70%).

ЖХМС: 85.92% ESI-MS (m/z): 399 [M+1]⁺.

Стадия 2: 1-(5-амино-2-фторфенил)-2,3-диBос-гуанидин



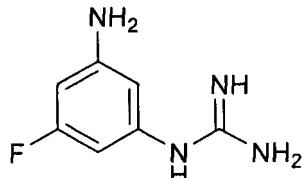
⁴⁰ К перемешанной суспензии Pd/C (100 мг) в метаноле (20 мл) добавили 1-(2-фтор-5-нитрофенил)-2,3-диBос-гуанидин (860 мг, 2.16 ммоль). Газообразный водород прокачивали в течение 2 часов. Реакционную массу отфильтровали через слой целита® и промыли метанолом (3×20 мл). Фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (750 мг, Выход: 94.33%).

ЖХМС: 87.59% ESI-MS (m/z): 369.1 [M+1]⁺.

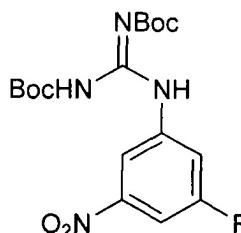
Стадия 3: Соединение В3

К перемешанному раствору 1-(5-амино-2-фторфенил)-2,3-диВос-гуанидина (750 мг, 2.03 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель эвапорировали, неочищенную смесь тритурировали с этилацетатом, отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (500 мг, Выход: Количествоственный).

Соединение В4: 1-(3-амино-5-фторфенил)гуанидин



Стадия 1. 1-(3-фтор-5-нитрофенил)-2,3-диВос-гуанидин

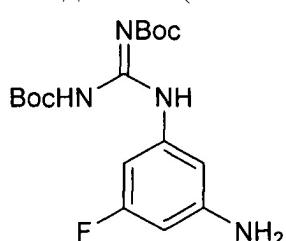


К раствору 3-фтор-5-нитроанилина (1 г, 6.41 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-((трет-бутоxикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (2 г, 6.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при 50°C. Воду (15 мл) добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3).

Объединенные органические слои промыли водой (20 мл×3) и солевым раствором (20 мл×3). Этилацетатные слои высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии с получением чистого соединения, указанного в заголовке (590 мг, Выход: 23.13%).

ЖХМС: 89.45% ESI-MS (m/z): 399.1 [M+1]⁺.

Стадия 2: 1-(3-амино-5-фторфенил)-2,3-диВос-гуанидин



К суспензии Pd/C (100 мг) в метаноле (20 мл) добавили 1-(3-фтор-5-нитрофенил)-2,3-диВос-гуанидин (590 мг, 1.48 ммоль) и газообразный водород пропускали в течение 2 часов. Реакционную массу отфильтровали через слой целита® и промыли метанолом (20 мл×3). Фильтрат эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (520 мг, Выход: 95.41%).

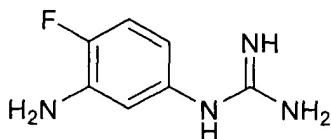
ЖХМС: 93.21% ESI-MS (m/z): 369.3 [M+1]⁺.

Стадия 3: Соединение В4

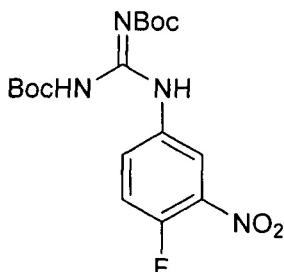
К перемешанному раствору 1-(3-амино-5-фторфенил)-2,3-диВос-гуанидина (520 мг, 1.41 ммоль) при комнатной температуре в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель эвапорировали и

остаток тритурировали с этилацетатом, отфильтровали, высушили под вакуумом с получением ТФУ соли соединения, указанного в заголовке (500 мг, Выход: Качественный).

Соединение В5: 1-(3-амино-4-фторфенил)гуанидин



Стадия 1: 1-(4-фтор-3-нитрофенил)-2,3-диВос-гуанидин

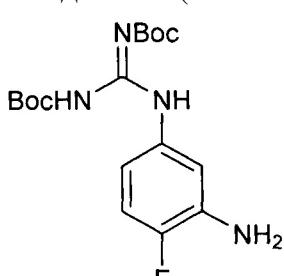


К раствору 4-фтор-3-нитроанилина (1 г, 6.41 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутоxикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (2 г, 6.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при 50°C. Воду (15 мл)

20 добавили и ожидаемый продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл×3) и солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали досуха. Полученный неочищенный осадок очистили тритурированием с этилацетатом и гексаном с получением чистого соединения, указанного в заголовке (930 мг, Выход: 36.40%).

25 ЖХМС: 88.16% ESI-MS (m/z): 399.2 [M+1]⁺.

Стадия 2: 1-(3-амино-4-фторфенил)-2,3-диВос-гуанидин



35 К перемешанной суспензии Pd/C (100 мг) в метаноле (20 мл) добавили 1-(4-фтор-3-нитрофенил)-2,3-диВос-гуанидин (930 мг, 2.33 ммоль). Газообразный водород пропускали в течение 2 часов в смесь. Реакционную массу отфильтровали через целит® и промыли метанолом (20 мл×3). Фильтраты объединили и эвапорировали досуха с получением соединения, указанного в заголовке (850 мг, Выход: 98.83%).

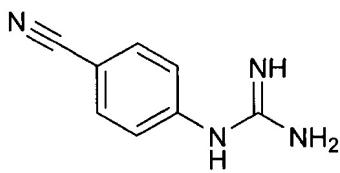
40 ЖХМС: 91.67% ESI-MS (m/z): 369.1 [M+1]⁺.

Стадия 3: Соединение В5

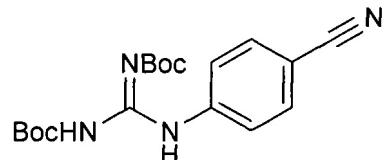
К перемешанному раствору 1-(3-амино-4-фторфенил)-2,3-диВос-гуанидина (850 мг, 2.30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (2 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель

45 сконцентрировали и преципитат тритурировали с этилацетатом, отфильтровали, высушили под вакуумом с получением ТФУ соли соединения, указанного в заголовке (530 мг, Выход: Качественный).

Соединение В6: 1-(4-цианофенил)гуанидин



Стадия 1: 1-(4-цианофенил)-2,3-диВос-гуанидин



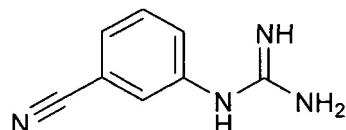
К перемешанному раствору 4-аминобензонитрила (980 мг, 8.29 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил) карбамат (2.5 г, 8.29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при 50°C. Воду (15 мл) добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл×3) и солевым раствором (20 мл×3), сконцентрировали досуха, высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный осадок очистили посредством колоночной хроматографии (400 мг, Выход: 13.37%).

20 ЖХМС: 99.65% ESI-MS (m/z): 361 [M+1]⁺.

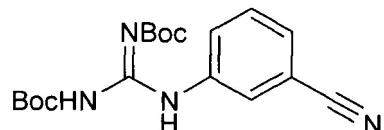
Стадия 2: Соединение В6

К перемешанному раствору 1-(4-цианофенил)-2,3-диВос-гуанидина (400 мг, 1.10 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (2 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель сконцентрировали досуха и твердый остаток тритурировали с этилацетатом, отфильтровали, высушили под вакуумом с получением ТФУ соли соединения, указанного в заголовке (350 мг, Выход: Количественный).

Соединение В7: 1-(3-цианофенил)гуанидин



Стадия 1: 1-(3-цианофенил)-2,3-диВос-гуанидин



К перемешанному раствору 4-аминобензонитрила (950 мг, 8.04 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил) карбамат (2.5 г, 8.04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 36 часов при 50°C. Воду (15 мл) добавили и ожидаемый продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли водой (20 мл×3) и солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии с получением чистого соединения, указанного в заголовке (980 мг, Выход: 33.91%).

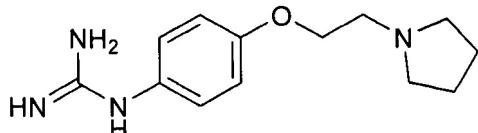
ЖХМС: 84.39% ESI-MS (m/z): 361.1 [M+1]⁺.

Стадия 2: Соединение В7

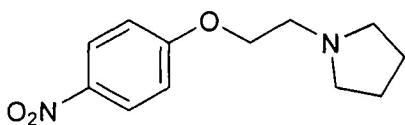
К перемешанному раствору 1-(3-цианофенил)-2,3-диВос-гуанидина (980 мг, 2.72

ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель сконцентрировали и остаток тритурировали с этилацетатом, отфильтровали, высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (820 мг, Выход: Количественный).

5 Соединение B8: 1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин



10 Стадия 1: 1-(2-(4-нитрофенокси)этил)пирролидин

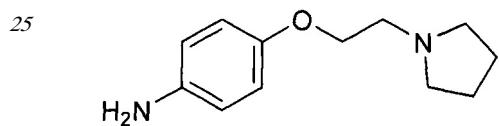


15 К перемешанному раствору 1-фтор-4-нитробензола (10 г, 0.0708 моль) в ДМФ (40 мл) добавили Cs_2CO_3 (34.6 г, 0.1063 моль). 2-(Пирролидин-1-ил)этан-1-ол (9.79 мг, 0.0850 моль) добавили и перемешивали в течение 3 часов при 90°C. Воду (40 мл) добавили и ожидаемый продукт экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (150 мл×3), высушили над сульфатом

20 натрия и сконцентрировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии с получением чистого соединения, указанного в заголовке (10 г, Выход: 59.77%).

ЖХМС: 99.43% ESI-MS (m/z): 237.05 [M+1]⁺.

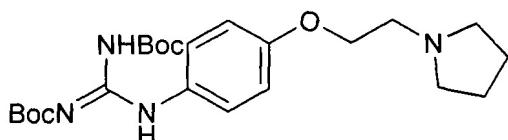
Стадия 2: 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)анилин



К перемешанной суспензии Pd/C (220 мг) в метаноле при 50°C добавили 1-(2-(4-нитрофенокси)этил)пирролидин (2.2 г, 0.0093 моль). Газообразный водород продували в реакционную смесь в течение 3 часов. Реакционную массу отфильтровали через целит® и промыли метанолом (3×15 мл). Фильтраты объединили и эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (1.8 г, Выход: 93.71%).

ЖХМС: 97.52% ESI-MS (m/z): 206.87 [M+1]⁺.

35 Стадия 3: 1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3-диВос-гуанидин



40 К перемешанному раствору 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)анилина (4 г, 0.0165 моль) в ДМФ (20 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутилкарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (5.12 г, 0.0165 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Воду (50 мл) добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (3×20 мл) и высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (6.5 г, Выход: 74.73%).

45 ЖХМС: 86.41%, ESI-MS (m/z): 449.3 [M+1]⁺.

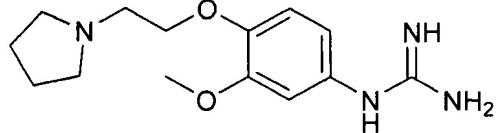
Стадия 4: Соединение B8

К раствору 1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3-диВос-гуанидина (600 мг,

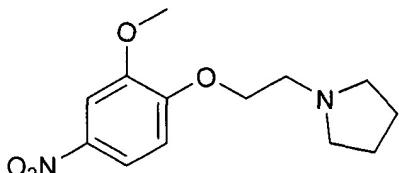
1.33 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель сконцентрировали и тритурировали с этилацетатом. Отфильтрованный осадок высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (500 мг, Выход:

5 количественный).

Соединение B9: 1-(3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин



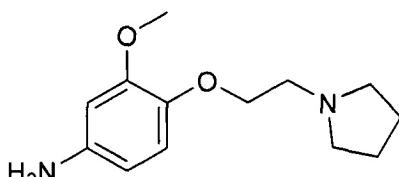
Стадия 1: 1-(2-(2-метокси-4-нитрофенокси)этил)пирролидин



К перемешанному раствору 1-фтор-2-метокси-4-нитробензола (1 г, 5.84 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили Cs_2CO_3 (2.85 г, 8.76 ммоль) и 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ол (807 мг, 7.012 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C. Воду (25 мл) добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (25 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили с помощью флекс-хроматографии с получением чистого соединения, указанного в заголовке (840 мг, Выход: 54.19%).

ЖХМС: 99.65% ESI-MS (m/z): 266.97 $[\text{M}+1]^+$.

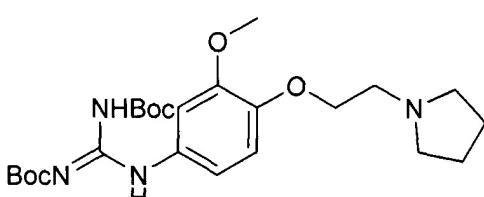
Стадия 2: 3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)анилин



К перемешанной суспензии Pd/C (100 мг) в метаноле (10 мл) добавили 1-(2-(2-метокси-4-нитрофенокси)этил)пирролидин (840 мг, 3.15 ммоль). Газообразный водород пропускали через реакционную смесь в течение 3 часов при 50°C. Реакционную массу отфильтровали через целин® и промыли метанолом (10 мл×3). Фильтраты объединили, эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (710 мг, Выход: 95.30%).

ЖХМС: 100%, ESI-MS (m/z): 237.08 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3: 1-(3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3-диВос-гуанидин



К перемешанному раствору 3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)анилина (710 мг, 3.008 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутоxикарбонил)

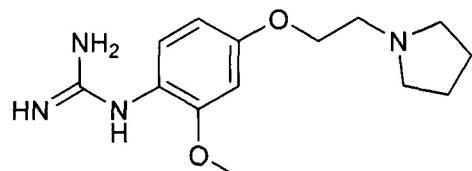
имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (932 мг, 3.008 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Воду (20 мл) добавили и ожидаемый продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (25 мл×3), высушили над сульфатом натрия, эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили с помощью флеш-хроматографии с получением чистого соединения, указанного в заголовке (800 мг, Выход: 55.94%).

ЖХМС: 98.16%, ESI-MS (m/z): 479.46 [M+1]⁺.

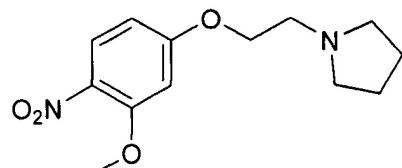
Стадия 4: Соединение B9

К перемешанному раствору 1-(3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3-диВос-гуанидина (800 мг, 1.67 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавили ТФУ (3 мл). Реакционную смесь оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель эвапорировали и остаток тритурировали с этилацетатом, отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (750 мг, Выход: Количественный).

Соединение B10: 1-(2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин



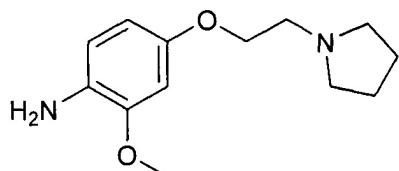
Стадия 1: 1-(2-(3-метокси-4-нитрофенокси)этил)пирролидин



К перемешанному раствору 4-фтор-2-метокси-1-нитробензола (5 г, 0.0292 моль) в ДМФ (20 мл) добавили Cs₂CO₃ (14.3 г, 0.0438 моль) и 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ол (4 мг, 0.0351 моль). Смесь перемешивали 2 часа при 90°C. Растворитель эвапорировали досуха и воду (50 мл) добавили. Полученный таким образом неочищенный преципитат экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (50 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очистили колоночной хроматографией (3.92 г, Выход: 51%).

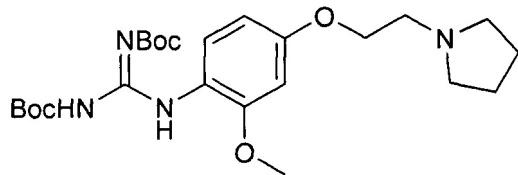
ЖХМС: 99.58% ESI-MS (m/z): 267.48 [M+1]⁺.

Стадия 2: 2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)анилин



К перемешанной суспензии Pd/C (390 мг) в метаноле (30 мл) добавили 1-(2-(3-метокси-4-нитрофенокси)этил)пирролидин (3.9 г, 0.0146 моль). Газообразный водород прокачивали в реакционную смесь в течение 3 часов при 50°C. Реакционную массу отфильтровали через целин® и промыли метанолом (15 мл×3). Объединенные фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (3.2 г, Выход: 92.21%).

Стадия 3: 1-(2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3-диВос-гуанидин



К раствору 2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)анилина (4.4 г, 0.0186 моль) в ДМФ (30 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (5.77 г, 0.0186 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ночи при КТ. Воду (100 мл) затем добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (100 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (6 г, Выход: 67.34%).

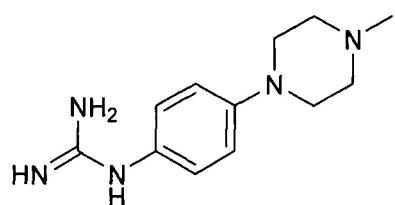
ЖХМС: 88.62% ESI-MS (m/z): 479 [M+1]⁺.

Стадия 4: Соединение B10

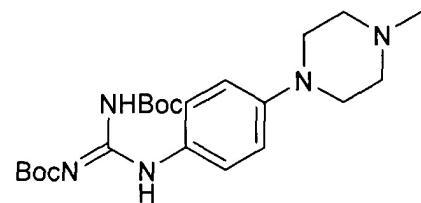
К перемешанному раствору 1-(2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2,3-диВос-гуанидина (500 мг, 0.0010 моль) в дихлорметане (5 мл) добавили ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

Растворитель эвапорировали и остаток тритурировали с этилацетатом, отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (500 г, Выход: Количественный).

Соединение B11: 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидин



Стадия 1: 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3диВос-гуанидин



35 К перемешанному раствору 4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (0.7 г, 3.66 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (0.90 г, 2.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Воду (50 мл) затем добавили и твердый остаток отфильтровали и промыли водой (20 мл×3). Осадок высушили под вакуумом с получением соединения, указанного 40 в заголовке (1 г, Выход: 63.03%).

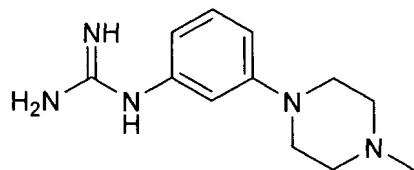
ЖХМС: 98.31% ESI-MS (m/z): 434.3 [M+1]⁺.

Стадия 2: Соединение B11

К перемешанному раствору 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3-диВос-гуанидина (1 г, 0.0022 моль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (5 мл). Смесь затем 45 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель эвапорировали и осадок тритурировали с этилацетатом, отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (700 мг, Выход: количественный).

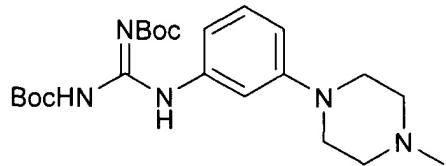
Соединение B12: 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидин

5



Стадия 1: 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3-диВос-гуанидин

10



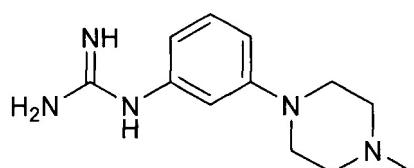
15

К перемешанному раствору 3-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (0.7 г, 3.66 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавили трет-бутил (Z)-(((трет-бутилоксикарбонил)имино)(1Н-пиразол-1-ил)метил)карбамат (0.90 г, 2.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Воду (50 мл) затем добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали и промыли водой (20 мл×3). Осадок высушили под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке (1 г, Выход: 63.03%).

ЖХМС: 100% ESI-MS (m/z): 434.2 [M+1]⁺.

20

Стадия 2: Соединение B12



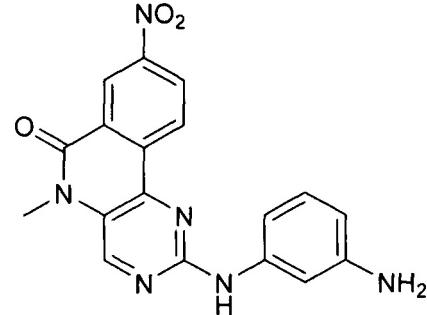
25

К перемешанному раствору 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2,3-диВос-гуанидина (1 г, 0.22 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавили ТФУ (5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель затем эвапорировали и остаток тритурировали с этилацетатом, отфильтровали и высушили под вакуумом с получением соли ТФУ соединения, указанного в заголовке (700 мг, Выход: количественный).

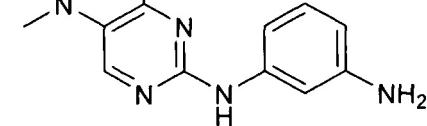
1.2. Синтез соединений по изобретению:

Соединение C1: 2-((3-аминофенил)амино)-5-метил-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

35



40

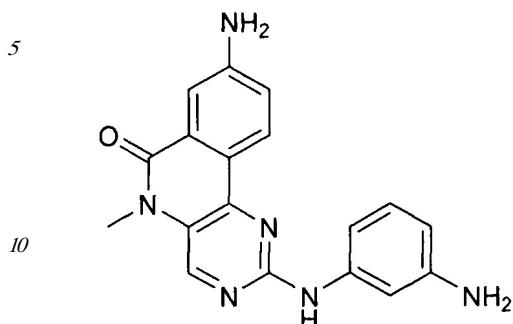


45

К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А1) (1.5 г, 0.0048 моль) в ДМФ (10 мл) добавили 1-(3-аминофенил)гуанидин (В1) (1.09 г, 0.0072 моль). Затем добавили K₂CO₃ (1.31 г, 0.0096 моль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл×3), тритурировали в гексане и высушили под вакуумом с получением неочищенного продукта (1.35 г, Выход: 77.27%).

ЖХМС: 77.91% ESI-MS (m/z): 363.12 [M+1]⁺

Соединение C2: 8-амино-2-((3-аминофенил)амино)-5-метилпиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

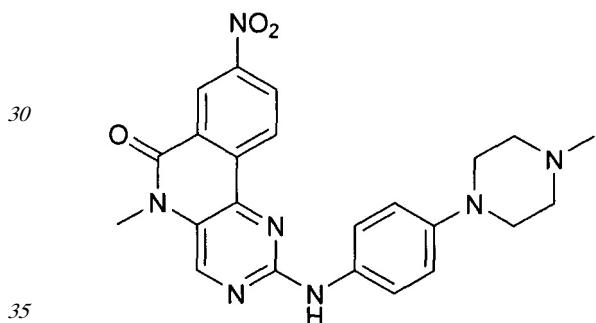


К перемешанному раствору 2-((3-аминофенил)амино)-5-метил-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (C1) (1.35 мг, 0.0037 моль) в ДМСО добавили NaSH (1.04 мг, 0.0186 моль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Затем добавили воду и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (50 мл×2), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал тритурировали в диэтиловом эфире и отфильтровали с получением чистого соединения, указанного в заголовке (642 мг, Выход: 51.85%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.23 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45-8.43 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.47-7.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15-7.13 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 6.20-6.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.68 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 92.39% ESI-MS (m/z): 333.16 [M+1]⁺. HPLC: 90.38%

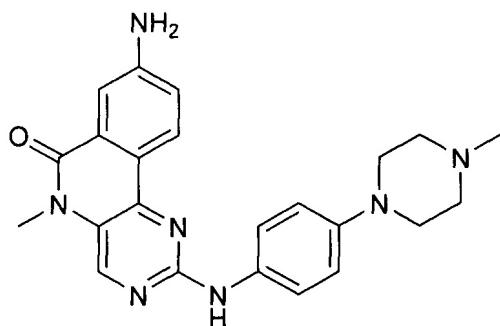
Соединение C3: 5-метил-2-((4-(4-метил пиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A1) (150 мг, 0.482 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидин (B11) (225 мг, 0.964 ммоль). K₂CO₃ (199 мг, 1.4 ммоль) затем добавили и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенного материала. Этот неочищенный материал суспендировали и тритурировали в гексане, отфильтровали и высушили с получением соединения, указанного в заголовке (150 мг, Выход: 46.55%).

ЖХМС: 100% ESI-MS (m/z): 446.15 [M+1]⁺.

Соединение C4: 8-амино-5-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

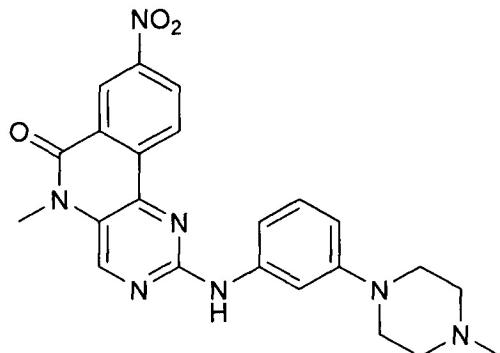


10 К перемешанному раствору 5-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-
нитропириимиdo[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (C3) (150 мг, 0.336 ммоль) в уксусной
кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (94 мг, 1.68 ммоль) и смесь нагревали
при 90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл) затем добавили и осадок отфильтровали.
Фильтраты промыли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл×3), высушили над
15 безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением
неочищенного материала, который тритурировали с гексаном и отфильтровали с
получением соединения, указанного в заголовке (100 мг, Выход: 71.48%).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d,
J=8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J=2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 2H),
3.67 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 99.52% ESI-MS (m/z): 416.45 [M+1]⁺. HPLC: 98.99%.

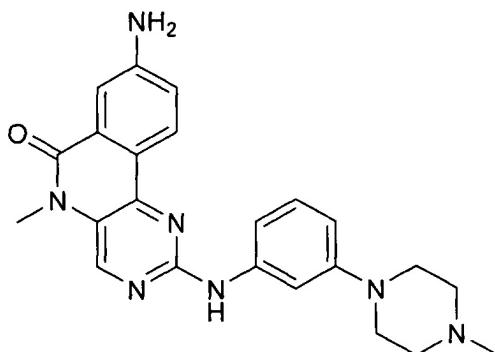
Соединение C5: 5-метил-2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-нитропириимиdo
[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



35 К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-
3-карбальдегида (A1) (150 мг, 0.482 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-(4-
метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидин (B12) (225 мг, 0.964 ммоль). K₂CO₃ (199 мг, 1.4
ммоль) затем добавили и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл)
добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10
мл×3), высушили и тритурировали с гексаном с получением соединения, указанного в
40 заголовке (150 мг, Выход: 46.55%).

ЖХМС: 97.72% ESI-MS (m/z): 446.15 [M+1]⁺.

Соединение C6: 8-амино-5-метил-2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пириимиdo
[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он

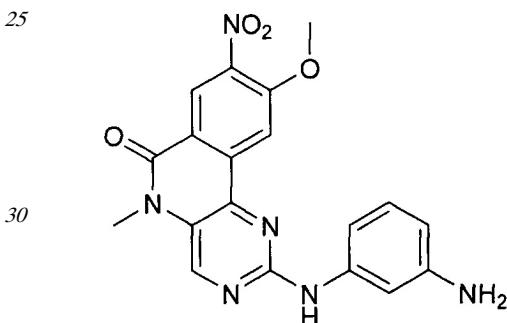


10 К перемешанному раствору 5-метил-2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-нитропиридио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (C5) (150 мг, 0.336 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (94 мг, 1.68 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл) добавили и осадок отфильтровали. Фильтраты промыли насыщенными растворами NaHCO_3 (10 $\text{мл} \times 3$), высушили над 15 безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном и этилацетатом с получением соединения, указанного в заголовке (100 мг, Выход: 71.48%).

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.40 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.26 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 98.13% ESI-MS (m/z): 416.19 $[\text{M}+1]^+$. HPLC: 97.11%.

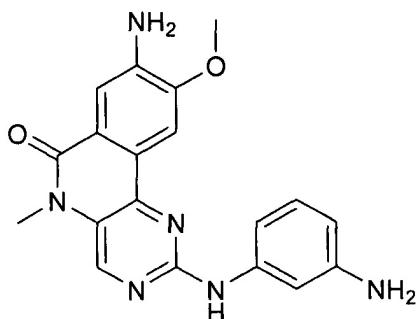
Соединение C7: 2-((3-аминофенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиридио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



35 К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-аминофенил)гуанидин (B1) (132 мг, 0.879 ммоль). K_2CO_3 (182 мг, 1.32 ммоль) добавили и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) добавили и осадок отфильтровали. Осадок промыли водой (10 $\text{мл} \times 3$), высушили под вакуумом и 40 тритурировали с гексаном с получением соединения, указанного в заголовке (80 мг, Выход: 46.37%).

ЖХМС: 81.89% ESI-MS (m/z): 393.14 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение C8: 8-амино-2-((3-аминофенил)амино)-9-метокси-5-метилпиридио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

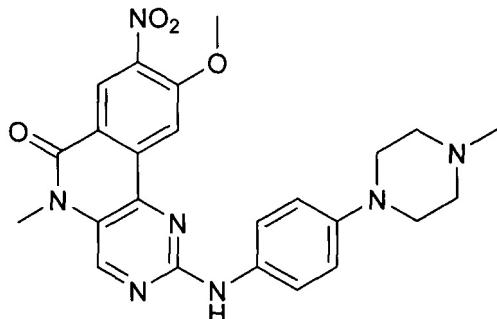


10 К перемешанному раствору 2-((3-аминофенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-
нитропириимиdo[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (C7) (80 мг, 0.203 ммоль) в уксусной кислоте
(5 мл) добавили порошкообразное железо (56.93 мг, 1.02 ммоль) и смесь нагревали при
90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл) добавили и осадок отфильтровали. Фильтраты
объединили и промыли насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл×3), высушили над
15 безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением
неочищенного материала, который очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (вода
: ацетонитрил с ТФУ в качестве модификатора: 15 мг, Выход: 20.30%).

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30
 ppm , 6.97-6.91 (q, $J=7.6$ Hz, 15.6 Hz, 2H), 6.19 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.96 (s, 2H),
4.05 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 97.80% ESI-MS (m/z): 363.13 $[\text{M}+1]^+$. HPLC: 97.87%

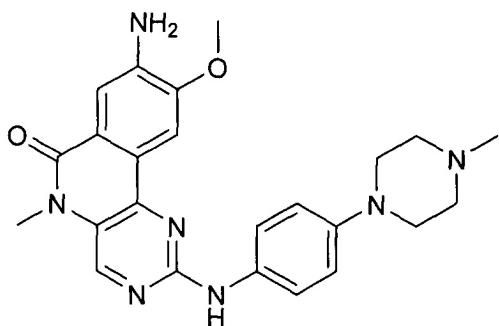
Соединение C9: 9-метокси-5-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-
нитропириимиdo[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



30 К перемешанному раствору 4-брому-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-
дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили
1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидин (B11) (205 мг, 0.879 ммоль). K_2CO_3 (182
мг, 1.32 ммоль) затем добавили и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10
мл) добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под
вакуумом с получением неочищенного материала, который титрировали с гексаном
с получением соединения, указанного в заголовке (90 мг, Выход: 43.04%).

40 ЖХМС: 97.29% ESI-MS (m/z): 476.36 $[\text{M}+1]^+$.

Соединение C10: 8-амино-9-метокси-5-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)
амино)пириимиdo[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



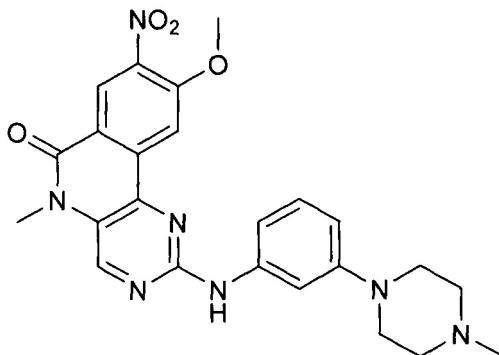
10 К перемешанному раствору 9-метокси-5-метил-2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-нитропириимино[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С9) (90 мг, 0.189 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (52 мг, 0.946 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл) добавили и осадок отфильтровали. Объединенные фильтраты промыли насыщенными растворами NaHCO₃ (10 мл×3),

15 высушили над безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном и этилацетатом с получением соединения, указанного в заголовке (40 мг, Выход: 47.44%).

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.31 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (t, J=5.2 Hz, 4H), 2.47 (t, J=5.2 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 97.56% ESI-MS (m/z): 446.20 [M+1]⁺. HPLC: 98.29%.

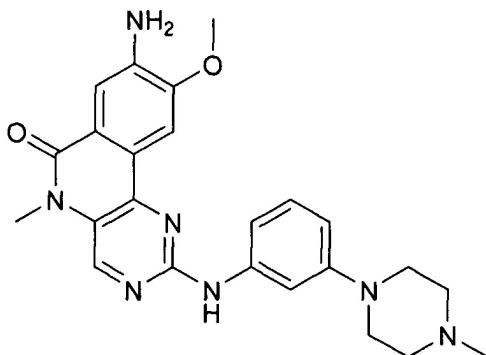
Соединение С11: 9-метокси-5-метил-2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-нитропириимино[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



35 К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)гуанидин (В12) (205 мг, 0.879 ммоль). K₂CO₃ (182 мг, 1.32 ммоль) затем добавили и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном с получением соединения, указанного в заголовке (90 мг, Выход: 43.04%).

40 ЖХМС: 96.82% ESI-MS (m/z): 476.31 [M+1]⁺.

Соединение С12: 8-амино-9-метокси-5-метил-2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пириимино[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



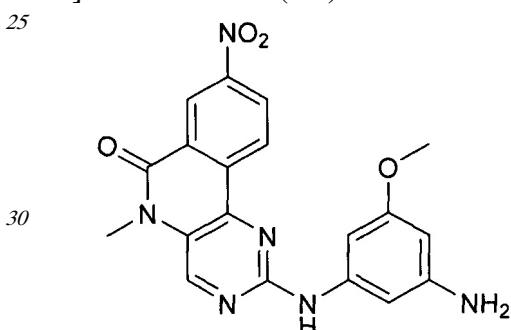
10 К перемешанному раствору 9-метокси-5-метил-2-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-8-нитропириимио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С11) (90 мг, 0.189 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (52 мг, 0.946 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл) добавили и осадок отфильтровали. Объединенные фильтраты промыли насыщенными растворами NaHCO_3 (10 мл×3), высушили над безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном и этилацетатом с получением соединения, указанного в заголовке (40 мг, Выход: 47.44%).

15

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.33 (s, 4H), 2.23 (s, 3H) ppm.

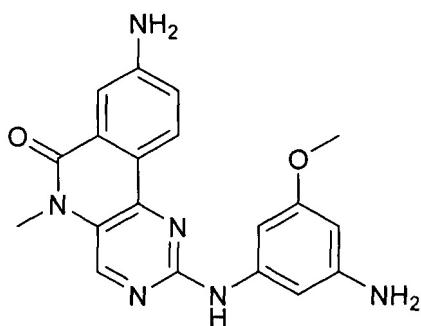
ЖХМС: 97.01% ESI-MS (m/z): 446.30 $[\text{M}+1]^+$. HPLC: 95.62%.

Соединение С13: 2-((3-амино-5-метоксифенил)амино)-5-метил-8-нитропириимио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



35 К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А1) (150 мг, 0.485 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавили 1-(3-амино-5-метоксифенил)гуанидин (В2) (250 мг, 0.481 ммоль) и K_2CO_3 (230 мг, 1.66 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Затем добавили воду и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом. Неочищенный продукт тритурировали с гексаном и высушили с получением соединения, указанного в заголовке (160 мг, Выход: 84.21%). ЖХМС: 89.47% ESI-MS (m/z): 393.24 $[\text{M}+1]^+$.

40 Соединение С14: 8-амино-2-((3-амино-5-метоксифенил)амино)-5-метилпириимио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

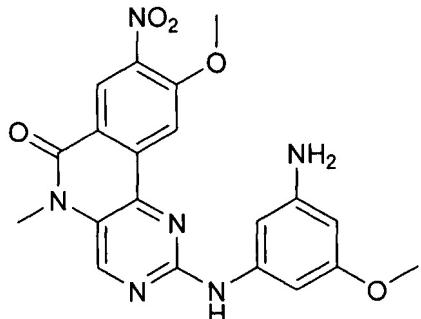


10 К перемешанному раствору 2-((3-амино-5-метоксифенил)амино)-5-метил-8-нитропиридио[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (C13) (160 мг, 0.407 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавили NaSH (68.4 мг, 1.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при КТ. Воду (10 мл) затем добавили и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (10 мл×2), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением 15 неочищенного материала. Полученный неочищенный материал очистили посредством колоночной хроматографии (8 мг, Выход: 5.4%).

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz 1H), 6.80 (d, $J=9.6$ Hz, 2H) 6.25 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 98.48% ESI-MS (m/z): 363.33 [M+1] $^+$. HPLC: 98.47%.

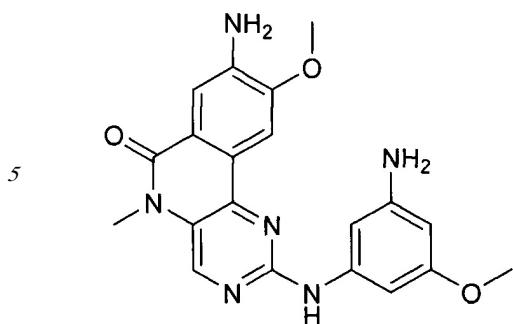
Соединение C15: 2-((3-амино-5-метоксифенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиридио[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



30 К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (150 мг, 0.439 моль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(3-амино-5-метоксифенил)гуанидин (B2) (158 мг, 0.879 ммоль) и K_2CO_3 (182 мг, 1.32 моль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенного материала, который 35 тритурировали с гексаном с получением соединения, указанного в заголовке (80 мг, Выход: 43.07%).

40 ЖХМС: 90.25% ESI-MS (m/z): 423.3. [M+1] $^+$.

Соединение C16: 8-амино-2-((3-амино-5-метоксифенил)амино)-9-метокси-5-метилпиридио[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



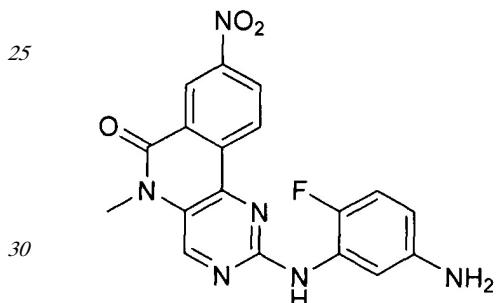
10 К перемешанному раствору 2-((3-амино-5-метоксифенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиридио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С15) (80 мг, 0.189 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавили NaSH (53.08 мг, 0.94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Воду (10 мл) затем добавили и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органические слои промыли солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очистили посредством колоночной хроматографии (15 мг, Выход: 20.18%).

15

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 9.27 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.81 (d, $J=2$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.83 (d, $J=2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 99.32% ESI-MS (m/z): 393.49 [M+1] $^+$. HPLC: 98.91%.

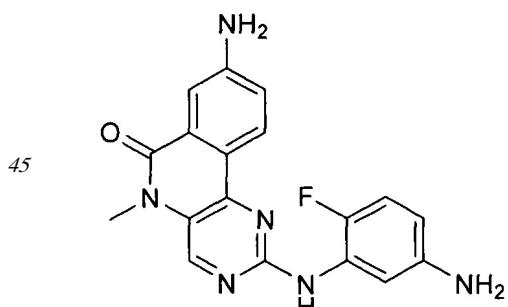
Соединение С17: 2-((5-амино-2-фторфенил)амино)-5-метил-8-нитропиридио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



35 К перемешанному раствору 4-брому-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А1) (120 мг, 0.387 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(5-амино-2-фторфенил)гуанидин (В3) (77 мг, 0.464 ммоль) и K_2CO_3 (106 мг, 0.774 ммоль).

40 Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (5 мл) затем добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом. Неочищенный продукт тритурировали с гексаном с получением соединения, указанного в заголовке (50 мг, Выход: 34.08%).

45 Соединение С18: 8-амино-2-((5-амино-2-фторфенил)амино)-5-метилпиридио[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



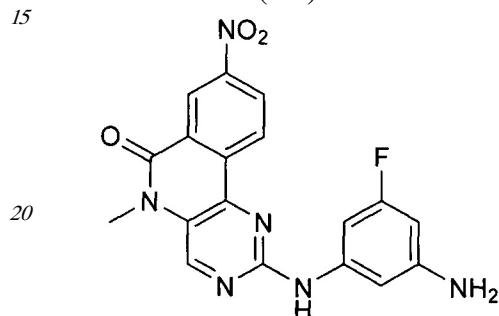
К перемешанному раствору 2-((5-амино-2-фторфенил)амино)-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (С17) (50 мг, 0.131 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавили NaSH (36 мг, 0.657 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Воду (2 мл) добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (10 мл×2).

5 Объединенные органические слои промыли солевым раствором (10 мл×2), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очистили посредством колоночной хроматографии (12 мг, Выход: 26.05%).

10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz 1H), 7.09 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H) 6.91-6.83 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.67 (s, 3H) ppm.

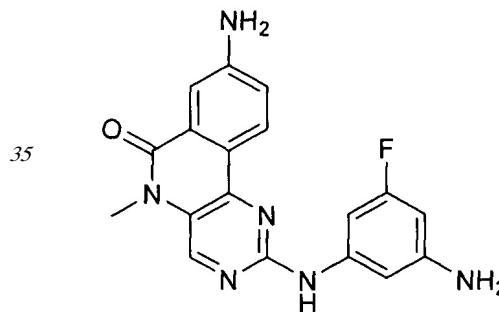
ЖХМС: 97.26% ESI-MS (m/z): 351.33 [M+1]+. HPLC: 97.01%

Соединение С19: 2-((3-амино-5-фторфенил)амино)-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А1) (100 мг, 0.322 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(3-амино-5-фторфенил)гуанидин (В4) (77 мг, 0.387 моль) и K_2CO_3 (88 мг, 0.645 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов, воду (3 мл) добавили и полученный таким образом преципитат отфильтровали. Осадок промыли водой (10 мл×3), высушили под вакуумом и тритуировали с гексаном (80 мг, Выход: 65.43%).

30 Соединение С20: 8-амино-2-((3-амино-5-фторфенил)амино)-5-метилпиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



40 К перемешанному раствору 2-((3-амино-5-фторфенил)амино)-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (С19) (80 мг, 0.21 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавили NaSH (59 мг, 1.05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Воду добавили и неочищенную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (20 мл×2), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очистили посредством колоночной хроматографии (12 мг, Выход: 26.05%).

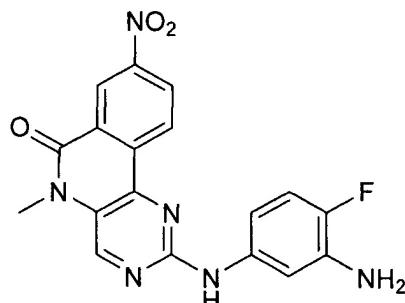
45 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.47 (s, 1H) 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d,

$J=2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.29 (s, 2H), 5.95 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.68 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 99.42% ESI-MS (m/z): 351.07 [M+1]+. HPLC: 98.85%.

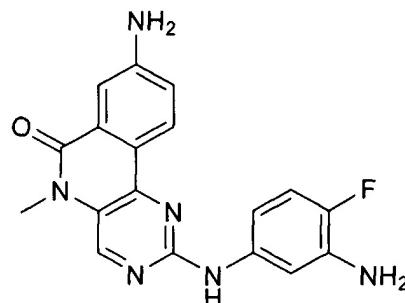
Соединение C21: 2-((3-амино-4-фторфенил)амино)-5-метил-8-нитропириимиdo[5,4-c]

изохинолин-6(5H)-он



15 К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A1) (80 мг, 0.258 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-амино-4-фторфенил)гуанидин (B5) (52 мг, 0.309 ммоль) и K_2CO_3 (71.2 мг, 0.516 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (5 мл) добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом. Неочищенный продукт тритурировали с гексаном с получением соединения, указанного в заголовке (75 мг, Выход: 76.53%).

20 Соединение C22: 8-амино-2-((3-амино-4-фторфенил)амино)-5-метилпириимиdo[5,4-c]изохинолин-6(5H)-он



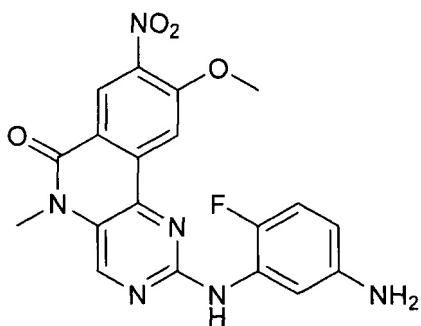
35 К перемешанному раствору 2-((3-амино-4-фторфенил)амино)-5-метил-8-нитропириимиdo[5,4-c]изохинолин-6(5H)-она (C21) (75 мг, 0.197 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавили $NaSH$ (55.26 мг, 0.986 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Воду (3 мл) добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с этилацетатом и гексаном с получением чистого ожидаемого соединения (35 мг, Выход: 50.72%).

40 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=8$ Hz, 2.4 Hz 1H), 7.13 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H) 6.96-6.89 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.69 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 91.06% ESI-MS (m/z): 351.13 [M+1]+. HPLC: 91.33%.

Соединение C23: 2-((5-амино-2-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-

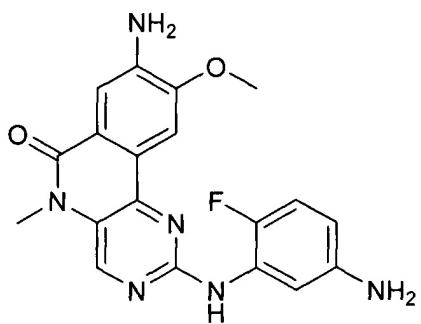
45 нитропириимиdo[5,4-c]изохинолин-6(5H)-он



10 К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(5-амино-2-фторфенил)гуанидин (B3) (147 мг, 0.879 ммоль) и K_2CO_3 (182 мг, 1.32 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3), высушили под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (80 мг, Выход: 46.37%).

15

Соединение C24: 8-амино-2-((5-амино-2-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метилпиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он

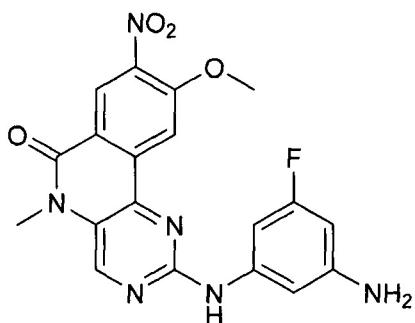


К перемешанному раствору 2-((5-амино-2-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (C23) (80 мг, 0.194 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавили $NaSH$ (56.93 мг, 1.02 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре 30 в течение 1 ч. Воду (20 мл) затем добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очистили посредством колоночной хроматографии с получением ожидаемого соединения (15 мг, Выход: 20.30%).

35 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.66 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=2.8$ Hz, 7.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J=8.8$ Hz, 11.2 Hz, 1H), 6.26-6.22 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 97.25% ESI-MS (m/z): 381.28 $[M+1]^+$. HPLC: 97.19%.

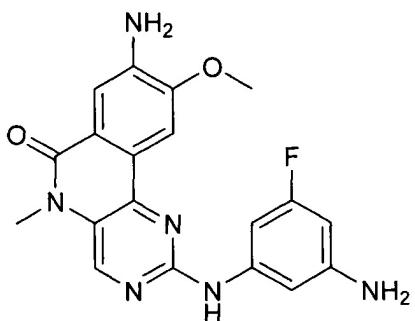
40 Соединение C25: 2-((3-амино-5-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



10 К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-амино-5-фторфенил)гуанидин (B4) (147 мг, 0.879 ммоль) и K_2CO_3 (182 мг, 1.32 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов, воду (10 мл) добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под 15 вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (80 мг, Выход: 46.37%).

ЖХМС: 88.18% ESI-MS (m/z): 411.15 [M+1]⁺.

Соединение C26: 8-амино-2-((3-амино-5-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метилпиrimido[5,4-c]изохинолин-6(5H)-он

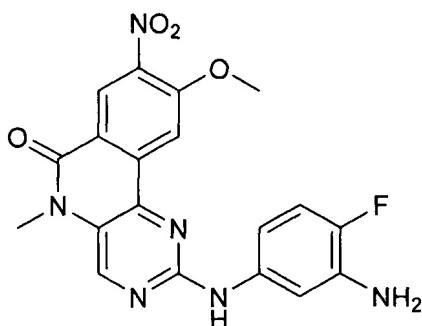


25 К перемешанному раствору 2-((3-амино-5-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-c]изохинолин-6(5H)-она (C25) (80 мг, 0.194 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавили NaSH (56.93 мг, 1.02 ммоль) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Воду (10 мл) затем добавили и неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и сконцентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очистили с помощью флеш-хроматографии (30 мг, Выход: 40.60%).

30 1H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.53 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, J =12 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.68 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 98.58% ESI-MS (m/z): 381.19 [M+1]⁺. HPLC: 95.92%.

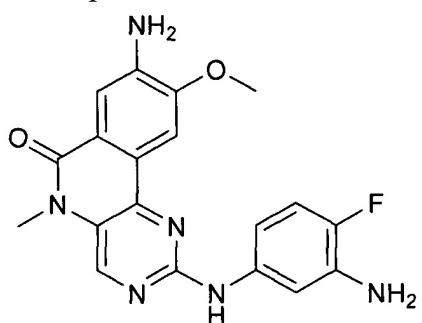
35 40 Соединение C27: 2-((3-амино-4-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-c]изохинолин-6(5H)-он



10 К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-амино-4-фторфенил)гуанидин (В5) (147 мг, 0.879 ммоль) и K_2CO_3 (182 мг, 1.32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) затем добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом.

15 Неочищенное вещество тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (80 мг, Выход: 46.37%).

Соединение С28: 8-амино-2-((3-амино-4-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метилпиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он

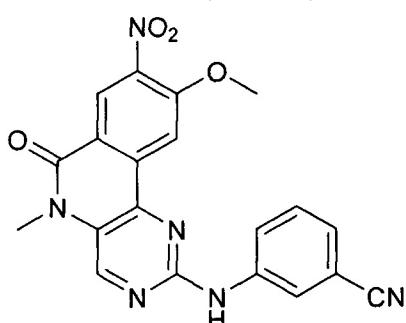


К перемешанному раствору 2-((3-амино-4-фторфенил)амино)-9-метокси-5-метил-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (С27) (80 мг, 0.194 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавили $NaSH$ (56.93 мг, 1.02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Воду (20 мл) затем добавили и полученный таким образом неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (20 мл×3), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очистили с помощью флем-хроматографии (15 мг, Выход: 20.30%).

35 1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6): δ 9.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.67 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 99.39% ESI-MS (m/z): 381.09 $[M+1]^+$. HPLC: 98.61%.

Соединение С29: 3-((9-метокси-5-метил-8-нитро-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]изохинолин-2-ил)амино)бензонитрил

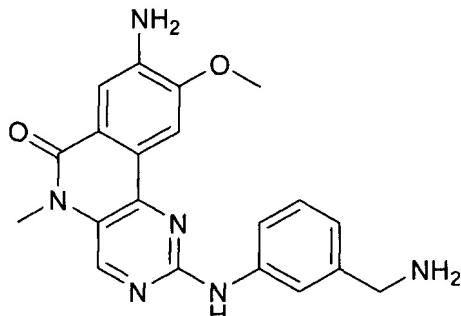


К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (150 мг, 0.439 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(3-цианофенил)гуанидин (B7) (140 мг, 0.879 ммоль) и K_2CO_3 (180 мг, 1.31 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (3 мл) затем добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3), высушили под вакуумом с получением неочищенного продукта, который тритурировали с гексаном с получением чистого ожидаемого соединения (80 мг, Выход: 45.21%).

ЖХМС: 68.27% ESI-MS (m/z): 401.20 [M-1]⁻.

Соединение C30: 8-амино-2-((3-(аминометил)фенил)амино)-9-метокси-5-метилпиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он

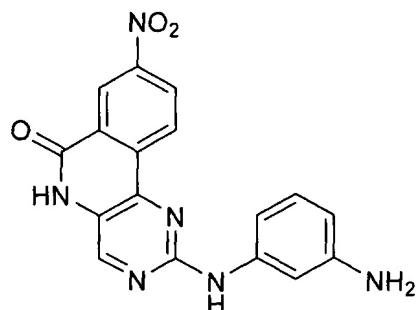


К перемешанной суспензии никеля Ренея (30 мг) в метаноле (2 мл) добавили 3-((9-метокси-5-метил-8-нитро-6-оксо-5,6-дигидропиримидо[5,4-с]изохинолин-2-ил)амино)бензонитрил (C29) (80 мг, 0.206 ммоль) в метаноловом аммонии (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ при давлении 50 фунт/кв. дюйм газообразного H_2 . Реакционную смесь отфильтровали через целит® и промыли метанолом (20 мл×3). Объединенные фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очистили с помощью флем-хроматографии (20 мг, Выход: 25.79%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.77 (s, 1H) 8.74 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (s, 3H) ppm.

ЖХМС: 96.33% ESI-MS (m/z): 377.19 [M+1]⁺. HPLC: 95.18%.

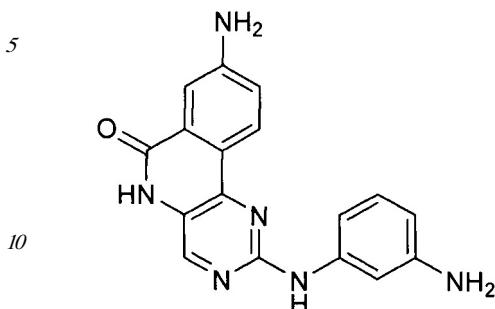
Соединение C31: 2-((3-аминофенил)амино)-8-нитропиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



К перемешанному раствору 4-бromo-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A4) (0.15 г, 0.54 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили 1-(3-аминофенил)гуанидин (B1) (0.151 г, 1.1 ммоль) и K_2CO_3 (0.209 г, 1.51 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) затем добавили и осадок отфильтровали. Осадок затем промыли водой (15 мл×3), высушили под вакуумом и тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (0.08 г, Выход: 45.48%).

ЖХМС: 67.08% ESI-MS (m/z): 347.12 [M-1]⁻.

Соединение С32: 8-амино-2-((3-аминофенил)амино)пирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

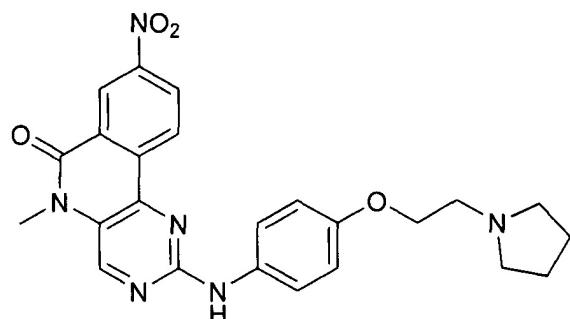


К перемешанному раствору 2-((3-аминофенил)амино)-8-нитропирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С32) (80 мг, 0.22 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавили NaSH (61 мг, 1.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Воду (8 мл) затем добавили и полученную таким образом суспензию экстрагировали этилацетатом (10 мл×2). Объединенные органические слои промыли солевым раствором (10 мл×2), высушили над сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очистили с помощью флеш-хроматографии (15 мг, Выход: 20.40%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.35 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.40 (t, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.97-9.93 (m, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.17 (d, J=6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H) ppm.

ЖХМС: 98.25% ESI-MS (m/z): 319 [M+1]⁺. HPLC: 97.08%.

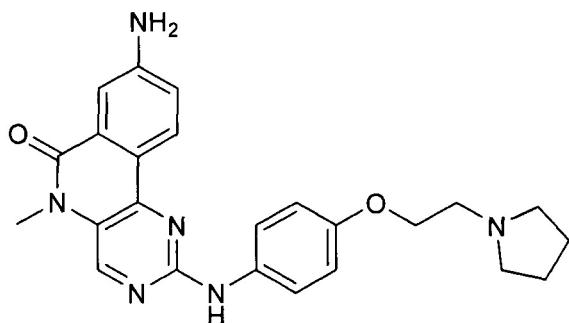
Соединение С33: 5-метил-8-нитро-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А1) (800 мг, 2.58 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили 1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (В8) (830 мг, 3.36 ммоль) и K₂CO₃ (1.06 мг, 7.74 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Затем добавили воду и осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл×3), высушили под вакуумом и тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (550 мг, Выход: 46.21%).

Соединение С34: 8-амино-5-метил-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



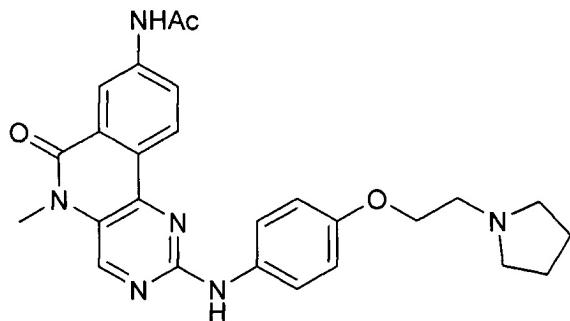
10 К перемешанному раствору 5-метил-8-нитро-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)аминопириимида[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (C33) (400 мг, 0.86 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (200 мг, 4.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 час при 90°C. Затем добавили этилацетат, осадок отфильтровали и промыли этилацетатом (10 мл×3). Объединенные фильтраты эвапорировали под вакуумом и полученный таким образом осадок тритурировали с этилацетатом и гексаном с получением чистого ожидаемого соединения (300 мг, Выход: 80.42%).

15

1H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.36 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.79 (t, J=4.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.69 (s, 4H) ppm.

20 ЖХМС: 98.09% ESI-MS (m/z): 431.45 [M+1]⁺. HPLC: 97.53%.

Соединение C35: N-(5-метил-6-оксо-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5,6-дигидропириимида[5,4-с]изохинолин-8-ил)ацетамид

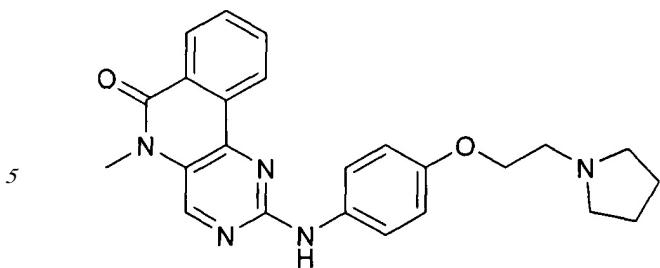


35 Перемешанный раствор 8-амино-5-метил-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пириимида[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (C34) (150 мг, 0.348 ммоль) в уксусном ангидриде (2 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Растворитель удалили под вакуумом и неочищенный материал тритурировали с гексаном и этилацетатом с получением ожидаемого соединения (40 мг, Выход: 24.29%).

1H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.54 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (d, J=8 Hz 2H), 8.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.14 (s, 4H) ppm.

40 ЖХМС: 96.03% ESI-MS (m/z): 473.21 [M+1]⁺. HPLC: 95.80%.

Соединение C36: 5-метил-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пириимида[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он (C37)



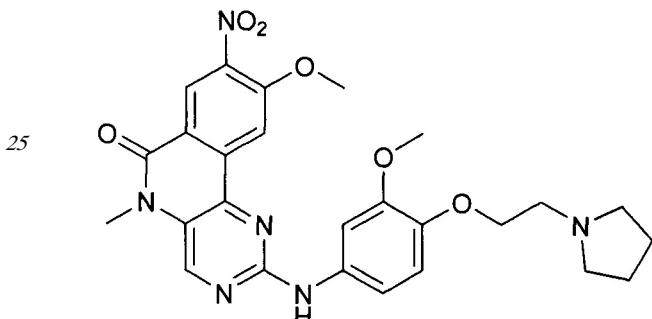
К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A3) (0.15 г, 0.566 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавили 1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (B8) (0.28 г, 1.13 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.55 мг, 1.69 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Затем добавили воду и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (25 мл×3), высушили под вакуумом и тритурировали с помощью гексана и этилацетата с получением ожидаемого соединения (0.03 г, Выход: 12.80%).

¹⁵ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.87 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.45 (d, J=7.2 Hz 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz 1H), 7.82 (t, J=8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54 (t, J=6.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.76 (s, 4H), 1.99 (s, 4H), 1.70 (s, 4H) ppm.

ЖХМС: 91.48% ESI-MS (m/z): 461.19 $[M+1]^+$. HPLC: 92.36%.

20 Соединение C37: 9-метокси-2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропириимидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

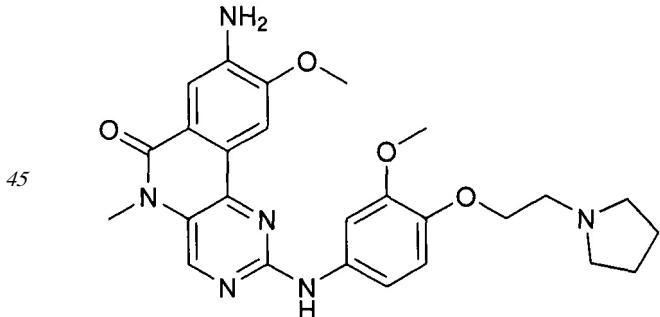


³⁰ К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (200 мг, 0.586 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (B9) (326 мг, 1.17 ммоль) и K_2CO_3 (243 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $90^{\circ}C$ в течение 2 часов.

35 Воду (10 мл) добавили и полученный таким образом осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенной смеси, которую тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (150 мг, Выход: 49.15%).

ЖХМС: 77.14% ESI-MS (m/z): 521.29 [M+1]⁺.

Соединение С38: 8-амино-9-метокси-2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метилпиримидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

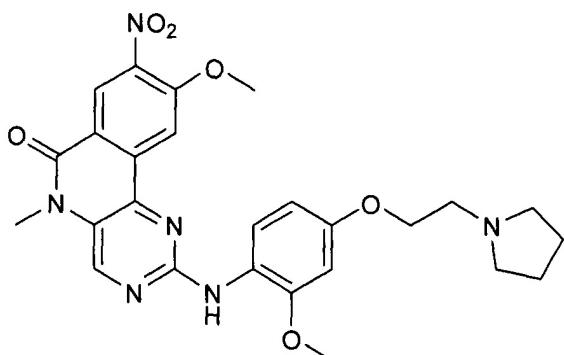


К перемешанному раствору 9-метокси-2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С38) (150 мг, 0.288 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (80 мг, 1.44 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл) добавили и осадок отфильтровали, Объединенные фильтраты промыли насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл×3), высушили над безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (15 мг, Выход: 10.16%).

¹⁰ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.77 (s, 4H), 1.72 (s, 4H) ppm.

ЖХМС: 100% ESI-MS (m/z): 491.62 [M+1]⁺. HPLC: 100%.

Соединение С39: 9-метокси-2-((2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он

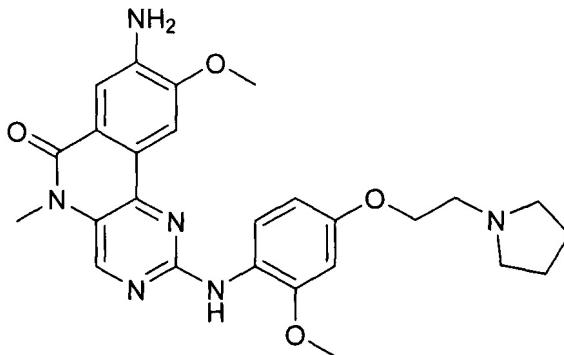


²⁵ К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А2) (200 мг, 0.586 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (В10) (326 мг, 1.17 ммоль) и K₂CO₃ (243 мг, 1.76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов.

³⁰ Воду (15 мл) затем добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенного материала, который тритурировали с гексаном (150 мг, Выход: 49.15%).

ЖХМС: 80.43% ESI-MS (m/z): 521.19 [M+1]⁺.

Соединение С40: 8-амино-9-метокси-2-((2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метилпиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



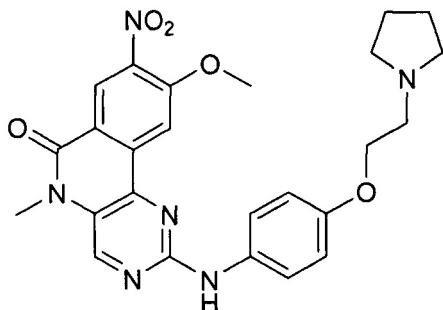
⁴⁵ К перемешанному раствору 9-метокси-2-((2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропиrimido[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С39) (150 мг, 0.288 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (80 мг, 1.44 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Этилацетат (10 мл)

затем добавили и осадок отфильтровали и промыли насыщенными растворами NaHCO_3 (10 мл×3). Объединенные органические слои высушили над безводным сульфатом натрия и эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного материала, который очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (15 мг, Выход: 10.16%).

⁵ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 8.64 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.67 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 4H), 1.93 (s, 4H) ppm.

ЖХМС: 100% ESI-MS (m/z): 491.33 [M+1]⁺. HPLC: 99.42%.

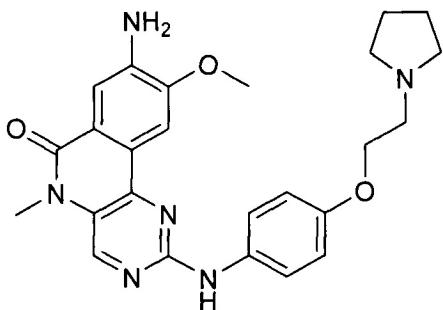
¹⁰ Соединение C41: 9-метокси-5-метил-8-нитро-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



²⁰ К перемешанному раствору 4-бromo-6-метокси-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (A2) (100 мг, 0.294 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавили 1-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (B8) (87.5 мг, 0.352 ммоль) и K_2CO_3 (81.1 мг, 0.588 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду (10 мл) затем добавили и осадок отфильтровали, промыли водой (10 мл×3), и высушили под вакуумом с получением неочищенного продукта, который тритурировали с гексаном с получением ожидаемого соединения (75 мг, Выход: 52.16%).

ЖХМС: 92.90% ESI-MS (m/z): 491.47 [M+1]⁺.

²⁵ Соединение C42: 8-амино-9-метокси-5-метил-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



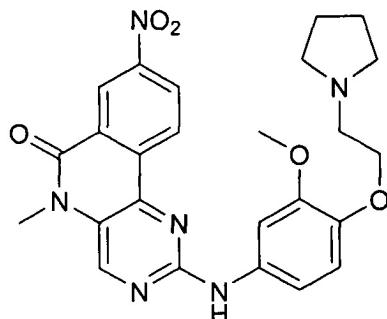
³⁵ К перемешанному раствору 9-метокси-5-метил-8-нитро-2-((4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)пирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (C41) (75 мг, 0.153 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошок железа (42.7 мг, 0.765 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Этилацетат (10 мл) добавили и осадок отфильтровали и промыли этилацетатом (10 мл×3). Объединенные фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который тритурировали с этилацетатом и гексаном с получением чистого ожидаемого соединения (35 мг, Выход: 50%).

⁴⁰ ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d^6): δ 9.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.31 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.68

(s, 3H), 3.58 (br, 4H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.03 (Br, 2H), 1.91 (Br, 2H) ppm.

ЖХМС: 89.90% ESI-MS (m/z): 461.61 [M+1]⁺. HPLC: 89.33%.

Соединение С43: 2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он

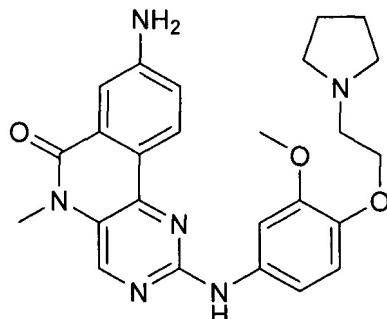


К раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида

(A1) (200 мг, 0.6451 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (B9) (270 мг, 0.9676 ммоль). K₂CO₃ (176 мг, 1.29 ммоль) добавили и нагревали при 90°C в течение 2 часов. Воду добавили и осадок отфильтровали, осадок промыли водой (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенного продукта, который тритурировали с помощью гексана с

получением соединения, указанного в заголовке. (100 мг, Выход: 31.71%).

Соединение С44: 8-амино-2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метилпирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он



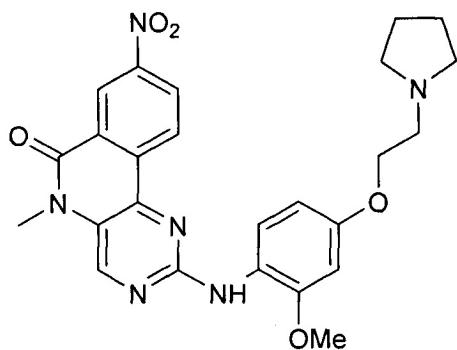
К перемешанному раствору 2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-она (C43) (100 мг, 0.2040 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (100 мг, 2.040 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 1 ч.

Этилацетат (10 мл) затем добавили и осадок отфильтровали и промыли этилацетатом (10 мл×3). Объединенные фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очистили с помощью препаративной ВЭЖХ (60 мг, Выход: 63.61%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.05 (s, 2H), 1.91 (s, 2H) ppm.

ЖХМС: 97.23% ESI-MS (m/z): 461.26 [M+1]⁺. HPLC: 96.33%.

Соединение С45: 2-((2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5H)-он

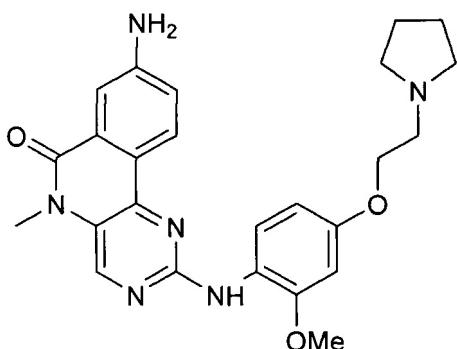


К перемешанному раствору 4-бromo-2-метил-7-нитро-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-3-карбальдегида (А1) (100 мг, 0.3225 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавили 1-(2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)гуанидин (В10) (134 мг, 0.4838 ммоль) и K_2CO_3 (88 мг, 0.6451 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов. Затем добавили воду, осадок отфильтровали, промыли дополнительным количеством воды (10 мл×3) и высушили под вакуумом с получением неочищенного продукта, который 15

15

тритуировали с гексаном (107 мг, Выход: 67.86%).

Соединение С46: 8-амино-2-((3-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метилпирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-он



К перемешанному раствору 2-((2-метокси-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)-5-метил-8-нитропирамидо[5,4-с]изохинолин-6(5Н)-она (С45) (100 мг, 0.2040 30

30

ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавили порошкообразное железо (100 мг, 2.040 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Этилацетат (10 мл) добавили, осадок отфильтровали и промыли этилацетатом (10 мл×3). Объединенные фильтраты эвапорировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, 35

35

который тритуировали с метанолом с получением чистого ожидаемого соединения (18 мг, Выход: 17.92%).

40

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.34 (d, J =8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J =2.4 Hz, 8.8 Hz, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 4.32 (t, J =4.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.65-3.59 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.91 (s, 2H) ppm.

ЖХМС: 99.43% ESI-MS (m/z): 461.26 [M+1] $^+$. HPLC: 98.01%.

2. Биологическая активность соединений по настоящему изобретению:

Следующие аббревиатуры используются в следующих примерах:

EC₅₀ = Концентрация соединения, при которой наблюдается 50% его максимальной

45

эффективности

FCS = Фетальная бычья сыворотка

IC₅₀ = Концентрация соединения, которая индуцирует 50% ингибирование

IMDM = Среда Дульбекко, модифицированная по Исков

PSFG = Пенициллин, стрептомицин, фунгизон

RPMI = среда Roswell Park Memorial Institute

2.1. Ферментативный анализ

Рекомбинантные ферменты FLT3 (#PV3182), JAK2 (#PV4210) и JAK3 (#PV3855)

⁵ приобретались в компании Life Technologies. FLT3-ITD (#0778-0000-1) и FLT3^{D835Y} (#14-610) приобретались соответственно в ProQuinase и Merck Millipore.

Анализы проводились в 384-луночных планшетах на основе методики Life Technologies Lanthascreen® TR-FRET.

¹⁰ FLT3-ITD или FLT3^{D835Y} анализ: 15 нМ FLT3-ITD или FLT3^{D835Y}, 3 нМ киназного трекера 236 (Life Technologies #PV5592) и 6 нМ меченого европием антитела к GST Lanthascreen® смешивают в общем объеме 15 мкл реакционной смеси.

¹⁵ FLT3 анализ: 15 нМ FLT3, 3 нМ киназного трекера 236 (Life Technologies #PV5592) и 6 нМ меченого европием антитела к GST Lanthascreen® смешивают в общем объеме 15 мкл реакционной смеси.

²⁰ JAK2 анализ: 15 нМ JAK2, 150 нМ киназного трекера 236 (Life Technologies #PV5592) и 6 нМ меченого европием антитела к GST Lanthascreen® смешивают в общем объеме 15 мкл реакционной смеси.

²⁵ JAK3 анализ: 15 нМ JAK2, 3 нМ киназного трекера 236 (Life Technologies #PV5592) и 6 нМ меченого европием антитела к GST Lanthascreen® смешивают в общем объеме 15 мкл реакционной смеси.

Значения IC₅₀ определяли из 8-точечной кривой доза-ответ с охватом >1000 кратного диапазона концентраций с использованием стокового 10 мМ раствора соединения в чистом ДМСО (Sigma #D8418). Общая концентрация ДМСО тестируемых растворов составляла 1%. Взаимодействие оставляли на 1 час при 25°C и анализировали с помощью спектрометра Perkin Elmer Envision в соответствии с рекомендациями Life Technologies.

Значения IC₅₀ получали с помощью программного обеспечения Prism (Graphpad).

Результаты показаны в Таблице 1.

Пр.	Энзимология (IC ₅₀)				
	FLT3 wt	FLT3- ITD	FLT3 D835Y	JAK2	JAK3
C2	B	A	A	B	B
C4	B	A	A	C	B
C6	B	A	A	C	B
C10	B	A	A	C	B
C22	C	A	A	C	B
C26	C	B	B	C	C
C28	C	A	B	C	C
C34	B	A	A	C	C
C42	C	A	A	C	C

Таблица 1: IC₅₀ < 25 нМ: A; 25 нМ ≤ IC₅₀ < 100 нМ: B; 100 нМ ≤ IC₅₀ < 1 мкМ: C; IC₅₀ ≥ 1 мкМ: D.

2.2. Анализ антитромбоцитарной активности

Клеточные линии MV4-11 и MOLM-13 выращивали в соответствии с условиями, приведенными в Таблице 2 в соответствии с рекомендациями поставщика.

Клеточная линия	Поставщик	Патология	Онкогенный статус	Культуральная среда	Плотность посева
MV4-11	DSMZ	Острый миелолейкоз (AML)	FLT3-ITD	IMDM, 10% FCS, PSFG	$0.4 \cdot 10^5$ кл. /лунка (100 мкл)
MOLM-13	DSMZ	Острый миелолейкоз (AML)	FLT3-ITD	RPMI 1640, 15% FCS, PSFG	$0.3 \cdot 10^5$ кл. /лунка (100 мкл)

Таблица 2: Условия роста

Анализ проводили в 96-луночных планшетах. Клетки перевивали в День 0, засевали в День 1 и к ним добавляли увеличивающиеся количества соединений для оценки. Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

Полулогарифмические разведения из стокового раствора соединений в ДМСО (Sigma #D8414) проводили с целью получения 0.1% растворов ДМСО.

Клеточную выживаемость измеряли на День 4 с помощью набора ATPLite (Perkin Elmer #6016947).

Значения EC₅₀ рассчитывали с использованием собственного программного

обеспечения аппроксимации кривых и они представлены в Таблице 3.

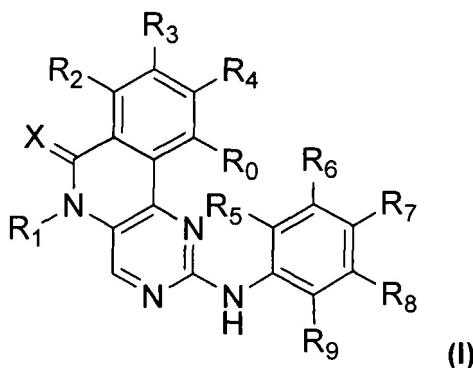
Соединение	Ингибирование пролиферации (EC ₅₀)	
	MV411	MOLM13
C2	B	B
C4	A	A
C6	B	B
C10	A	C
C22	C	C
C26	B	B
C28	B	C
C34	C	C
C42	C	C

Таблица 3 EC₅₀ < 25 нМ: A; 25 нМ ≤ EC₅₀ < 100 нМ: B; 100 нМ ≤ EC₅₀ < 1

мкМ: C; EC₅₀ ≥ 1 мкМ: D.

(57) Формула изобретения

1. Соединение следующей формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

- X выбран из O, NH и S,

- R₀ и R₅ независимо друг от друга представляют собой H или галоген,

- R₁ выбран из H и (C₁-C₃)алкила,

- R₂, R₃ и R₄ независимо друг от друга выбраны из H; галогена; нитро (NO₂); OR₁₁; SR₁₂ и NR₁₅R₁₆,

- R₆, R₇, R₈ и R₉ независимо друг от друга выбраны из H; галогена; OR₁₁; SR₁₂;

NR₁₅R₁₆ и 3- до 7-членного насыщенного или ненасыщенного гетероцикла, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, N и S, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена, оксо (=O), (C₁-C₆)алкила, OH, (C₁-C₆)алкокси и NR₂₄R₂₅,

- R₁₁, R₁₂, R₁₅ и R₁₆ представляют собой независимо друг от друга H или

(C₁-C₆)алкильную группу, возможно замещенную одной или несколькими группами, выбранными из галогена, OH, (C₁-C₆)алкокси и NR₂₆R₂₇,

- R₂₄, R₂₅, R₂₆ и R₂₇ независимо друг от друга представляют собой H или

(C₁-C₆)алкильную группу, или

R₂₆ и R₂₇ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 3- до 7-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, возможно содержащий один или два гетероатома, выбранных из O, N и S, в дополнение к атому азота, возможно замещенные одной или несколькими группами, выбранными из галогена, оксо (=O) и (C₁-C₆)алкила.

2. Соединение по п. 1, где X представляет собой O.

3. Соединение по любому из пп. 1 и 2, где R₂ и R₉ независимо друг от друга выбраны из H и галогена.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R₃ выбран из OR₁₁ и NR₁₅R₁₆, где R₁₁, R₁₅ и R₁₆ независимо друг от друга представляют собой H или (C₁-C₆)алкильную группу.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где:

- R₇ и R₈ независимо друг от друга выбраны из H; галогена; OR₁₁; NR₁₅R₁₆ и 5- или 6-членного насыщенного гетероцикла, содержащего один или два гетероатома, выбранных из O и N, возможно замещенного одной или несколькими группами, выбранными из галогена и (C₁-C₆)алкила, с:

R₁₁, R₁₉, R₂₂ и R₂₃, представляющими собой H или (C₁-C₆)алкильную группу, и

R_{26} и R_{27} , образующими вместе с атомом азота, к которому они присоединены, 5- или 6-членный насыщенный гетероцикл, возможно содержащий один гетероатом, выбранный из О и N, в дополнение к атому азота, несущему группы R_{26} и R_{27} .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где в определении R_6 , R_7 , R_8 и R_9 гетероцикл выбран из пирролидина, тетрагидрофурана, пиперидина, тетрагидропирана, морфолина, пiperазина, азепана и диазепана, и в частности выбран из пирролидина, пиперидина, морфолина и пiperазина, и

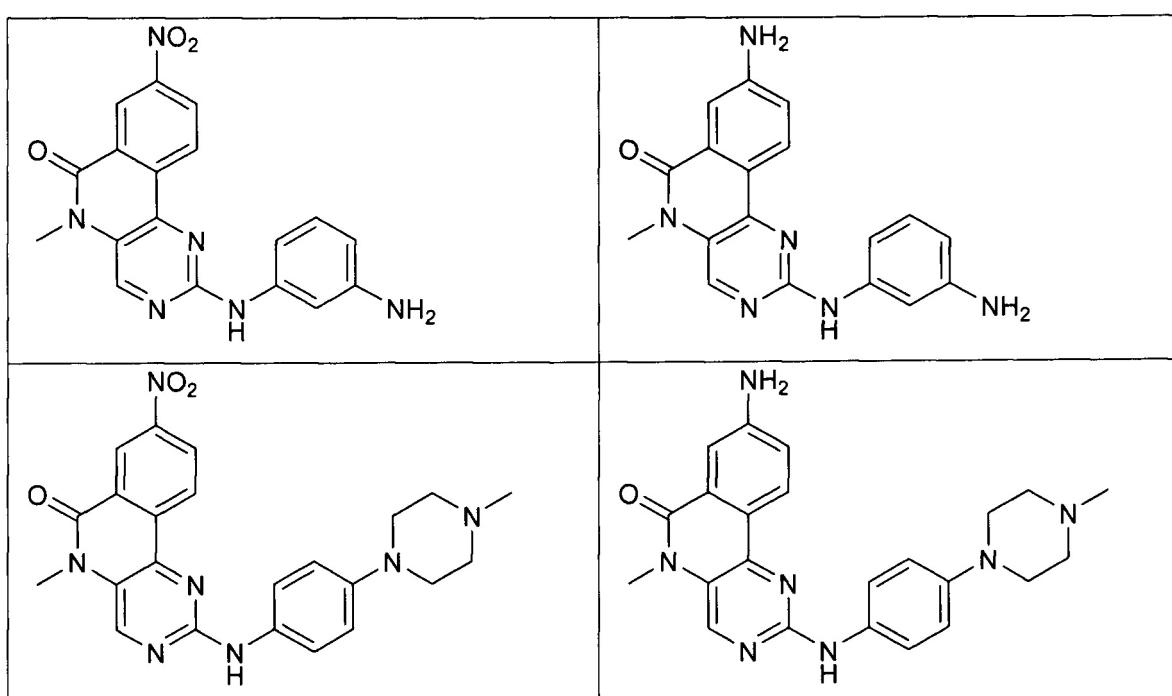
в определениях R_{26} и R_{27} гетероцикл выбран из пирролидина, пиперидина, морфолина,

10 пiperазина, азепана и диазепана, в частности из пирролидина, пиперидина, морфолина и пiperазина.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_4 выбран из H; галогена и OR_{11} , где R_{11} представляет собой H или (C_1-C_6)алкильную группу.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R_6 выбран из H и галогена.

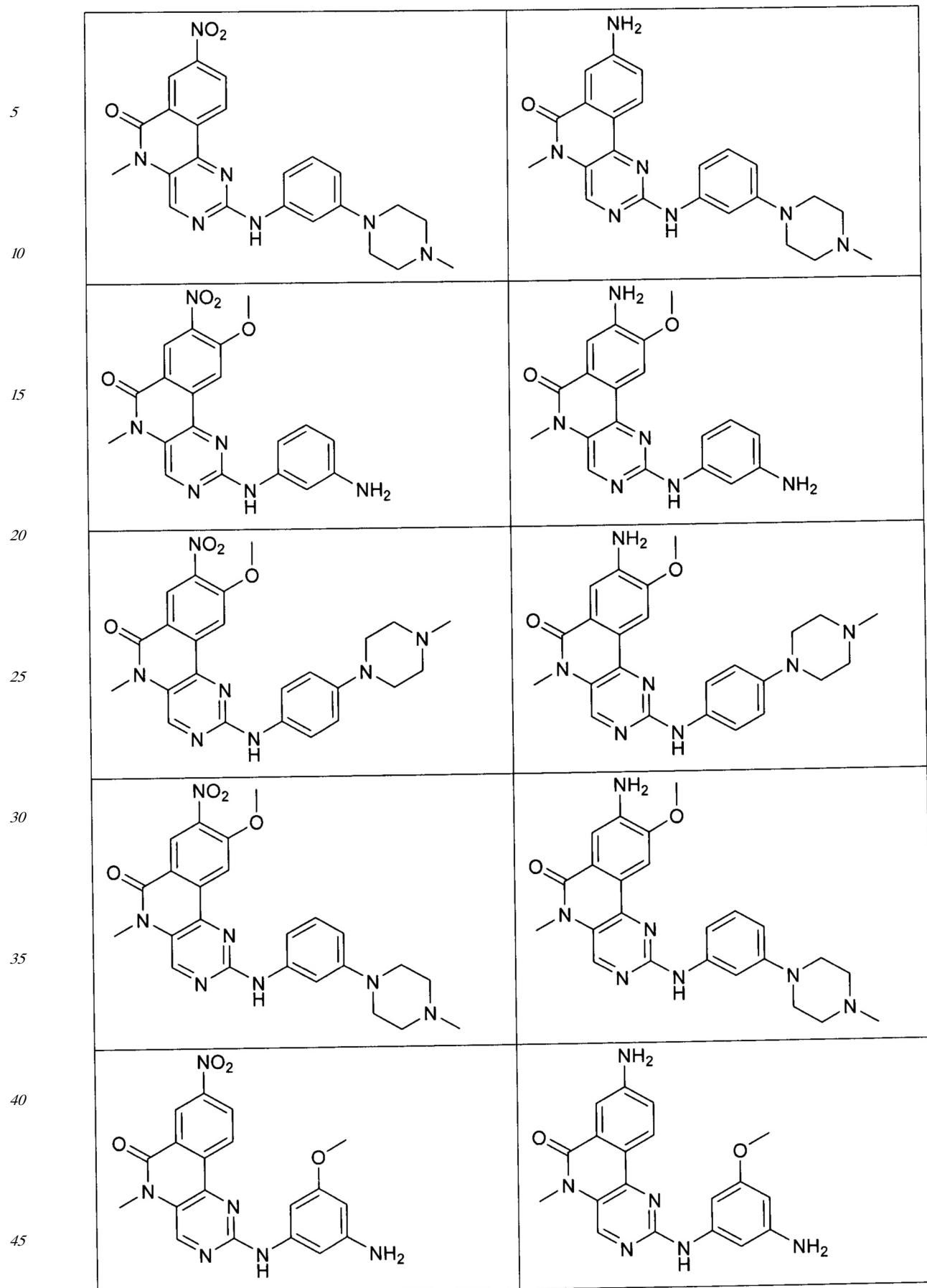
15 9. Соединение по любому из пп. 1-8, где соединение выбрано из следующих соединений

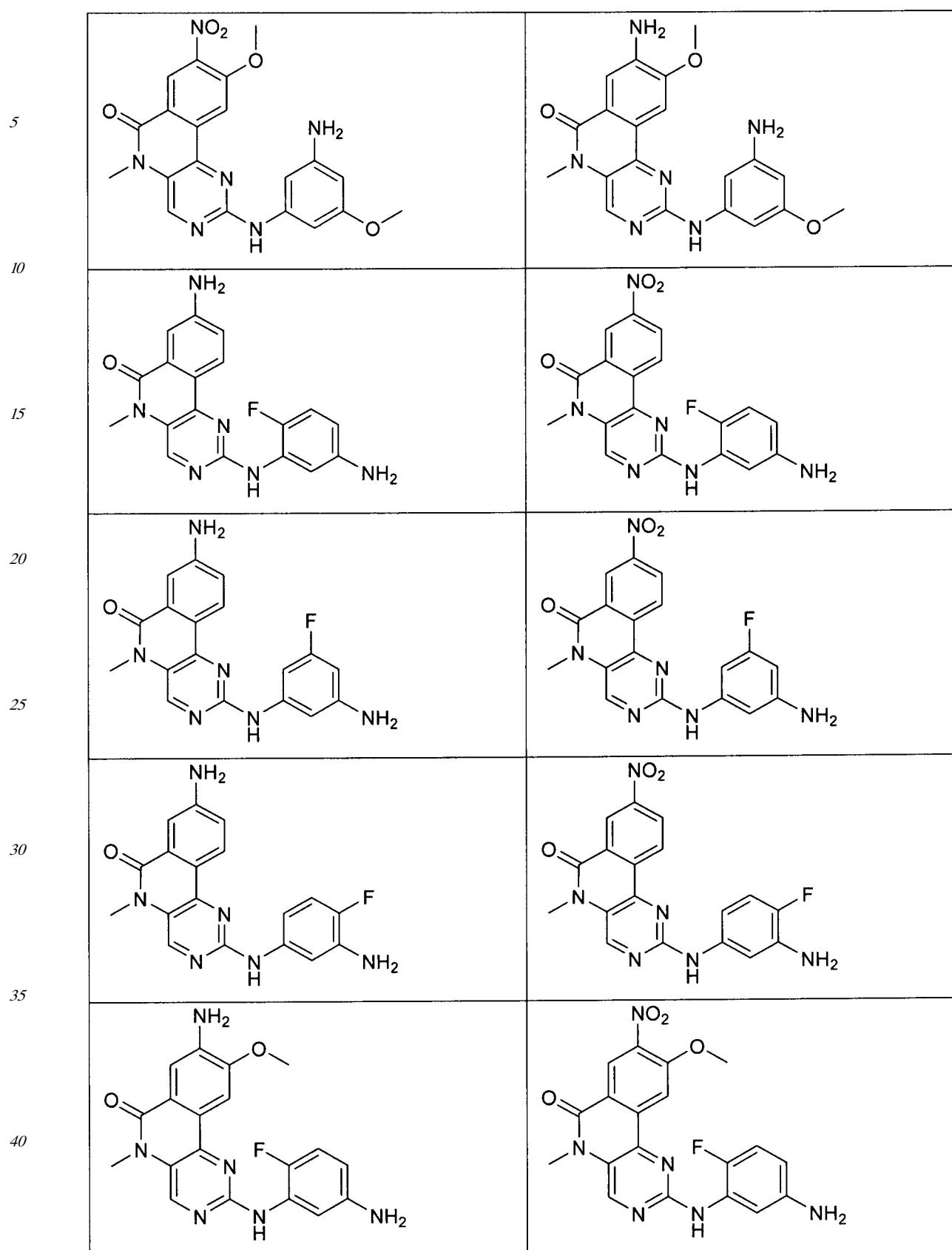


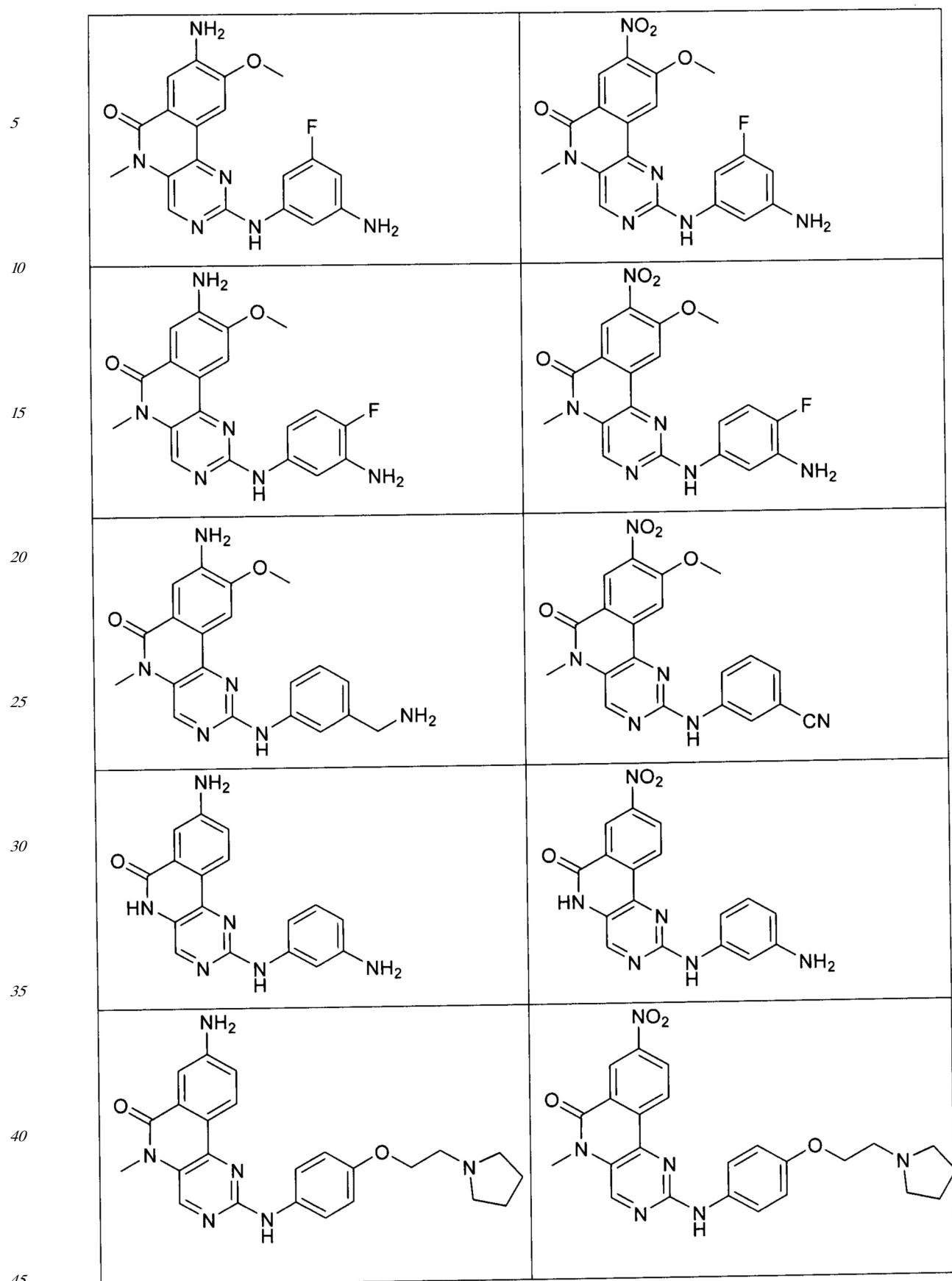
35

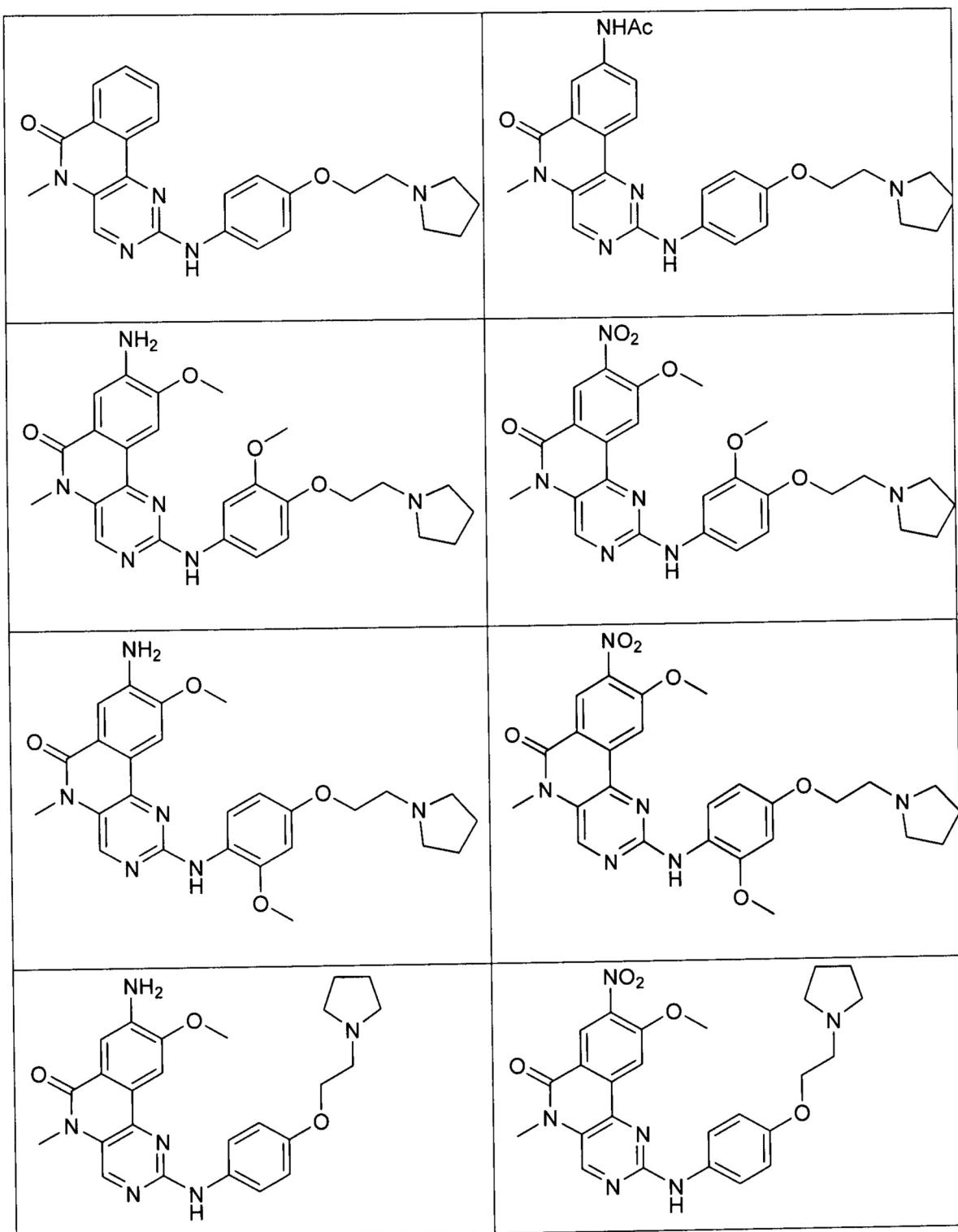
40

45



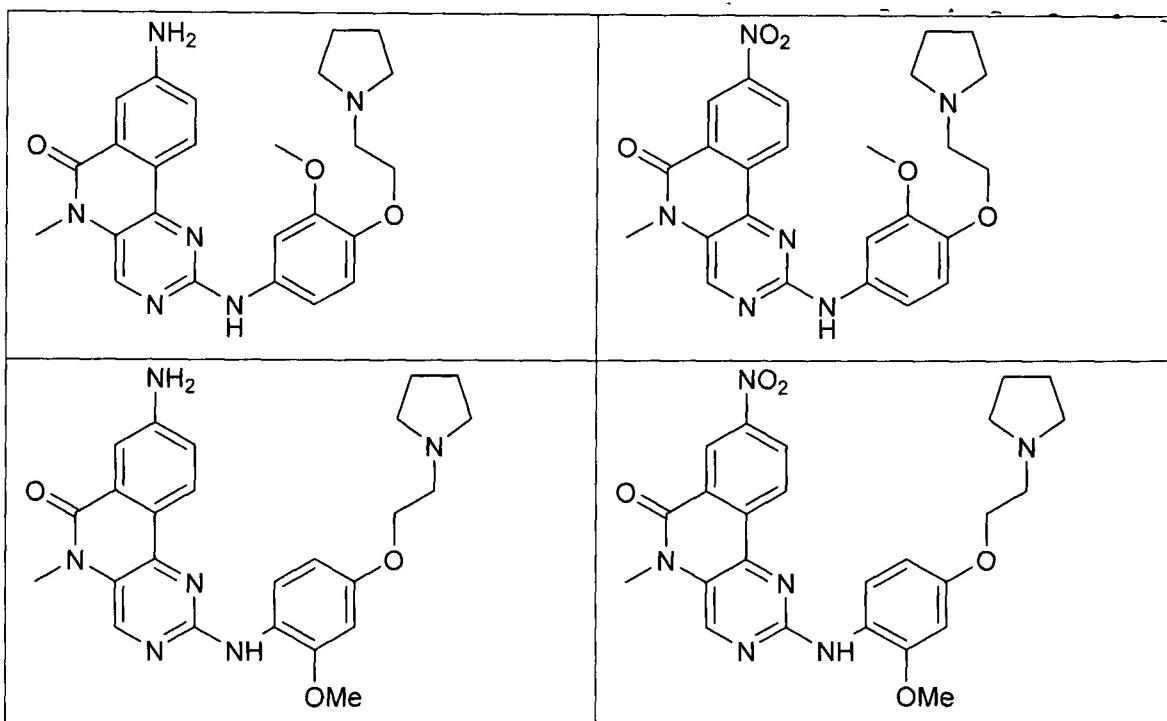






40

45



и его фармацевтически приемлемых солей.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака, при котором может быть полезным ингибирование JAK и/или FLT3.

11. Соединение по п. 10, где может быть полезным двойное ингибирование JAK и

25 FLT3.

12. Соединение по любому из пп. 1-9 для применения при лечении лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза.

13. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для изготовления лекарственного средства для лечения рака, где может быть полезным ингибирование JAK и/или FLT3.

30 14. Применение по п. 13, где может быть полезным двойное ингибирование JAK и FLT3.

15. Применение соединения по любому из пп. 1-9 для изготовления лекарственного средства для лечения лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза.

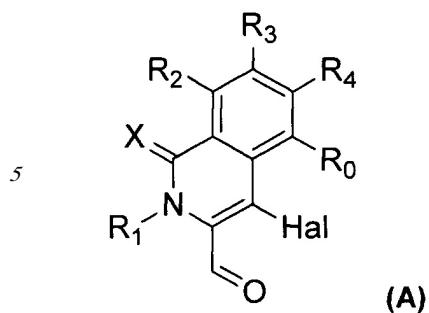
16. Фармацевтическая композиция для применения при лечении рака, при котором может быть полезным ингибирование JAK и/или FLT3, содержащая по меньшей мере эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

17. Фармацевтическая композиция по п. 16 для применения при лечении рака, где может быть полезным двойное ингибирование JAK и FLT3.

40 18. Фармацевтическая композиция по п. 16 для применения в лечении лейкоза, в частности острого миелоидного лейкоза.

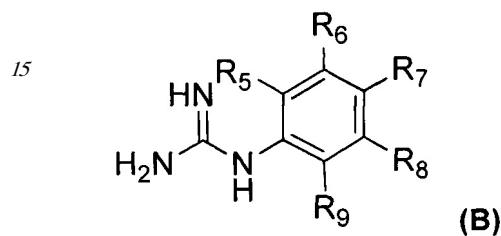
19. Способ получения соединения по п. 1, включающий реакцию связывания между:

- соединением следующей формулы (A):



10 где X, R₀, R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено в п. 1, R₂, R₃ и R₄ группы находятся, возможно, в защищенной форме, и Hal представляет собой атом галогена, например Br, и

- соединением следующей формулы (B):



20 где R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ являются такими, как определено в п. 1, указанные группы находятся, возможно, в защищенной форме, в присутствии основания, 25 последующее снятие защиты R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и/или R₉ групп, в случае когда они находятся в защищенной форме.

30

35

40

45